

Нестероидные противовоспалительные препараты — оптимизация применения с учетом факторов риска сердечно-сосудистых осложнений

Ю.А. Карпов, Т.Ю. Куликова

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – одни из самых популярных и эффективных в мире лекарственных средств. Более 30 млн. жителей земного шара ежедневно используют НПВП в качестве эффективного обезболивающего средства как при острых, так и при хронических состояниях [1–3].

Такая популярность объясняется особым спектром фармакологической активности НПВП – противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим эффектами. В этой ситуации вопросы безопасности НПВП имеют особое значение, поскольку эти средства применяются длительно, в амбулаторной практике, часто при самолечении. Особенно актуальна проблема контроля хронического болевого синдрома у больных пожилого возраста с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, поскольку большинство из них имеют сопутствующую патологию сердечно-сосудистой системы. Так, анализ частоты коморбидных заболеваний у 15 тыс. жителей США в возрасте 65 лет и старше, страдающих остеоартрозом, показал, что 80% из них имеют артериальную гипертензию (АГ), 31,3% – сахарный диабет, 38% – признаки сердечной недостаточности, 16,9% – ишемическую болезнь сердца (ИБС), а 17,3% – цереброваскулярные нарушения [4].

Остеоартроз и АГ относятся к числу часто сочетающихся заболеваний, для лечения которых практически всегда применяются НПВП и гипотензивные средства. По данным эпидемиологических исследований, в США НПВП назначают более чем трети больных АГ.

В то же время хронические воспалительные заболевания суставов (ревматоидный артрит (РА), псориатический артрит, анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева), системная красная волчанка) ассоциируются с высоким сердечно-сосудистым риском.

Поскольку на первом месте в лечении хронического болевого синдрома при ревматических и дегенеративных за-

болеваниях суставов стоят НПВП, при выборе препарата данной группы врач должен учитывать факторы риска у конкретного больного и данные о безопасности препаратов группы НПВП на основании критериев доказательной медицины.

Клинические достоинства НПВП во многом уменьшают серьезный риск развития класс-специфических осложнений. В первую очередь это касается опасности развития специфической патологии со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (НПВП-гастропатия), характеризующейся наличием эрозий, язв и “гастроинтестинальных катастроф” – кровотечения и перфорации. Наиболее часто появление данных осложнений у лиц, регулярно принимающих НПВП, – возрастает по сравнению с популяцией более чем в 4 раза. Пациенты, регулярно принимающие НПВП, погибают от желудочно-кишечных кровотечений в 2–3 раза чаще [4]. При этом подавляющее большинство угрожающих жизни осложнений со стороны ЖКТ возникает у лиц, имеющих факторы риска. Это пожилой возраст (старше 65 лет), наличие язвенного анамнеза (наибольшую опасность представляет уже возникавшее ранее желудочно-кишечное кровотечение), а также сопутствующий прием лекарств, влияющих на свертывающую систему крови (низкие дозы аспирина и иные антитромботические средства, прямые и непрямые антикоагулянты, высокие дозы глюкокортикостероидов – ГКС).

В серии эпидемиологических исследований, проведенных в европейских странах, четко показано, что максимальный риск опасных желудочно-кишечных осложнений отмечается на фоне приема таких неселективных НПВП (н-НПВП), как индометацин, пироксикам и кетопрофен (примерно в 1,5–3,0 раза выше в сравнении с диклофенаком) [1].

Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) (коксибы) были разработаны с целью снижения риска желудочно-кишечных осложнений. Поэтому появление в 1999 г. на мировом рынке первого представителя коксибов – целекоксиба было встречено с большим воодушевлением. Препарат целекоксиб (целебрекс), а затем и другие представители класса ингибиторов ЦОГ-2 – рофекоксиб (виокс), вальдекоксиб (бекстра) и новый представитель этого клас-

Юрий Александрович Карпов – первый заместитель генерального директора ФГУ РКНПК Минздравсоцразвития России.

Татьяна Юрьевна Куликова – аспирант, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК Минздравсоцразвития России.

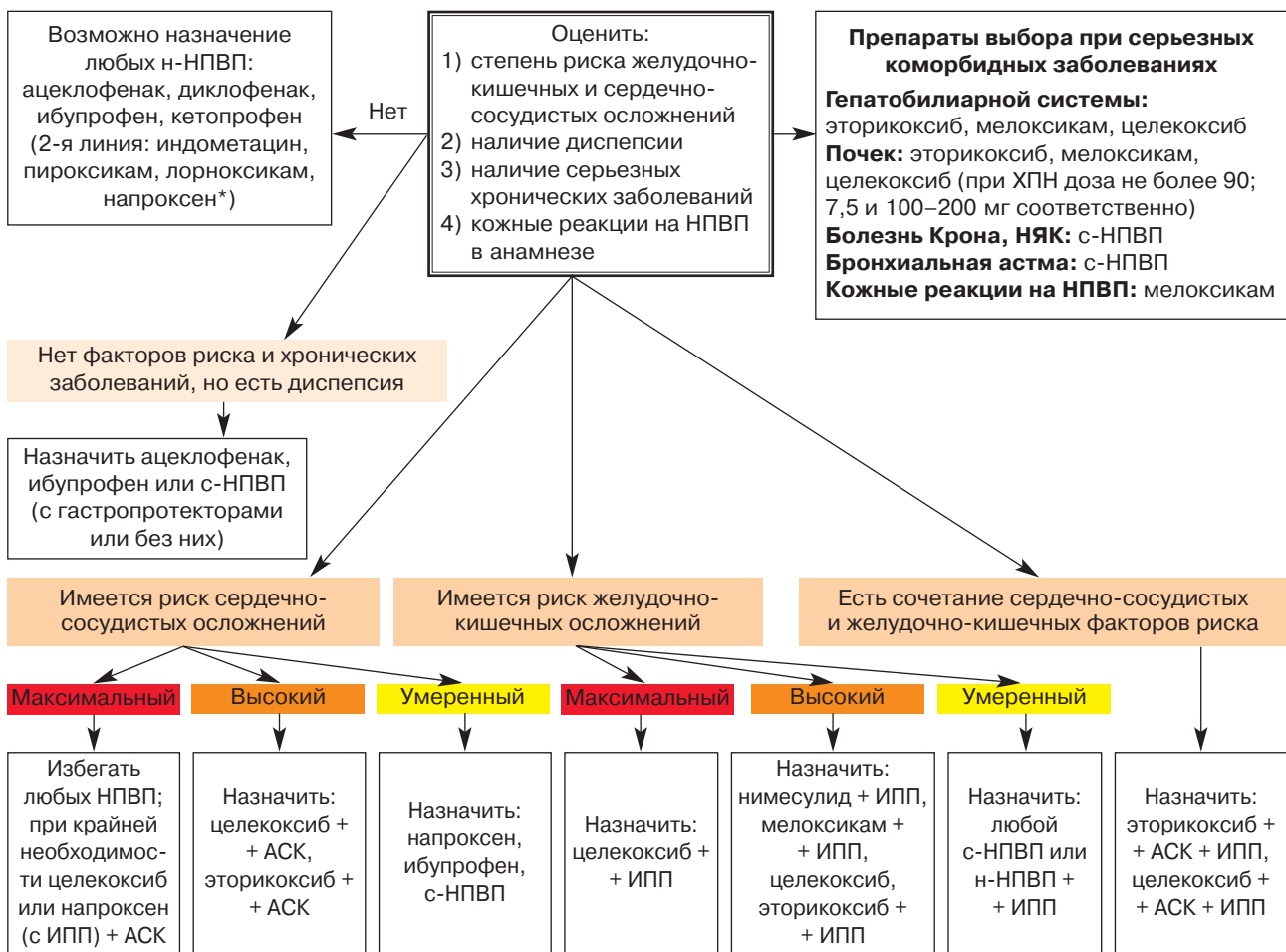


Рис. 1. Выбор НПВП с учетом риска лекарственных осложнений (по [1]). * – могут быть назначены и с-НПВП (на усмотрение лечащего врача). АСК – ацетилсалициловая кислота; НЯК – неспецифический язвенный колит; ХПН – хроническая почечная недостаточность.

са эторикоксиб (**Аркоксия**) – стали интенсивно исследоваться, и с учетом результатов исследований были разработаны соответствующие рекомендации (рис. 1) [1]. Для оценки желудочно-кишечной безопасности коксибов были проведены многочисленные клинические многоцентровые исследования. Противовоспалительная и антиангинальная эффективность коксибов сходна с таковой эффективностью н-НПВП, однако коксибы реже вызывали осложнения, связанные с поражением ЖКТ. Суммарное число желудочно-кишечных кровотечений у наиболее “чувствительных” категорий пациентов старше 65 лет при применении эторикоксиба было таким же, как в группе плацебо, и в несколько раз ниже, чем при использовании н-НПВП [5].

Однако в ходе проведения исследований специфические ингибиторы ЦОГ-2 приводили к повышению риска развития сердечно-сосудистых осложнений: инфаркта миокарда (ИМ), внезапной коронарной смерти, ишемического инсульта (табл. 1).

Это привело к тому, что в 2004 г. фармацевтическая компания Merck & Co. добровольно приостановила выпуск рофекоксиба и отозвала этот препарат с рынка. Основанием послужили промежуточные результаты исследования

APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx). Целью этого исследования была оценка профилактического эффекта рофекоксиба (виокса) в отношении рецидивов аденоматозного полипоза толстого кишечника.

По данным исследования APPROVe, использование рофекоксиба сопровождалось повышенным риском сердечно-сосудистых тромботических событий, который сохраняется еще в течение года после прекращения терапии.

Теоретической базой для рассмотрения вопроса тромботических осложнений стала гипотеза об антагонистическом воздействии на тромбоцитарно-сосудистый гомеостаз двух продуктов ЦОГ – тромбоксана A_2 и простагландина I_2 (простаглицлина). Специфические ингибиторы ЦОГ-2, уменьшая продукцию простаглицлина без влияния на синтез тромбоксана A_2 , могут усиливать эффекты тромбоксана A_2 , облегчать взаимодействие тромбоцитов и нейтрофилов с сосудистой стенкой и тем самым способствовать развитию тромбозов, повышать риск сердечно-сосудистых событий.

Учитывая вышесказанное, внимание было привлечено ко всему классу НПВП, как новых селективных, так и традиционных, давно и широко используемых.

Таблица 1. Сердечно-сосудистые события в исследовании VIGOR по данным FDA [6]

Событие	Рофекоксиб (n = 4047), n (%)	Напроксен (n = 4029), n (%)
Любое	47 (1,2)	20 (0,5)
Артериальное	42 (1,0)	19 (0,5)
Венозное (периферические тромбозы)	5 (0,1)	1 (0)
Сердечно-сосудистая смерть	6 (0,1)	6 (0,1)
Сердечные события (фатальные и нефатальные)	28 (0,7)	10 (0,2)
Острый инфаркт миокарда	20 (0,5)	4 (0,1)
Внезапная сердечная смерть	3 (0,1)	4 (0,1)
Нестабильная стенокардия	5 (0,1)	3 (0,1)
Церебрососудистые события (фатальные/нефатальные)	13 (0,3)	9 (0,2)
Периферические сосудистые события (фатальные/нефатальные)	6 (0,1)	1 (0)

Примечание. К артериальным событиям и случаям сердечно-сосудистой смерти отнесен геморрагический инсульт. Больные могли быть учтены более чем в одном ряду.

Наиболее крупное на сегодняшний день исследование по безопасности НПВП – MEDAL (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term). Двойным слепым методом изучался современный ингибитор ЦОГ-2 эторикоксиб (Аркоксия) в сопоставлении с классическим представителем класса НПВП диклофенаком. Было проведено моделирование реальной клинической практики, поскольку пациентам с факторами риска развития желудочно-кишечных осложнений рекомендовался прием ингибитора протонной помпы (ИПП), а больным с риском развития сердечно-сосудистых осложнений – аспирин в низкой дозе. Программа MEDAL была первой долгосрочной программой, созданной для оценки безопасности в отношении тромботических событий селективного ингибитора ЦОГ-2 эторикоксиба. В течение 2002–2004 годов в 1380 центрах 46 стран в исследование был включен 34 701 больной с остеоартрозом (72% популяции) или РА (28%) в возрасте 50 лет и старше. Участники были рандомизированы в группы терапии эторикоксибом (60–90 мг/сут; n = 17 412) и диклофенаком (150 мг/сут; n = 17 289). Гастропротекция ИПП строго рекомендовалась пациентам с высоким риском желудочно-кишечных осложнений (возраст >65 лет, анамнез желудочно-кишечных изъязвлений или кровотечений, сопутствующий прием ГКС, антикоагулянтов или антитромбоцитарных препаратов). Прием низкодозового аспирина (<100 мг/сут) рекомендовался лицам с установленной сердечно-сосудистой или цереброваскулярной патологией, а также с сахарным диабетом. В течение исследования (в среднем 18 мес) независимым комитетом регистрировались все желудочно-кишечные события. К осложненным событиям относились перфорация, непроходимость, осложненное кровотечение, к неосложненным – неосложненные кровотечения или язвы.

Результаты программы MEDAL: эторикоксиб в дозе 60 и 90 мг и диклофенак в дозе 150 мг показали одинаковую эффективность в лечении остеоартроза и РА (по шкале глобальной оценки статуса заболевания IGADS). Риск развития тромботических событий на фоне приема эторикоксиба и диклофенака был сопоставим. Отношение рисков для эторикоксиба по сравнению с диклофенаком составляло 0,95 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,81–1,11). Наиболее частым тромботическим событием в обеих группах лечения был нефатальный или фатальный ИМ (0,43 события на 100 пациенто-лет, получавших эторикоксиб, и 0,49 события на 100 пациенто-лет, получавших диклофенак). Исследование продемонстрировало значительное снижение клинически важных, прежде всего неосложненных, желудочно-кишечных нарушений при использовании селективного ингибитора ЦОГ-2 эторикоксиба в сравнении с диклофенаком. Полезный гастропротективный эффект эторикоксиба отмечен также в подгруппах больных, принимавших ИПП или низкодозовый аспирин. Кроме того, терапия ингибитором ЦОГ-2 переносилась лучше и приводила к меньшей частоте досрочного ее прекращения в связи с желудочно-кишечными осложнениями (рис. 2) [6].

В 2009 г. в Российской Федерации компанией “МСД Фармасьютикалс” зарегистрирован препарат Аркоксия (эторикоксиб). На сегодняшний день препарат применяется более чем в 80 странах мира. В нашей стране зарегистрированы следующие показания к его применению: симптоматическая терапия остеоартроза, РА, анкилозирующего спондилита, болей и воспалительной симптоматики, связанной с острым подагрическим артритом. При остром подагрическом артрите допускается прием эторикоксиба в дозе 120 мг в течение острого периода (не более 8 дней). Доза препарата при остеоартрите не должна превышать 60 мг, при РА – до 90 мг.

Аркоксия является специфическим ингибитором ЦОГ-2 с выраженным противовоспалительным, обезболивающим и жаропонижающим действием, при этом препарат не влияет на функцию тромбоцитов и не угнетает синтез простагландинов в желудке. Преимущество Аркоксии заключается в быстром повышении концентрации в плазме крови и быстром достижении обезболивающего эффекта. Благодаря уникальной фармакокинетики эторикоксиба анальгетический эффект достигается уже через 24 мин после приема препарата и сохраняется не менее 24 ч. Таким образом, эторикоксиб удобен в применении: достаточно одной дозы препарата в день, за счет чего увеличивается приверженность пациентов к лечению.

Следует также отметить, что эффективность приема Аркоксии в дозировке 60 мг сопоставима с таковой диклофенака в дозировке 150 мг, причем при применении последнего значительно чаще отмечают осложнения со стороны пищеварительного тракта.

При приеме Аркоксии в дозе 90 мг 1 раз в сутки у пациентов с РА отмечается снижение скованности и отечности суставов. Уменьшение выраженности болевого синдрома

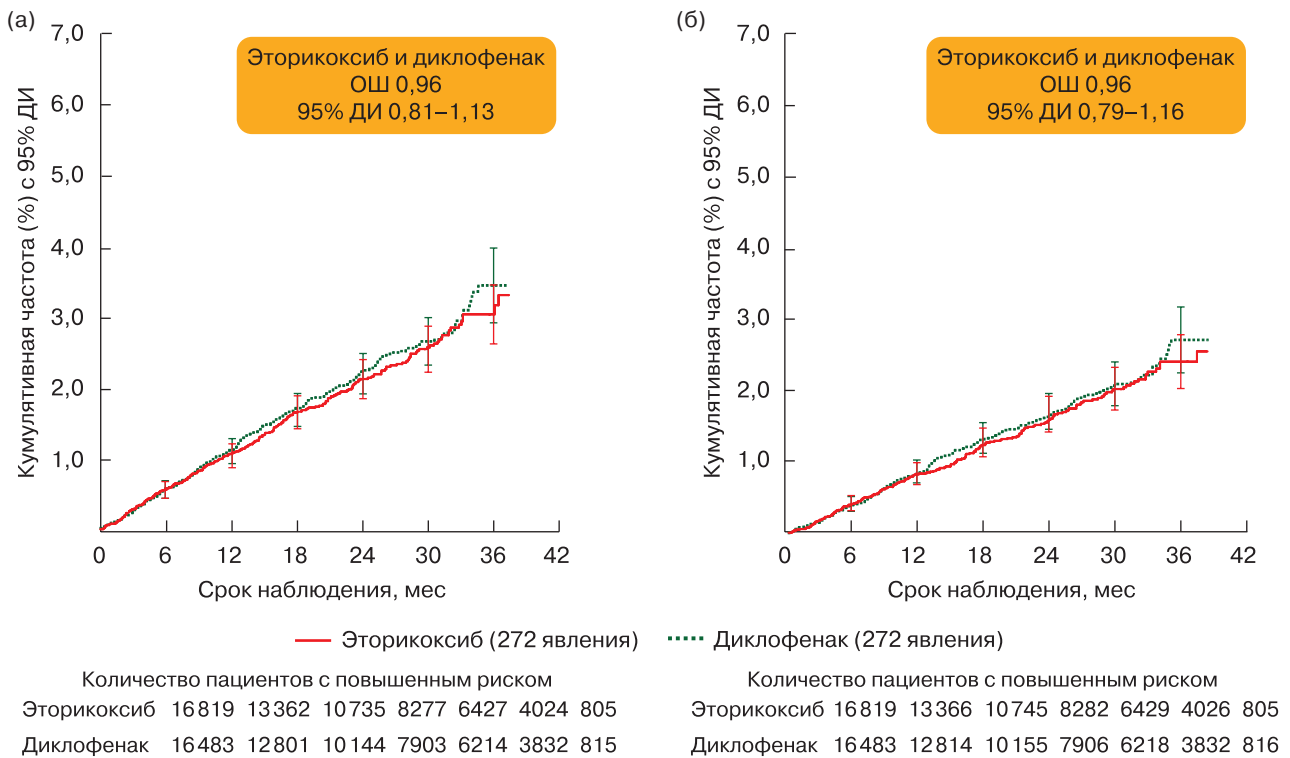


Рис. 2. Кумулятивная частота артериальных тромботических сердечно-сосудистых явлений (а) и конечных точек исследования Antiplatelet Trialists' Collaboration (APTC) – цереброваскулярных явлений, инфаркта миокарда, инсульта (б).

и активности воспалительного процесса проявляется быстрее, чем при лечении напроксеном и другими НПВП. Применение Аркоксиа в дозировке 60–90 мг не влияет на концентрацию метотрексата в плазме крови при параллельном применении.

В многоцентровом рандомизированном исследовании по применению эторикоксиба в лечении анкилозирующего спондилита по сравнению с напроксеном и плацебо оценивалась его эффективность, безопасность и переносимость в дозировке 90 и 120 мг/сут в течение 52 нед. В начальной фазе исследования длительностью 6 нед эторикоксиб (90 и 120 мг 1 раз в сутки) и напроксен (1000 мг/сут) были эффективнее плацебо. Во второй фазе продолжительностью 42 нед эффективность эторикоксиба в дозе 90 и 120 мг/сут была выше, чем эффективность напроксена в дозе 1000 мг/сут. На протяжении 52 нед эторикоксиб в указанных дозах был эффективным и в целом хорошо переносился больными при лечении анкилозирующего спондилита [7].

Таким образом, эторикоксиб (Аркоксия) – новый селективный ингибитор ЦОГ-2 с быстрым началом действия и значительной длительностью эффекта – может быть важным компонентом терапии острой и хронической боли, особенно связанной с артропатическими болевыми синдромами.

Проблема увеличения сердечно-сосудистого риска при приеме НПВП стоит очень остро, потому что многие пациенты с ревматологическими заболеваниями, вынужденные длительно принимать эти препараты, одновремен-

но страдают от хронических болезней сердечно-сосудистой системы и имеют повышенный риск осложнений.

Заслуживает большой интерес работа швейцарских ученых S. Trelle et al. [8]. В ней был проведен сетевой мета-анализ клинических исследований различных НПВП, в которых препараты сравнивались с плацебо либо другими НПВП. По мнению авторов, несмотря на относительно небольшое количество сердечно-сосудистых осложнений, зафиксированных в проанализированных исследованиях, проведенный анализ дает наиболее полную информацию по безопасности НПВП. И хотя для однозначных заключений данных всё еще мало, на основе полученной информации можно сделать вывод о том, что ни один из НПВП не является полностью безопасным для сердечно-сосудистой системы. Сердечно-сосудистый риск всегда надо принимать во внимание при назначении этого класса препаратов.

По данным контролируемых исследований и их мета-анализа, НПВП при ревматических заболеваниях превосходят по эффективности плацебо и парацетамол (уровень доказательности А). Однако у отдельно взятых пациентов имеются различия в ответе на тот или иной НПВП. Как причина этого явления обсуждаются индивидуальные особенности абсорбции, распределения и метаболизма препаратов.

В прямых сравнительных исследованиях селективных ингибиторов ЦОГ-2 и традиционных НПВП (кроме напроксена) каких-либо различий в отношении риска тромбоза обнаружено не было (табл. 2) [9].

Согласно последним российским национальным рекомендациям по применению НПВП (2009) при выборе кон-

Таблица 2. Риск сердечно-сосудистых событий при лечении различными НПВП (по [9])

Препарат	Относительный риск (95% доверительный интервал)
Рофекоксиб	
≤25 мг	1,33 (1,00–1,79)
>25 мг	2,19 (1,64–2,91)
Эторикоксиб	1,06 (0,91–1,23)
Диклофенак	1,40 (1,16–1,70)
Напроксен	0,97 (0,87–1,07)
Пироксикам	1,06 (0,70–1,59)
Ибупрофен	1,07 (0,97–1,18)
Мелоксикам	1,25 (1,00–1,55)
Индометацин	1,30 (1,07–1,60)

кретного препарата для длительного применения необходимо оценить безопасность лечения с учетом наличия или отсутствия соответствующих факторов риска (заболевания ЖКТ и сердечно-сосудистые заболевания), стоимости лечения и предпочтения пациента (для лиц, уже принимающих эти препараты в течение длительного времени). Это позволит выработать стратегию профилактики возможных осложнений.

Так, внедрение в клиническую практику селективных НПВП (с-НПВП) и применение ИПП в качестве “гастропротекторов” существенно снизило частоту НПВП-гастропатии. По данным G. Singh (США), частота развития желудочно-кишечного кровотечения снизилась на 75% за год (2009 г.) благодаря повышению образованности врачей и информированности пациентов. Очень важной является работа французских ученых, опубликованная в 2010 г. и представляющая собой анализ национальной базы данных CADEUS. Статистическая система CADEUS содержит информацию о 23535 больных, принимавших “коксибы”, и 22919 больных, принимавших “традиционные” НПВП. Согласно полученным данным, в настоящее время частота опасных побочных эффектов со стороны ЖКТ представляется достаточно низкой – 3,3 эпизода на 10000 больных в год на фоне приема коксибов. Как видно, причина положительной динамики – эффективная профилактика. Так, если ранее все больные с факторами риска желудочно-кишечных осложнений применяли н-НПВП, то сегодня большинство используют с-НПВП, при необходимости – с омепразолом. При ревматических заболеваниях европейские и американские рекомендации предлагают применять НПВП в качестве симптоматических средств для уменьшения боли и воспаления. При этом необходимо учитывать, что больные РА имеют увеличенный риск заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых катастроф и сердечной недостаточности. Относительный риск (ОР) развития сердечно-сосудистых осложнений при РА – от 1,4 до 3,96. Причинами раннего развития атеросклероза при РА и системной красной волчанке являются накопление традиционных факторов риска и наличие хронического воспаления (единые воспалительные механизмы, лежащие в основе

ревматических заболеваний и атеросклероза). Поэтому проведение терапии НПВП требует от врача знаний не только о механизме действия этих средств, но и о возможных нежелательных явлениях, включая факторы риска и пути их коррекции.

Использование низких доз аспирина рассматривается как действенное средство для профилактики тромбоэмболических осложнений на фоне приема НПВП, которое следует использовать у всех больных, имеющих высокий сердечно-сосудистый риск. Так, по данным популяционного исследования G. Singh et al. (всего 2356885 пациенто-лет, 15343 эпизода ИМ), комбинированное применение НПВП и низких доз аспирина снижало риск развития сердечно-сосудистых катастроф на 20–30%. Так, если у больных, получавших целекоксиб, ОР развития без использования ацетилсалициловой кислоты составил 1,12, то при комбинации с ней – 0,88. Важным исключением здесь является ибупрофен, который снижает антитромботическое действие аспирина и поэтому не должен с ним сочетаться. В работе G. Singh et al. ОР инфаркта миокарда у принимавших ибупрофен без аспирина и с аспирином составил 1,08 и 1,2 соответственно [12].

На основании российских рекомендаций по применению НПВП (2009) при выборе препарата для длительной терапии необходимо руководствоваться следующими положениями.

Эффективность всех НПВП в средних и высоких терапевтических дозах при длительном применении одинакова (нет четких доказательств обратного) (уровень доказательности А).

Наиболее частым осложнением, возникающим при приеме НПВП и служащим причиной прерывания терапии, является диспепсия, однако это осложнение как таковое не угрожает жизни пациента (уровень доказательности А).

Серьезные осложнения со стороны ЖКТ возникают реже всего при использовании с-НПВП (уровень доказательности А).

Применение комбинации НПВП и ИПП существенно снижает риск развития серьезных желудочно-кишечных осложнений (уровень доказательности А). При этом профилактическая эффективность комбинации с-НПВП + ИПП выше, чем комбинации н-НПВП + ИПП (уровень доказательности В).

Диспепсия реже возникает у больных, принимающих с-НПВП (уровень доказательности А).

Напроксен, ибупрофен и с-НПВП более безопасны в отношении риска дестабилизации АГ и сердечной недостаточности (уровень доказательности В).

Применение напроксена и целекоксиба более безопасно в отношении риска развития сердечно-сосудистых катастроф (уровень доказательности В), тем не менее их применение у больных с высоким риском развития последних возможно только на фоне антиагрегантной терапии. Ибупрофен существенно снижает антиагрегантную

Таблица 3. Градация факторов риска по значимости

Риск	НПВП-гастропатия	Сердечно-сосудистые катастрофы
Умеренный	• Пожилой возраст без дополнительных факторов риска • Язвы в анамнезе (редкие рецидивы язв) • Прием ГКС • Курение и прием алкоголя • Инфицированность <i>H. pylori</i>	Компенсированная лечением АГ и сердечная недостаточность. Наличие “традиционных” сердечно-сосудистых факторов риска при отсутствии признаков ИБС, подтвержденных клинически или инструментальными методами
Высокий	• Язвенный анамнез • Прием аспирина, антикоагулянтов и иных препаратов, влияющих на свертываемость крови	Некомпенсированная АГ и сердечная недостаточность, не осложненная ИБС
Очень высокий	• Язвы, осложненные кровотечением или перфорацией • Часто рецидивирующие язвы (особенно НПВП-индуцированные) • Комбинация двух факторов риска и более	ИБС + перенесенный ИМ или операции (аортокоронарное шунтирование, эндоваскулярное стентирование и др.), а также ишемический инсульт

эффективность аспирина и не должен с ним сочетаться (уровень доказательности В). Следует помнить, что напроксен более опасен в плане развития желудочно-кишечных осложнений, чем многие другие н-НПВП, поэтому отношение сердечно-сосудистого и желудочно-кишечного риска для этого препарата в целом неблагоприятно.

Применение аспирина в низких дозах существенно снижает риск развития сердечно-сосудистых катастроф на фоне приема любых НПВП (за исключением ибупрофена).

Следует также учесть, что “тяжесть” факторов риска неодинакова. Их градация (максимальный, высокий и умеренный риск) приведена в табл. 3.

Необходимо проводить тщательное мониторингирование состояния сердечно-сосудистой системы в течение всего

периода лечения НПВП у больных, имеющих высокий сердечно-сосудистый риск.

Расчет вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений – обязательный компонент оценки суммарного риска при назначении НПВП. Необходимо информировать больных и врачей о возможности подобных осложнений, активно выявлять характерные жалобы, контролировать артериальное давление и ЭКГ в течение всего периода лечения НПВП у больных с соответствующими факторами риска.

Следует избегать назначения любых НПВП больным с крайне высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (прогрессирующая ИБС, ИМ в анамнезе и операции на коронарных сосудах), а также с неконтролируемой АГ и сердечной недостаточностью.

По мнению ведущих экспертов, НПВП как класс способны увеличивать опасность сосудистых катастроф, однако этот фактор существенно уступает по значимости другим, таким как курение, дислипидемия, ожирение и т.д. [10].

Серьезное беспокойство вызывает применение НПВП у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Однако до создания новых анальгетиков препараты данного класса будут широко использоваться в связи с отсутствием альтернативы [11].

Список литературы

1. Насонов Е.Л. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: Клинические рекомендации. М., 2006.
2. Каратеев А.Е. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: Клинические рекомендации. М., 2009.
3. Brune K., Hinz B. // Arthritis Rheum. 2004. V. 50. P. 2391.
4. Wang P.S. et al. // Hypertension. 2005. V. 46. P. 273.
5. Baraf H.S. et al. // J. Rheumatol. 2007. V. 34. P. 408.
6. Food and Drug Administration Memorandum. Review of cardiovascular safety database. Rofecoxib (MK-0966). February 1, 2001 // http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b2_06_cardio.pdf
7. van der Heijde D. et al. // Arthritis Rheum. 2005. V. 52. P. 1205.
8. Trelle S. et al. // BMJ. 2011. V. 342. doi: 10.1136/bmj.c7086.
9. McGettigan P., Henry D. // JAMA. 2006. V. 296. P. E1.
10. Ray W.A. et al. // Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes. 2009. V. 2. P. 155.
11. Solomon D.H. // Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes. 2009. V. 2. P. 146.
12. Singh G. et al. // Ann. Rheum. Dis. 2006. V. 65. Suppl. II. P. 61.
13. Cannon C. et al. // Lancet. 2006. V. 368. P. 1771. ●



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Новости кардиологии”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 80 руб., на один номер – 40 руб.

Подписной индекс 37211