

Лечение и вторичная профилактика стабильной ишемической болезни сердца

В. П. Лупанов

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии МЗ РФ, Москва

Абстракт

В обзоре изложены современные принципы ведения и медикаментозного лечения стабильной ишемической болезни сердца. Дана характеристика основных лекарственных средств, возможности немедикаментозных методов лечения пациентов. Рассматривается рациональное использование современных антиангинальных и антиишемических лекарственных препаратов. Даются рекомендации по вопросам вторичной профилактики ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: стенокардия напряжения, медикаментозное лечение, вторичная профилактика.

Treatment and secondary prevention of stable ischemic heart disease

V. P. Lupanov

National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

The author describes the modern principles of management and medical treatment of stable coronary heart disease, are given characteristics of the main groups of medicines, the possibility of pharmacological treatment IHD and secondary prevention. Recommendations are given for secondary prevention of coronary heart disease.

Keywords: angina, drug therapy, secondary prevention.

Целью лечения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями является облегчение и устранение болевого синдрома, одышки, отеков и других симптомов, и главное – улучшение качества и продолжительности жизни пациентов [1].

Задачами консервативной терапии ишемической болезни сердца (ИБС) являются: 1) устранение ишемии миокарда (за счет снижения потребности в кислороде и увеличения его доставки); 2) предупреждение тромбозов и эмболий; 3) профилактика прогрессирования атеросклероза: устранение нарушений липидного обмена, максимально возможное устранение факторов риска; поддержание нормогликемии при сахарном диабете; нормализация массы тела; прекращение курения; нормализация АД; лечение выявленных анемий, тромбоцитопатий, эритремии, лейкозов; устранение выявленных гормональных нарушений (например, при гипотиреозе, гипертиреозе) [2, 3].

К препаратам, улучшающим симптомы заболевания, относятся: бета-блокаторы, антагонисты кальция, нитраты и нитратоподобные средства (молсидомин), а также ивабрадин (ингибитор If-каналов синусового узла, селективно урежающий синусовый ритм), никорандил (нитратный производный никотинамида, активирует АТФ-зависимые калиевые каналы и обладает нитратоподобным действием), ранолазин (частичный ингибитор окисления жирных кислот, у которого установлены антиангинальные свойства; этот препарат является селективным ингибитором поздних натриевых каналов, которые предотвращают перегрузку внутриклеточным кальцием – негативным фактором при ишемии миокарда; триметазидин (в основе антиишемического действия лежит его способность повышать синтез аденозин-трифосфорной кислоты в кардиомиоцитах при недостаточном поступлении кислорода за счет частичного переключения

метаболизма миокарда с окисления жирных кислот на менее кислородозатратный путь – окисление глюкозы).

К препаратам, улучшающим прогноз при хронической ИБС, относятся: антитромбоцитарные (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел), статины (аторвастатин, розувастатин, симвастатин и др.), блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (периндоприл, рамиприл и др.).

Антиагрегантная (антитромбоцитарная) терапия

Антиагреганты подавляют агрегацию тромбоцитов и препятствуют формированию тромбов в коронарных артериях. Для предупреждения тромбоза коронарных артерий с развитием острого коронарного синдрома (нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда) у всех больных с хронической ИБС, не имеющих противопоказаний, рекомендуют использовать ацетилсалициловую кислоту внутрь (75–150 мг 1 р/сут). При невозможности (противопоказания, непереносимость ацетилсалициловой кислоты) рекомендуется назначать тиаенопиридины – блокаторы P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов: клопидогрел внутрь 75 мг 1 р/сут, тикагрелор или прасугрел. Лечение этими препаратами должно проводиться неопределенно долго. Двойная антиагрегантная терапия (ацетилсалициловая кислота и тиаенопиридин (клопидогрел)) является стандартом лечения для больных с высоким риском ишемических осложнений: с острым коронарным синдромом, а также для пациентов со стабильной ИБС, подвергаемых плановым чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ). Однако антиагрегантная терапия ассоциируется с увеличением риска геморрагических осложнений.

Гиполипидемические средства (статины)

Снижение уровня холестерина в крови сопровождается значительным популяционным снижением общей смертности и риска всех сердечно-сосудистых осложнений. На фоне строгой гиполипидемической диеты длительная липидснижающая терапия обязательна при всех формах ИБС. Больные с доказанной ИБС относятся к группе очень высокого риска; их следует лечить статинами в соответствии с рекомендациями по лечению дислипидемий Национального общества по атеросклерозу (НОА) 2012 г. [5]: целевой уровень Хс ЛНП < 1,8 ммоль/л (< 70 мг/дл) или снижение Хс ЛНП на 50% и более от исходного уровня. Для этих целей часто используются высокие дозы статинов – аторвастатин 80 мг или розувастатин 40 мг. Основные препараты статинов (ловастатин, правастатин, симвастатин, аторвастатин, розувастатин) ингибируют 3-гидрокси-3-метил-глутарил-КоА-редуктазу – фермент, участвующий в синтезе холестерина, главным образом в печени. Чтобы восполнить образующийся внутриклеточный

дефицит холестерина, гепатоцит на своей поверхности образует дополнительное число рецепторов к липопротеидам низкой плотности (ЛПНП), что в конечном итоге ведет к снижению холестерина ЛПНП в плазме.

В последнее время появились сообщения о том, что длительный прием статинов повышает риск развития сахарного диабета. Часто это осложнение наблюдается при приеме статинов в высоких дозах у лиц с низким индексом массы тела, с нарушением толерантности к глюкозе, у пожилых. Поэтому у таких больных следует избегать назначения статинов в высоких дозах. В то же время эффект статинов по предотвращению сердечно-сосудистых осложнений превышает риск сахарного диабета.

Другие липидснижающие препараты (фибраты, никотиновая кислота, эзетимиб), хотя и могут снижать уровень Хс ЛНП, однако в настоящее время нет клинических данных, что это сопровождается улучшением прогноза.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)

При выявлении сопутствующих заболеваний, требующих лечения ингибиторами АПФ (сахарный диабет, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность и др.), их назначают по соответствующим показаниям. Пациентам с хронической ИБС без указанных сопутствующих заболеваний назначают периндоприл внутрь в первые 1–2 нед. 2,5 мг 1 р/сут, затем 5–10 мг 1 р/сут или рамиприл внутрь в первые 1–2 нед. 1,25 мг 2 р/сут, затем 2,5–10 мг 1–2 р/сут, поскольку в клинических испытаниях был получен хороший прогноз лечения заболевания на фоне длительного приема этих препаратов. При непереносимости ингибиторов АПФ назначают блокаторы рецепторов ангиотензина (сартаны), однако у больных хронической ИБС клинических доказательств их эффективности нет.

Бета-адреноблокаторы

Препараты этого класса оказывают прямое действие на сердце через снижение ЧСС, сократимости миокарда, атриовентрикулярного проведения и эктопической активности. Бета-блокаторы не только устраняют симптомы заболевания (стенокардию), оказывают антиишемическое действие и улучшают качество жизни больного, но и способны улучшить прогноз после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) и у больных с низкой фракцией выброса левого желудочка и хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Основные препараты: бисопролол 2,5–10 мг 1 р/сут, метопролол сукцинат внутрь 100–200 мг 1 р/сут, метопролол тартрат внутрь 50–100 мг 2 р/сут (не рекомендован при ХСН), небиволол внутрь 5 мг 1 р/сут, карведилол внутрь 25–50 мг

2 р/сут, атенолол внутрь – обычная доза 50–100 мг (не рекомендован при ХСН).

Рекомендуется начинать лечение с минимальной дозы, постепенно повышая ее при необходимости. Максимальный эффект достигается при ЧСС 50–60 в 1 минуту. Оценивая результаты лечения, желательно ориентироваться не только на изменение характера болевого синдрома, но на показатели объективных методов исследования (мониторирование ЭКГ, пробы с физической нагрузкой, изучение перфузии миокарда с помощью радионуклидного метода). Выбор бета-блокатора определяется его фармакокинетическими особенностями, стоимостью и сопутствующими заболеваниями.

Не следует назначать бета-блокаторы одновременно с антагонистом кальция верапамилем (риск угнетения сократимости, замедления синоатриальной и атриовентрикулярной (АВ) проводимости).

Блокаторы кальциевых каналов (антагонисты кальция)

Антиангинальная эффективность антагонистов кальция сопоставима с бета-блокаторами. Дилтиазем и верапамил в большей степени, чем дигидропиридиновые производные (нифедипин, амлодипин, фелодипин) действуют непосредственно на миокард. Они уменьшают ЧСС, угнетают сократимость миокарда и АВ-проводимость, оказывая антиаритмическое действие. Препараты этого класса показаны при сочетании стабильной стенокардии с АГ. Основные препараты: нифедипин пролонгированного действия внутрь 20–60 мг 1–2 р/сут, амлодипин внутрь 2,5–10 мг 1 р/сут, фелодипин внутрь 5–10 мг 1 р/сут, дилтиазем 30–120 мг 3–4 р/сут, верапамил 120–160 мг внутрь 3 р/сут.

Антиангинальная эффективность при ИБС этих препаратов ниже, чем у бета-блокаторов или нитратов. Наилучших результатов при их использовании удается достичь у больных с вазоспастической стенокардией. Антагонисты кальция назначают и в случаях, когда бета-блокаторы противопоказаны, не переносятся или малоэффективны. Не рекомендуется назначать частый прием дигидропиридина короткого действия. Не рекомендуется также назначать антагонисты кальция (за исключением амлодипина и фелодипина) при выраженной сократительной дисфункции левого желудочка.

При лечении стабильной стенокардии не рекомендуется одновременно назначать большие дозы производных дигидропиридина и нитратов из-за возможности возникновения тяжелой артериальной гипотонии. Не следует назначать производные дигидропиридина и нитраты при сопутствующей обструктивной гипертрофической кардиомиопатии. Не следует также назначать бета-блокаторы, верапамил или дилтиазем при выраженной брадикардии, слабости синусового узла, выраженных нарушениях атриовентрикулярной проводимости [1, 4].

Нитраты

Нитраты способны улучшить качество жизни и предотвратить осложнения острой ишемии миокарда. Они оказывают выраженное антиангинальное действие, если назначаются в адекватной дозе, и улучшают качество жизни пациентов, у которых стенокардия существенно ограничивает физическую активность [2, 15]. Основные препараты: нитроглицерин под язык 0,3–0,9 мг; изосорбида динитрат (ИСДН) 5–40 мг внутрь 4 р/сут; ИСДН длительного действия 20–120 мг внутрь 2–3 р/сут; изосорбида моонитрат 10–40 мг внутрь 2 р/сут; ИСМН длительного действия 40–240 мг внутрь 1 р/сут.

Каждый больной ИБС должен постоянно иметь при себе нитроглицерин быстрого действия. При возникновении стенокардии пациент должен остановиться, присесть и принять препарат нитроглицерина или изосорбида динитрата короткого действия. Эффект наступает через 1,5–2 мин после приема таблетки или ингаляции спрея и достигает максимума через 4–7 мин. При этом происходят выраженные изменения периферического сопротивления сосудов за счет расширения вен и артерий, снижается ударный объем сердца, систолическое АД, укорачивается период изгнания, сокращается объем желудочков сердца, увеличивается коронарный кровоток и количество функционирующих коллатералей в миокарде, что в конечном итоге обеспечивает восстановление необходимого коронарного кровотока и исчезновение очага ишемии. Благоприятные изменения гемодинамики и сосудистого тонуса сохраняются в течение 25–30 мин – времени, достаточного для восстановления равновесия между потребностью миокарда в кислороде и его поступлением с коронарным кровотоком. Если приступ не купируется в течение 15–20 мин, в том числе после повторного приема нитроглицерина, возникает угроза развития инфаркта миокарда [1]. Некоторые формы изосорбида динитрата показаны для купирования приступов стенокардии. Эти препараты короткого действия применяются в сублингвальных и аэрозольных лекарственных формах. Эффект развивается медленнее (начинается через 2–3 мин., достигает максимума через 10 мин.), но он не вызывает феномена «обкрадывания», меньше влияет на ЧСС, реже вызывает головную боль, головокружение, тошноту и в меньшей степени влияет на уровень АД. При сублингвальном приеме ИСДН эффект может сохраняться в течение 1 часа. Толерантность к нитратам – ослабление чувствительности к нитратам, которое нередко развивается при длительном применении препаратов пролонгированного действия или трансдермальных лекарственных форм. Толерантность носит индивидуальный характер и развивается не у всех больных. Она может проявляться либо в уменьшении антиишемического эффекта, либо в его полном исчезновении. Для профилактики



Таблица 1. Лечение стабильной ишемической болезни сердца [3, 4, 11]

Лекарственные средства	
Антитромбоцитарные	Рекомендуются для всех пациентов с ИБС, за исключением противопоказаний
Ингибиторы АПФ	Рекомендуются для всех пациентов с ФВ левого желудочка < 40% и пациентам с гипертензией, сахарным диабетом или хроническим заболеванием почек, за исключением противопоказаний
Бета-адреноблокаторы	Лечение должно быть назначено пациентам, перенесшим инфаркт миокарда или острый коронарный синдром, и продолжаться в течение 3 лет
Статины	Терапия статинами должна быть начата всем пациентам с установленной ИБС
Изменение стиля жизни	
Контроль АД	Пациенты с АД > 140/90 мм рт. ст. нуждаются в медикаментозном лечении и изменении стиля жизни
Прекращение курения	Рекомендуется полное прекращение курения
Масса тела	Цель – снижение индекса массы тела до 18,5–24,9 кг/м ²
Физическая активность	Рекомендуется умеренной интенсивности активность длительностью 30 мин. по крайней мере 5 дней в неделю
Другие методы	
Вакцинация против гриппа	Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями должны пройти ежегодную вакцинацию против гриппа
Сердечная реабилитация	Пациентам с диагнозом «острый коронарный синдром», после АКШ или ЧКВ, с хронической стенокардией и/или заболеванием периферических артерий в течение года рекомендуются реабилитационные кардиоваскулярные программы
Инвазивное лечение	Возможно проведение ЧКВ или АКШ
Вазоспастическая стенокардия [6]	А. Консервативное лечение (антагонисты кальция, пролонгированные нитраты, препараты магния, статины, прекращение курения). Б. Инвазивное лечение: возможно ЧКВ или АКШ
Спонтанная диссекция коронарной артерии [7, 8]	А. Консервативное лечение: медикаментозное лечение подобное тому, которое используется при остром коронарном синдроме или при вторичной профилактике эпикардального коронарного атеросклероза. Б. Инвазивное лечение: возможно ЧКВ или АКШ
Микроваскулярная дисфункция [9, 10, 12, 13]	Консервативное лечение: изменение стиля жизни и лекарственные средства подобные тем, которые применяются при эпикардальном коронарном атеросклерозе. Может также рассматриваться ранолазин при ишемических синдромах или трициклические антидепрессанты (азафен, амитриптилин, коаксил и др.) при гиперчувствительности к боли, встречающейся у женщин с ИБС [11]

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФВ – фракция выброса, АД – артериальное давление, АКШ – аортокоронарное шунтирование, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ингибиторы АПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

толерантности к нитратам и ее устранения рекомендуется прерывистый прием нитратов в течение суток, прием нитратов средней продолжительности действия 2 раза/сут, пролонгированного действия – 1 раз/сут, альтернативная терапия молсидомин.

Нитраты нельзя отменять быстро, поскольку это может вызвать синдром отмены – учащение и утяжеление приступов стенокардии, вплоть до развития ИМ. Для предупреждения синдрома отмены дозу нитратов снижают постепенно, в течение 5–7 сут.

В дополнение к артериальной гипотонии, головной боли, выраженной тахикардии или редко – брадикардии при применении нитратов в некоторых случаях может возникнуть феномен обкрадывания, связанный с уменьшением коронарного кровотока из-за значительного снижения ударного объема сердца и АД, что не компенсируется уровнем снижения потребления кислорода миокардом. При назначении нитратов с более медленным наступлением эффекта этого обычно не происходит. Не следует назначать нитраты с дигидропиридиновыми антагонистами кальция. Тенденция к отказу от использования пролонгированных форм ди- и моонитратов, связанная с появлением новых антиангинальных средств, неправомерна, поскольку и в поликлинической и госпитальной практике невозможно отказаться от использования положительных свойств этих препаратов в комбинированном лечении кардиологических больных [15]. В табл. 1 приведено современное лечение больных ИБС, обусловленной эпикардиальным коронарным атеросклерозом.

Таким образом, рекомендации врача больному ИБС со стабильной стенокардией должны основываться на следующих положениях: прекращение курения, еженедельные тренирующие физические нагрузки, прием антитромбоцитарных средств, лечение дислипидемии и высокого артериального давления. Эти мероприятия являются основными, направленными на уменьшение частоты смерти и инфаркта миокарда, и показаны большинству пациентов со стабильной стенокардией.

Терапия нитратами короткого действия (нитроглицерин, изокет-спрей) должна назначаться всем больным для немедленного устранения острых симптомов.

Стенокардия, ограничивая переносимость привычных нагрузок, ухудшает качество жизни, поэтому необходимо назначение систематической антиангинальной терапии.

Основой фармакологического лечения хронической стабильной стенокардии остаются бета-блокаторы и антагонисты кальциевых каналов. Оба класса антиангинальных средств эффективны в профилактике стенокардии, проведенные исследования не показали преимущества какого-либо одного из них.

Препараты второго ряда (ивабрадин, нитраты длительного действия, ранолазин, никорандил, триметазидин) могут использоваться как дополнительные к основной терапии или как ее замещение, когда основные препараты не могут быть применены.

Лечение следует начинать с монотерапии, прибегая к комбинации препаратов лишь при отсутствии необходимого эффекта. Дозирование одного лекарственного средства должно быть оптимизировано перед добавлением другого.

Пациенты, у которых симптомы плохо контролируются применением двух антиангинальных

препаратов, должны оцениваться как кандидаты на реваскуляризацию, если она доступна.

При определении показаний к хирургическому лечению пациентов следует подразделить по риску развития ИМ или смерти. К категории высокого риска отнесены пациенты, имеющие вероятность сердечно-сосудистой смерти более 3% в год, риск сердечной-сосудистой смерти менее 1% в год считается низким и 1–3% в год – промежуточным.

Реваскуляризация приносит явную прогностическую выгоду только в подгруппах высокого риска, и практически отсутствует улучшение прогноза у тех, у кого он и так благоприятный [14, 16].

Заключение

Основные цели лечения стенокардии – облегчение боли и предотвращение прогрессирования заболевания путем снижения сердечно-сосудистых осложнений.

Врачи привыкли проводить симптоматическую терапию, направленную на снятие приступов стенокардии, уменьшение одышки или отеков, снижение АД или частоты сердечных сокращений (ЧСС) до нормальных показателей. Однако необходимо и стратегическое мышление у постели больного: следует думать об отдаленном прогнозе больного, оценивать риск возможной смерти и тяжелых осложнений болезни, пытаться достичь целевых уровней основных показателей липидов крови, биохимических показателей, отражающих воспаление, о нормализации массы тела больных [17].

Как показано в новых Европейских рекомендациях [3], стратегическая терапия с помощью статинов, аспирина и, по показаниям, прием бета-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ или антагонистов к рецепторам ангиотензина как раз и дают реальную и надежную возможность добиться снижения смертности и улучшения течения ИБС.

Больным следует знать, что конечной целью применения этих лекарств является предотвращение преждевременной смерти и коренное улучшение течения болезни и прогноза, а для этого необходимо длительно (по крайней мере в течение 3–5 лет) применять указанные препараты. Индивидуальная терапия пациентов с высоким риском отличается от населения в целом увеличением усилий по предотвращению факторов риска (от появления или снижения их тяжести) с целью снизить национальное бремя болезней.

В последние годы было показано, что наряду со старейшими классами препаратов, такими как нитраты (и их производные), бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, к лечению ИБС могут быть добавлены другие препараты с различным механизмом действия (ивабрадин – ингибитор синусового узла, отчасти никорандил – активатор калиевых аналов, триметазидин – цитопротектор), а также новый препарат – селективный ингибитор

позднего натриевого тока – ранолазин, ослабляющий нарушения желудочковой реполяризации и сократимости, ассоциированных с ишемией.

Традиционные модифицируемые факторы риска развития ИБС – курение, артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет и ожирение – отмечаются у большинства пациентов, что связано с коронарным риском. Поэтому влияние на основные факторы риска – контроль диеты,

физическая нагрузка, лечение диабета, гипертензии и дислипидемии, прекращение курения и снижение веса – должно быть частью общей стратегии лечения всех больных стабильной стенокардией.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. *Guide to medical treatment of cardiovascular diseases*. Ed. Acad. Chazov EI. M., "The Practice", 2015. 320p. Russian (Справочник по медикаментозному лечению сердечно-сосудистых заболеваний. Под ред. академика Е.И. Чазова. М., «Практика», 2015. 320 с.).
2. *Diagnosis and treatment of chronic ischemic heart disease. Clinical guidelines*. Karpov YuA, Kukharchuk V.V., Lyakishev A, Lupanov VP. *Kardiologicheskij Vestnik* 2015;3:3-33. Russian (Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Клинические рекомендации. Карпов ЮА, Кухарчук ВВ, Лякишев АА, Лупанов ВА *Кардиологический вестник* 2015;3:3-33).
3. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable Coronary artery disease of European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34:2949-3003.
4. Lupanov VP. New European guidelines in 2013 for the treatment of stable coronary heart disease. *RMJ* 2014;2:98-105. Russian (Лупанов В.П. Новые Европейские рекомендации 2013 г. по лечению стабильной ишемической болезни сердца. *РМЖ* 2014;2:98-105).
5. Kukharchuk VV. Lipid-lowering drugs. In the reference book on a treatment of cardiovascular diseases (under the ed. of the Acad. Chazov EI, – M., "The Practice" 2015;7:261-9. Russian (Кухарчук ВВ. Гиполипидемические препараты. Справочник по медикаментозному лечению сердечно-сосудистых заболеваний (под ред. акад. Е.И. Чазова). М., «Практика», 2015;17:261-9).
6. Stern S, Bayes de Luna A. Coronary artery spasm: a 2009 update. *Circulation* 2009;119(18):2531-4.
7. Alfonso F, Paulo M, Lennie V, Dutary J, Bernardo E, Jiménez-Quevedo P, Gonzalo N, Escaned J, Bacuelos C, Pérez-Vizcayno MJ, Hernández R, Macaya C. Spontaneous coronary artery dissection: long-term follow-up of a large series of patients prospectively managed with a "conservative" therapeutic strategy. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(10):1062-70.
8. Tweet MS, Eleid MF, Best PJ, Lennon RJ, Lerman A, Ribich CS, Holmes DR Jr, Hayes SN, Gulati R. Spontaneous coronary artery dissection: revascularization versus conservative therapy. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7(6):777-86.
9. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med*. 2007;356(8):830-40.
10. Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update. *Eur Heart J*. 2014;35(17):1101-11.
11. Sanghavi M, Gulati M. Sex differences in the pathophysiology, treatment, and outcomes in IHD. *Curr Atheroscler Rep*. 2015;17(6):34.
12. Lupanov VP. Microvascular angina (diagnosis, treatment, prognosis). *Therapist*. 2014;7:62-7. Russian (Лупанов В.П. Микроваскулярная стенокардия (диагностика, лечение, прогноз). *Терапевт*. 2014;7:62-7).
13. Agrawal S, Mehta PK, Bairey Merz CN. Cardiac syndrome X: update 2014. *Cardiol Clin*. 2014;32(3):463-78.
14. Lupanov VP. Modern strategy, management and outcomes for stable heart disease patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(1):77-83. Russian (Лупанов В.П. Современная стратегия, тактика ведения и прогноз пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(1):77-83).
15. Lupanov V.P. Nitrates in Cardiology (lecture for physicians). *Therapist*. 2015;8:63-73. Russian (Лупанов В.П. Нитраты в кардиологии (лекция для врачей). *Терапевт*. 2015;8:63-73).
16. Lupanov VP. The treatment and management of patients with coronary heart disease after myocardial revascularization. *J of Atherosclerosis and dyslipidemias*. 2016;1(22):15-21. Russian (Лупанов В.П. Лечение и ведение пациентов с ишемической болезнью сердца после реваскуляризации миокарда. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2016;1:15-21).
17. Aronov DM, Lupanov VP. *Atherosclerosis and coronary heart disease*. Ed. second, revised, – Moscow. "Triada-X", 2009. 248 p. Russian (Аронов ДМ, Лупанов В.П. *Атеросклероз и коронарная болезнь сердца*. Изд. второе, перераб. Москва, «Триада – X», 2009. 248 с.)