

Новые возможности оптимизации терапии у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с гипертонической болезнью

Н.А. Николаев

Омская государственная медицинская академия. Омск, Россия

New perspectives in optimizing treatment of coronary heart disease and arterial hypertension patients

N.A. Nikolaev

Omsk State Medical Academy. Omsk, Russia

Цель. Повысить эффективность терапии больных, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. 104 больных стабильной стенокардией напряжения (ССН) в сочетании с АГ, в т.ч. 52, использующих комбинированную антигипертензивную и антиишемическую терапию в соответствии с клиническими стандартами, и 52, получающих аналогичное лечение с добавлением триметазидина. Объем обследования кардиологического больного производился в соответствии с ОСТ 91500.11.0002-2002. Для исследования качества жизни (КЖ) использовался специализированный опросник «Quality of Life Index Cardiac Version IV».

Результаты. Обнаружены повышение клинической эффективности и улучшение КЖ больных ССН в сочетании с АГ при включении в схемы комбинированной терапии триметазидина в форме медленного освобождения.

Заключение. У больных ССН в сочетании с АГ включение в состав комбинированной терапии триметазидина МВ улучшает качество патогенетической терапии.

Ключевые слова: стенокардия, артериальная гипертензия, комбинированная терапия, триметазидин МВ.

Aim. To increase treatment effectiveness in patients with coronary heart disease (CHD) and arterial hypertension (AH).

Material and methods. In total, 104 patients with stable effort angina (SEA) and AH, including 52 subjects receiving combination standard antihypertensive and anti-ischemic therapy, and 52 also receiving trimetazidine, were included in the study. Cardiac patients were examined according to medical standard OST 91500.11.0002-2002. Quality of life (QoL) was assessed with a special questionnaire, «Quality of Life Index Cardiac Version IV».

Results. Increased clinical effectiveness and improved QoL was observed among SEA and AH patients receiving combination therapy including slow-release trimetazidine.

Conclusion. Adding trimetazidine MB to combination therapy of SEA and AH patients improved the quality of pathogenetic treatment.

Key words: Angina, arterial hypertension, combination therapy, trimetazidine MB.

В отечественных клинических исследованиях (КИ) кардиопротекторы до сих пор фигурируют редко. Это объясняется тем, что монотерапия такими препаратами проблематична, т.к. лечение больных с тяжелыми и жизнеугрожающими состояниями, к которым относятся ишемическая болезнь сердца (ИБС) и гипертоническая болезнь, должно соответствовать клиническим стандартам [4]. Включение кардиопротекторов в традиционные те-

рапевтические схемы имеет свои сложности, поскольку, не являясь препаратами первого выбора, они назначаются в качестве пятого, шестого, седьмого препарата, что обычно расценивается как polipragmasia, причем эта коллизия характерна не только для России. Результаты международного, эпидемиологического обзора демонстрируют, что в Китае, Чешской Республике, Греции, Венгрии, Португалии, России и Словацкой Республике отсут-

©Н.А.Николаев, 2007

e-mail: niknik.67@mail.ru

Тел.: 8-913-678-25-66; (3812) 53-49-08

тствуют клинические стандарты использования многокомпонентных схем антиишемической терапии [5]. В то же время, в некоторых международных рекомендациях [9,10] миокардиальные цитопротекторы включены в схемы комбинированной терапии как препараты с эффективностью класса IIВ и уровнем доказательности В.

До последнего времени в этих схемах весьма неопределенной оставалась роль триметазидина. Однако выполненные в последние годы исследования его эффективности, прежде всего антиишемической, позволили расширить область применения этого препарата. Результаты исследования ЕТТИС (Etude de la Trimetazidine dans l'Insuffisance Coronaire Chronique) и др. продемонстрировали, что добавление к терапии β -адреноблокаторами (β -АБ) триметазидина, обладающего цитопротективным действием, в большей степени повышает толерантность к физической нагрузке (ТФН) и улучшает самочувствие пациентов, чем добавление изосорбида динитрата (ИД) [6,7]. Способность триметазидина медленного высвобождения (МВ) как модулятора метаболизма миокарда уменьшать количество эпизодов ишемии и улучшать качество жизни (КЖ) пациентов была подтверждена в отечественном исследовании ПАРАЛЛЕЛЬ (Программа по выявлению пациентов с неэффективной терапией β -адреноблокаторами и сРАВнительной оценке эффективности добавЛЕНИЯ к терапии триметазидина МВ или изосорбида динитрата при стабильной стенокардии) [3].

Улучшение клинической эффективности терапии при включении в схему триметазидина основывается на его способности в условиях ишемии селективно ингибировать митохондриальный фермент — длинноцепочечную 3-кетоацил КоА-тиолазу, что снижает активность окисления жирных кислот (ЖК) и приводит к восстановлению сопряжения между гликолизом и окислительным фосфорилированием. Появление лекарственной формы МВ существенно повысило комплаентность препарата, в первую очередь за счет уменьшения кратности приема до 2 раз в сутки. В результате у клиницистов появилась возможность изучения эффективности триметазидина в условиях комбинированной терапии. Это тем более интересно, что такие исследования наиболее приближаются к условиям реальной амбулаторной практики [1,2,8]. Настоящее КИ выполнено у пожилых больных с сочетанной кардиологической патологией, требующей постоянной и разнонаправленной лекарственной поддержки.

Цель исследования — изучить возможность повышения эффективности терапии больных, страдающих ИБС в сочетании с гипертонической болезнью (ГБ), путем включения в нефиксированные лекарственные комбинации триметазидина в форме МВ (Предуктал® МВ, Лаборатории Сервье, Франция).

Материал и методы

104 жителя крупного индустриального центра Западной Сибири в возрасте 56–65 лет, в т.ч. — 52 мужчины (средний возраст $58,9 \pm 5,5$ года) и 52 женщины (средний возраст $59,7 \pm 5,7$ года). У всех участников исследования диагностирована ИБС в нозологической форме стабильной стенокардии напряжения (ССН), I–III функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов 1976 в модификации ВКНЦ РАМН, 1982, в сочетании с ГБ III степени согласно классификации ВНОК 2004, со степенью риска 4 по классификации Европейского общества гипертонии /Европейского общества кардиологов (ЕОГ/ЕОК, 2003; ДАГ-2, 2004) с зарегистрированным стажем АГ ≥ 10 лет (средний стаж $15,4 \pm 5,1$ года). ИБС и ГБ оценивались как конкурирующие заболевания. В качестве ведущего осложнения рассматривали хроническую сердечную недостаточность 1–3 стадий, I–III ФК по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA). Участники исследования дали добровольное, информированное согласие на участие в исследовании, соответствующем рекомендациям Высшей аттестационной комиссии Минобнауки РФ «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека», и декларировали приверженность проводимой и предлагаемой схемам лечения (прием препаратов с регулярностью и в дозах, соответствующих рекомендациям лечащего врача, отказ от самостоятельного прекращения приема препаратов).

В качестве препаратов базисной патогенетической терапии использовали: гидрофильный ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) лизиноприл, липофильный ИАПФ периндоприл в химической форме периндоприла третбутиламината, липофильный ИАПФ эналаприл в химической форме эналаприла малеата, хлорбензамидный диуретик (хД) индапамид, тиазидный диуретик (тД) гидрохлортиазид, блокатор кальциевых каналов (БКК) нифедипин в форме МВ, селективный β_1 -адреноблокатор (β -АБ) метопролол в химической форме метопролола тартрат; изосорбида-5-мононитрат (ИМН) в форме МВ. В качестве антиишемического препарата «по потребности» купирующего эпизоды болевой ишемии миокарда и/или их эквиваленты (одышку) использовали нитроглицерин (НГ) в виде аэрозольной формы сублингвального применения. Препаратом исследования служил триметазидин в химической форме триметазидина дигидрохлорида в лекарственной форме МВ. Выбор лекарственных средств для настоящего исследования основывали на типичности, эффективности и степени изученности.

Наблюдение за участниками исследования осуществляли с выполнением объема исследований, соответствующего требованиям Отраслевого стандарта 91500.11.0002-2002 «Протокол ведения больных — Сердечная недостаточность» Минздрава РФ 2002 [4]. Монитория артериального давления (АД) и частоты пульса выполнялась по стандартной методике измерителем «OMRON M1 (HEM-422)». КЖ изучали, используя опросник Ferrans & Power (Quality of Life Index Cardiac Version IV).

Больных рандомизировали в 2 группы по 52 участника в каждой, с дополнительной стратификацией по возрасту, полу, тяжести ведущей нозологии и степени выраженности сопутствующей патологии (таблица 1). Все участники КИ в амбулаторном режиме принимали не-

Таблица 1

Общая характеристика исследуемых групп

Показатель	Группа I (n=52; $\pm \sigma$)	Группа II (n=52; $\pm \sigma$)
Мужчины, %	50	50
Средний возраст, лет	59,2 $\pm$ 6,4	59,6 $\pm$ 6,6
Стаж заболевания, лет	15,4 $\pm$ 5,1	15,3 $\pm$ 5,4
САД, мм рт.ст.	169,42 $\pm$ 34,1	169,28 $\pm$ 38,6
ДАД, мм рт.ст.	96,74 $\pm$ 25,6	96,77 $\pm$ 25,4
Пульсовое АД, мм рт.ст.	72,68 $\pm$ 24,1	72,51 $\pm$ 25,3
СГД, мм рт.ст.	120,93 $\pm$ 14,6	120,87 $\pm$ 15,1
Глюкоза капилл. крови, ммоль/л	5,21 $\pm$ 0,40	4,54 $\pm$ 0,41
Протромбиновый индекс, %	95,66 $\pm$ 4,62	97,71 $\pm$ 4,47
Белок крови общий, г/л	70,81 $\pm$ 1,12	71,23 $\pm$ 1,11
Холестерин общий, ммоль/л	5,92 $\pm$ 0,62	6,51 $\pm$ 0,63
β -липопротеиды, оптич. ед.	52,47 $\pm$ 4,93	55,04 $\pm$ 4,91
Триглицериды, ммоль/л	1,52 $\pm$ 0,31	1,44 $\pm$ 0,24
Креатинин крови, мкмоль/л	75,41 $\pm$ 3,94	72,29 $\pm$ 3,43
Мочевина крови, ммоль/л	5,22 $\pm$ 0,71	5,73 $\pm$ 0,44
Калий плазмы крови, ммоль/л	4,02 $\pm$ 0,11	4,24 $\pm$ 0,11

Примечание: во всех случаях отсутствуют статистически значимые различия между группами по непараметрическим критериям Wald-Wolfowitz ($p > 0,05$) и Pirson ($\chi^2 > 0,05$); СГД – среднее гемодинамическое давление.

фиксированные комбинации указанных препаратов в течение не менее 6 месяцев до момента включения в исследование.

В соответствии с дизайном, с 1 дня исследования участникам I группы была назначена комбинация гидрофильного или липофильного ИАПФ с хД или тД, с добавлением в качестве третьего препарата ретардной формы БКК нифедипина или селективного β -АБ метопролола, в качестве четвертого препарата – ретардной формы ИМН. В течение 2 недель оценивали эффективность проводимой терапии и, при необходимости, доза по ИАПФ, БКК и β -АБ последовательно титровалась. Суточные дозы диуретика (хД, тД) и ИМН оставались неизменными. НГ использовали участники КИ в свободном режиме, «по потребности», с количественным учетом разовых и суточных доз.

В группе II дизайн ведения больных и лекарственное лечение были тождественны I группе, но в комбинированную медикаментозную терапию дополнительно был включен триметазидин МВ в фиксированной суточной дозе 70 мг (по 35 мг в 2 приема через 12 часов).

Статистическую значимость результатов исследования оценивали методами параметрической и непараметрической статистики. При анализе таблиц сопряженности оценивали значения статистики Пирсона (χ^2), информационной статистики Callback. Проверка гипотезы о различии в независимых выборках осуществлялась по критериям Wald-Wolfowitz и Mann-Whitney. Для проверки гипотезы о различии в связанных выборках использовался критерий Wilcoxon (Matched Pairs Test). Статистическая обработка материала, построение графиков и таблиц производились с использованием программных пакетов статистической обработки данных SPSS 13.0 и StatSoft Statistica 6.0 for Windows.

Результаты и обсуждение

Все участники КИ имели клинические симптомы ИБС: жалобы на боль во время физической и/или психо-эмоциональной нагрузки, локализуемую преимущественно за грудиной и в левой по-

ловине грудной клетки (94,6%), с иррадиацией в типичные точки (51,3%), и/или одышку (24,7%). Мужчины отмечали клинические проявления ССН значительно чаще, чем женщины: 3,44 показателя у мужчин vs 1,34 у женщин; критерий Wald-Wolfowitz ($p = 0,017$).

По данным электрокардиографического исследования, у всех больных зарегистрированы патологические изменения в миокарде: нарушение метаболических процессов (97,2%), гипертрофия миокарда левых отделов сердца (84,4%), нарушение проводимости по ножкам пучка Гиса (22,0%). При этом нарушение биоэнергетических процессов в миокарде и гипертрофия левых отделов сердца у мужчин и женщин встречались с практически равной частотой (Wald-Wolfowitz, $p = 0,19$; Pirson, $\chi^2 = 0,16$).

При эхокардиографическом (ЭхоКГ) исследовании обнаружено патологическое увеличение внутреннего диаметра устья аорты, толщины межжелудочковой перегородки (МЖП), полостей левого предсердия (ЛП) и правого желудочка (ПЖ). У мужчин было отмечено превышение предельно допустимых размеров задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) (во всех случаях по Wilcoxon, $p > 0,05$). ЭхоКГ признаки гипертрофии миокарда и кардиодилатационного синдрома: МЖП в конце диастолы $> 0,9$ см, ЗСЛЖ в конце диастолы $> 1,0$ см, полость ЛП $> 3,6$ см, полость ПЖ в конце диастолы $> 2,2$ см, масса миокарда ЛЖ > 183 г у мужчин и 141 г у женщин, выявлены у мужчин (за исключением толщины ЗСЛЖ) и у женщин (во всех случаях по Student $p < 0,05$).

В настоящем КИ для оценки эффективности проводимой терапии были установлены следующие суррогатные конечные точки: уменьшение частоты эпизодов болевой ишемии миокарда и/или их экви-

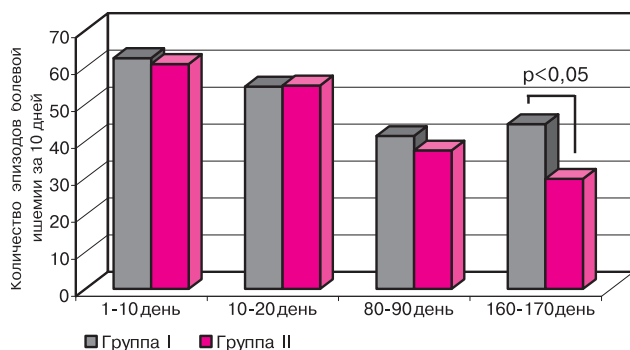


Рис. 1 Антиишемическая эффективность проводимой терапии (оценка десятидневных периодов в проекциях контрольных точек исследования).

валентов не менее чем на 10%; достижение целевого систолического и диастолического АД (САД и ДАД) или снижение САД не менее чем на 20%, ДАД не менее чем на 10%; улучшение (или отсутствие ухудшения) исследуемых клинических и биохимических показателей в целом по группам. В качестве контрольных сроков были установлены 1, 2, 12 и 24 недели исследования. В качестве интегральной конечной точки исследования установлено изменение КЖ через 24 недели исследования не менее чем на 10% от исходного.

Показатели АД фиксировались по состоянию на 1, 12 и 24 неделю. Учитывались анамнестические данные о максимальных значениях САД и ДАД. Результаты КИ продемонстрировали удовлетворительный антигипертензивный эффект проводимой терапии. Средние значения САД в начале исследования — 176 мм рт.ст. в I группе и 175 мм рт.ст. во II группе, были на 35% ниже максимальных показателей — 213 мм рт.ст. в обеих группах, но значительно превышали целевое САД. Средние значения ДАД — 101 мм рт.ст. в обеих группах, были ниже максимальных показателей на 11% (113 мм рт.ст.), и также превышали целевое ДАД. За 12 недель исследования САД удалось снизить на 10%, ДАД на 9%, а за 24 недели на 22% и 16% соответственно. К завершению КИ в обеих группах были достигнуты целевые (для настоящего исследования) значения АД, при этом не было зарегистрировано статистически значимых различий между группами как по уровню САД, так и ДАД — во всех случаях: Wald-Wolfowitz ($p>0,5$); Mann-Whitney ($p>0,5$).

Антиишемическая эффективность исследуемых комбинаций оказалась различной (рисунок 1). Частота эпизодов болевой ишемии миокарда в I и II группах, не различаясь в начале исследования (62,5 и 60,9 случаев, соответственно), симметрично уменьшалась на 11% в течение следующих 10 дней. Через 12 недель отмечено сохранение тенденции к уменьшению частоты эпизодов болевой ишемии миокарда в обеих группах: на 34% в группе I и на

39% в группе II; статистически незначимые различия: Mann-Whitney ($p=0,62$). Существенные различия были выявлены после 24 недель применения изучаемых лекарственных комбинаций. У больных в группе I дальнейшее уменьшение частоты эпизодов болевой ишемии прекратилось. Более того, при сравнении результатов терапии на 80-90 и 160-170 дни отмечено статистически незначимое увеличение частоты эпизодов болевой ишемии на 6% — с 41,4 до 44,6; Wilcoxon ($p=0,59$). В группе II частота эпизодов болевой ишемии миокарда продолжала уменьшаться, составив 51% снижения от исходного уровня (до 29,8 случаев).

Выявленные различия можно объяснить тем, что у больных в I группе, начиная с 70-90 дней приема пролонгированных нитратов, формируется рефрактерность к их прямому миотропному действию. Одновременно у больных во II группе рефрактерность к нитратам компенсируется другими механизмами антиангинальных эффектов триметазида, способность которого нормализовать энергетический метаболизм клеток миокарда с одновременным восстановлением сопряжения гликолиза с окислительным декарбоксилированием в кардиомиоцитах повышается с течением времени.

Помимо основных терапевтических эффектов изучаемых комбинаций препаратов, оценивали лабораторную характеристику биологических сред больных. В обеих группах отмечена незначительная тенденция к увеличению содержания билирубина в плазме крови, однако во всех случаях его уровень не превысил верхней границы нормы, а между группами отсутствовали статистически значимые различия; Mann-Whitney ($p=0,88$). Уровень общего холестерина плазмы крови в исследуемых группах превышал нормальные значения, при этом в течение 24 недель не было отмечено его значимого изменения — в обеих группах: Wilcoxon ($p>0,05$), при этом между группами отсутствовали статистически значимые различия: Mann-Whitney ($p=0,92$). Содержание в крови β -липопротеидов изменялось более заметно, повысившись в течение 24 недель на 9% — в обеих группах: Wilcoxon ($p<0,05$), однако между группами отсутствовали статистически значимые различия — Mann-Whitney ($p=0,9$). Уровень креатинина через 24 недели значимо не отличался от исходного, и его величина не превысила нормальных значений. Изменение содержания мочевины было статистически незначимо во всех случаях: Wilcoxon ($p>0,05$).

Динамика частоты сердечных сокращений (ЧСС) в целом соответствовала фармакологическим эффектам используемых препаратов (рисунок 2). В период исследования отмечено статистически незначимое урежение ЧСС в обеих группах: Wilcoxon ($p>0,05$), что может быть обусловлено применением в комбинациях терапевтических доз β -АБ. Значимые межгрупповые различия отсутствовали.

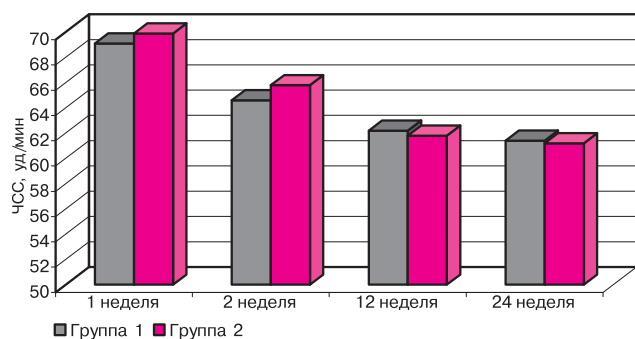


Рис. 2 Изменение ЧСС на фоне проводимой терапии.

В качестве инструмента исследования КЖ использовали опросник Ferrans & Power «Quality of Life Index Cardiac Version IV», позволяющий в динамике оценивать суммарный Индекс качества жизни QLI (Total index of quality of life), и его важнейшие составляющие: индекс здоровья HI (Index of health), индекс социального статуса ISS (Index of the social status), индекс психологического статуса IPS (Index of the psychological status) и индекс семейной удовлетворенности ISF (Index of satisfaction family). В результате исследования получено статистически незначимое повышение HI на 6,7% в группе I – Wilcoxon ($p=0,06$) и значимое 17,1% в группе II – Wilcoxon ($p=0,027$), причем в обеих группах отмечен наибольший прирост этого показателя к 12 неделе КИ (рисунок 3).

Показатели других шкал опросника в группе I значимо не менялись. Таким образом, результаты исследования КЖ свидетельствуют о позитивном влиянии терапии триметазидином на психологическое состояние пациентов.

Выявленные различия в суммарной эффективности сравниваемых терапевтических схем требуют логического обоснования. Вероятно, полученные результаты во многом определяет фармакологическая «универсальность» триметазидина. Многообразие механизмов прямого антиишемического действия и способность поддерживать энергетический метаболизм сердца, нейросенсорных органов в условиях гипоксии, одновременно нивелируя внутриклеточный ацидоз, с одной стороны, позволяет получить прямой терапевтический эффект, с другой — потенцировать однонаправленные эффекты препаратов других групп (β -АБ, БКК, нитратов). Способность Предуктала® МВ увеличивать коронарный резерв повышает ТФН. Суммирование этих эффектов улучшает как объективные, так и субъективные показатели здоровья: отмечается не только урежение частоты и продолжитель-

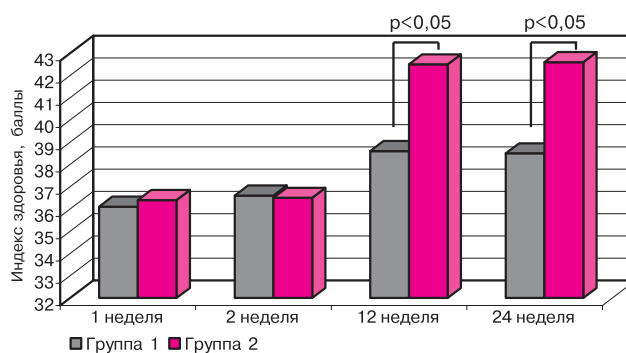


Рис. 3 Изменение HI на фоне проводимой терапии.

ности эпизодов болевой ишемии миокарда, но и уменьшение интенсивности боли; не только снижение выраженности одышки, но и облегчение ее переносимости, результатом чего является повышение КЖ больного.

Включение в схемы комбинированной терапии триметазидина не изменило их антигипертензивной эффективности, что подтверждает отсутствие значимого влияния препарата на показатели САД и ДАД, как в начале терапии, так и при длительном применении.

Следует отметить, что за рамками настоящего КИ осталась оценка других потенциальных эффектов триметазидина, в частности, продолжительность исследования не позволила адекватно оценить степень его влияния на гипертрофию миокарда и процессы миокардиального склерогенеза за счет способности понижать интенсивность миграции полинуклеарных нейтрофилов и их инфильтрацию в ишемизированные и реперфузионные ткани миокарда у пожилых больных. С учетом выбранного контингента проблематично адекватно оценить эффективность триметазидина в лечении больных с явлениями кохлео-вестибулярных ишемических нарушений. Заслуживает внимания эффективность терапевтических схем с триметазидином при борьбе с ХСН. Все это может послужить основой новых исследований.

Выводы

Триметазидин МВ у пожилых больных ИБС в сочетании с АГ при длительном применении повышает клиническую эффективность комбинированной терапии и улучшает КЖ.

У пожилых больных ССН, сочетающейся с АГ, триметазидин МВ может быть использован в качестве средства, способствующего повышению клинической эффективности комбинированной терапии и улучшающего КЖ.

Литература

1. Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Ролик Н.Л. Артериальная гипертензия у больных пожилого и старческого возраста: этиология, клиника, диагностика, лечение. Клин мед 1997; 12: 8-13.
2. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Белоусов Д.Ю. и др. Основы клинической фармакологии и рациональной терапии: руководство для практикующих врачей. Под общ. ред. Ю.Б. Белоусова, М.В. Леоновой. Москва «Бионика» 2002; 368 с.
3. Оганов Р.Г., Глезер М.Г., Деев А.Д. от имени участников. Результаты Российского исследования ПАРАЛЛЕЛЬ: Программа по выявлению пациентов с неэффективной терапией β -адреноблокаторами и сравнительной оценке эффективности добавления к терапии триметазидина МВ или изосорбида динитрата при стабильной стенокардии. Кардиология 2007; 3: 4-13.
4. Сердечная недостаточность. ОСТ 91500.11.0002-2002. — [Электр. рес.].
5. Eastaugh JL, Calvert MJ, Freemantle N. Highlighting the need for better patient care in stable angina: results of the international Angina Treatment Patterns (ATP) Survey in 7074 patients. Family Practice 2005; 22: 43-50.
6. Hanania G, Haiat R, Olive T, et al. Coronary artery disease observed in general hospitals: ETTIC study. Comparison between trimetazidine and mononitrate isosorbide for patients receiving betablockers. Ann Cardiol Angeiol (Paris) 2002; 51(5): 268-74.
7. Michaelides AP, Spiropoulos K, Dimopoulos K, et al. Antianginal Efficacy of the combination of Trimetazidine-Propранолol Compared with Isosorbide Dinitrate-Propранолol in Patient with Stable Angina. Clin Drug Invest 1997; 13(1): 8-14.
8. The HOPE study investigator. The HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) study: the design of a large, simple randomized trial of an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ramipril) and vitamin E in patients at high risk of cardiovascular events. J Cardiol 1996; 12: 127-37.
9. The American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation (AACVPR) — [Электр. рес.: <http://www.aacvpr.org/resources/publications/index.cfm>].
10. The Guidelines Advisory Committee (GAC) Recommended Clinical Practice Guidelines — [Электр. рес.: <http://www.gacguidelines.ca>].

Поступила 03/10-2007