

УТВЕРЖДАЮ

И.о. ректора Курского государственного
медицинского университета
профессор

_____ **А.И.Лазарев**

«_____» _____ 2004 г.

О Т Ч Е Т

**о результатах клинического исследования
“Сравнительная эффективность мексикора и предуктала МВ
в лечении стабильной стенокардии напряжения”.**

Курск - 2004 г.

Список исполнителей

- | | |
|--|---------------|
| 1. Профессор, д.м.н. | В.П.Михин |
| 2. Доцент, к.м.н. | В.Г.Шарова |
| 3. Зав. отделением
функциональной диагностики, к.м.н. | В.Н.Шиленок |
| 4. Врач | О.Н. Зуева |
| 5. Врач | В.Н. Новиков |
| 6. Врач-лаборант | А.В. Шумакова |
| 7. Врач | Т.Ю.Михайлова |

РЕФЕРАТ

Дизайн исследования. Открытое, рандомизированное перекрестное исследование сравнительной эффективности капсулированной формы Мексикора и Предуктала МВ у больных стабильной стенокардией напряжения в качестве средств, влияющих на физическую толерантность больных, уровень липопероксидов в крови и состояние эндотелийзависимой вазодилатации. В исследование включено 42 больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения II-III функциональных классов в возрасте 39-60 лет, получавших до включения в исследование (не менее 4-х мес.) антиангинальную моно- или сочетанную терапию пролонгированными нитропрепаратами и бета-адреноблокаторами. Пациенты включались в одну из двух групп: I – продолжающих прием выше перечисленных антиангинальных препаратов (нитраты, бета-адреноблокаторы) в прежних суточных дозах и Мексикора 0,3г/сут, II – продолжающих прием антиангинальных средств в прежних дозовых режимах и Предуктала МВ (2 табл/сут). Терапия Мексикором и Предукталом МВ продолжалась 2 мес., после чего кардиопротекторы были отменены и наступал период отмывки в течение 4-х мес. (пока исследуемые параметры не возвращались к исходным значениям), после которого проводился перекрест и больные вновь продолжали прием кардиопротектора в сочетании с прежней антиангинальной терапией в течение 2-х мес., после чего вновь следовал период отмывки. В исследование не включали больных с гемодинамически значимыми нарушениями ритма и проводимости, наличием в анамнезе нарушения мозгового кровообращения, сахарным диабетом, хронической почечной или печеночной недостаточностью, тяжелым заболеванием бронхо-легочной системы, с тяжелой (II_Б-III ст.) недостаточностью кровообращения и тяжелой артериальной гипертонией

Методы исследования. Ежемесячно парные велоэргометрические тесты с оценкой пороговой мощности (ПМ), определение концентрации в крови продуктов деградации липопероксидов – диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, а также чувствительность плечевой артерии на напряжению сдвига, характеризующую ее способность к вазодилатации.

Результаты. Установлено, что Мексикор в большей степени, чем Предуктал МВ на фоне антиангинальной терапии повышал физическую толерантность больных стабильной стенокардией напряжения. При лечении Мексикором значение ПМ к 1^{-му} мес. терапии повышалось на 47 %, ко 2^{-му} - на 66% , при лечении предукталом МВ соответственно на 17% и 30%. После отмены Мексикора (в период отмывки) наблюдался достаточно выраженный и продолжительный (до 2^{-ух} мес.) эффект последействия: в сравнении с исходным уровнем, прирост ПМ составлял через 1 мес. после отмены 51,8%, через 2мес. – 27,8%. Эффекты последействия Предуктала МВ были менее выражены: через 1 мес. уровень ПМ превышал исходный на 18,1%, через 2 месяца – на 11,5%.

Терапия кардиопротекторами сопровождалась уменьшением уровня липопероксидов в крови, при этом мексикор оказывал более выраженное действие на содержание диеновых конъюгатов.

Заключение. У больных стабильной стенокардией Мексикор в сравнении с Предукталом МВ, на фоне антиангинальной терапии, в большей степени повышает физическую толерантность, снижает уровень липопероксидов в крови и улучшает процессы эндотелийзависимой вазодилатации.

Объем: 28 страниц , 6 таблиц, 7 рисунков.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Разделы отчета	Стр.
Список исполнителей	2
Реферат	3
Оглавление	5
Список сокращений	6
Введение.	7
1. Материалы и методы	9
1.1 Методика формирования контингента больных	9
1.2. Клиническая характеристика больных	11
1.3. Характеристика медикаментозной терапии	11
1.4. Методы обследования больных	12
1.5. Исключение больных из программы	14
1.6. Регистрация и статистическая обработка.	15
2. Результаты исследования	15
2.1 Состояние физической толерантности больных стенокардией на фоне применения мексикора и предуктала МВ.	15
2.2. Состояние параметров свободнорадикального окисления липидов крови больных стенокардией на фоне применения мексикора и предуктала МВ.	18
2.3 Изменения параметров эндотелийзависимой вазодилатации больных стенокардией на фоне применения мексикора и предуктала МВ.	23
2.4. Оценка безопасности препарата и побочные эффекты	26
Заключение и выводы	27
Рекомендации	27
Литература	28

Список сокращений

ВЭМ – велоэргометрия.

ДК – диеновые конъюгаты.

МДА – малоновый диальдегид.

МП – пороговая мощность

ПОЛ – перекисное окисление липидов

ВВЕДЕНИЕ

Настоящее открытое, рандомизированное перекрестное исследование сравнительной эффективности капсулированной формы Мексикора и Предуктала МВ у больных стабильной стенокардией напряжения в качестве средств, влияющих на физическую толерантность больных, уровень липопероксидов в крови и вазорегулирующую функцию сосудистого эндотелия проведено в Курском государственном медицинском университете (305041, г Курск, ул.К.Маркса, д.3) в клинике внутренних болезней №2, расположенной на базе Городской клинической больницы скорой медицинской помощи г.Курска и городской поликлиники №2 в соответствии с Договором между Государственное образовательное учреждение Курский государственный медицинский университет и ООО “ЭкоФармИнвест” от 12.03.2003 г. и согласно утвержденному протоколу, по согласованию с Этическим комитетом Департамента здравоохранения Курской области с соблюдением всех норм международного Хельсинского Соглашения.

Исследование проведено в период 15.03.2003г – 2.04.2004г.

1. Краткое обоснование необходимости настоящего исследования.

Применение кардиопротекторов у больных стабильной стенокардией на фоне антиангинальных средств, как показали исследования последних лет, сопровождаются повышением физической толерантности больных на фоне неизменных доз антиангинальных средств. В частности, как показали многоцентровые клинические исследования (ТАСТ, TRIMPOL), предуктал МВ при длительном применении повышает физическую толерантность больных стабильной стенокардией [1].

Вместе с тем, кардиопротекторы способны сокращать содержание в крови липопероксидов, как за счет непосредственного уменьшения гипоксии и улучшения метаболических процессов в миокарде (в период гипоксии и особенно реперфузии свободные радикалы генерируются особенно интенсивно), так и за счет опосредованной антиоксидантной активности (это в первую очередь относится к препарату мексикор).

В основе кардиопротективного действия предуктала МВ лежит способность препарата уменьшать бета-окисление жирных кислот, что ведет к переключению энергообмена на окисление глюкозы, в результате которого уменьшается потребность клетки в кислороде при прежней продукции АТФ.

В основе действия мексикора лежит способность препарата активировать сукцинатдегидрогеназный путь окисления глюкозы, что в итоге также уменьшает кислородоемкий процесс окисления жирных кислот при неизменном количестве продуцируемой АТФ.

Накопление свободных радикалов и продуктов свободнорадикального окисления в тканях и крови больных ИБС ведет как к перекисной модификации и повреждению клеточных структур миокарда, так и способствует нарушению функции сосудистого эндотелия, ускоряет деградацию эндогенного и экзогенного оксида азота (NO) – ведущего вазодилатирующего фактора, определяющего тонус

коронарных артерий и объем коронарного кровотока [2]. Поэтому способности мексикора уменьшать уровень липопероксидов в крови служит другой причиной кардиопротективной активности препарата. По предварительным экспериментальным данным мексикор усиливает антиангинальную активность нитропрепаратов.

Остается практически не изученным характер влияния как мексикора, так и предуктала на параметры, характеризующие эндотелиальную дисфункцию, в то время как последняя сопровождается нарушением эндотелийзависимой вазодилатации и служит одной из причин нарушения коронарного кровообращения.

В этой связи сравнительная оценка эффективности различных по механизму действия кардиопротективных средств у больных стабильной стенокардией представляет практический интерес, а проведение настоящего исследования делает оправданным.

2. Название исследования

Открытое, рандомизированное перекрестное исследование сравнительной эффективности капсулированной формы мексикора и предуктала МВ в лечении стабильной стенокардии напряжения в качестве средств, влияющих на физическую толерантность, процессы свободнорадикального окисления и вазорегулирующую функцию сосудистого эндотелия.

3. Цель исследования

Изучить возможность использования мексикора (капсулированная форма) в качестве препарата, повышающего у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения физическую толерантность и антиангинальную эффективность пролонгированных нитратов, бета-адреноблокаторов при их сочетанном применении с мексикором, а также оценить влияние мексикора на параметры свободнорадикального окисления липидов крови и вазорегулирующую функцию сосудистого эндотелия. Сравнить эффективность капсулированной формы мексикора и предуктала МВ.

4. Задачи исследования

1. Оценить изменения физической толерантности у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения, длительно принимающих пролонгированные нитраты и/или бета-адреноблокаторы при включении в комплексную терапию мексикора или предуктала МВ.
2. Провести сравнительную оценку эффективности мексикора и предуктала МВ в качестве средств, влияющих на содержание липопероксидов в крови больных стабильной стенокардией, при их использовании на фоне антиангинальной терапии пролонгированными нитратами и/или бета-адреноблокаторами.
3. Изучить сравнительную эффективность воздействия мексикора и предуктала МВ на состояние эндотелийзависимой вазодилатации у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения, длительно принимающих пролонгированные нитропрепараты и/или бета-адреноблокаторы.

I. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

1.1. Методика формирования контингента больных

В исследование включено 42 больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения II-III функциональных классов, до включения в исследование, длительно (не менее 4-х мес.) получавшие антиангинальную моно или сочетанную терапию пролонгированными нитропрепаратами и/или бета-адреноблокаторами.

Все больные, удовлетворяющие критериям включения и исключения случайным образом (с использованием рандомизационных таблиц) рандомизируются на месте исследователем в одну из двух групп: I – продолжающих прием выше перечисленных антиангинальных препаратов (нитраты, бета-адреноблокаторы) и мексикора, II – принимающих антиангинальные препараты (нитраты, бета-адреноблокаторы) и предуктал МВ. Сочетанная терапия антиангинальными средствами (нитратами, бета-адреноблокатором) и выбранным препаратом (мексикор, предуктал МВ) продолжалась 2 месяца, после чего мексикор или предуктал МВ отменялся, прием антиангинальных средств (нитратов, бета-адреноблокаторов) сохранялся в течение всего последующего периода (период отмывки), продолжительность которого составляла не менее 3 мес. Период отмывки продолжался до тех пор, пока основные исследуемые параметры (пороговая мощность, содержание в крови диеновых конъюгатов) не примут исходное значение. В случае, если в течение 3-х месяцев после отмены одного из препаратов исследуемые параметры не вернуться к исходному состоянию, продолжительность периода отмывки увеличивалась до тех пор, пока указанные параметры не примут исходного значения. (до 4-х мес.). Схема исследования приведена на рис. 1.

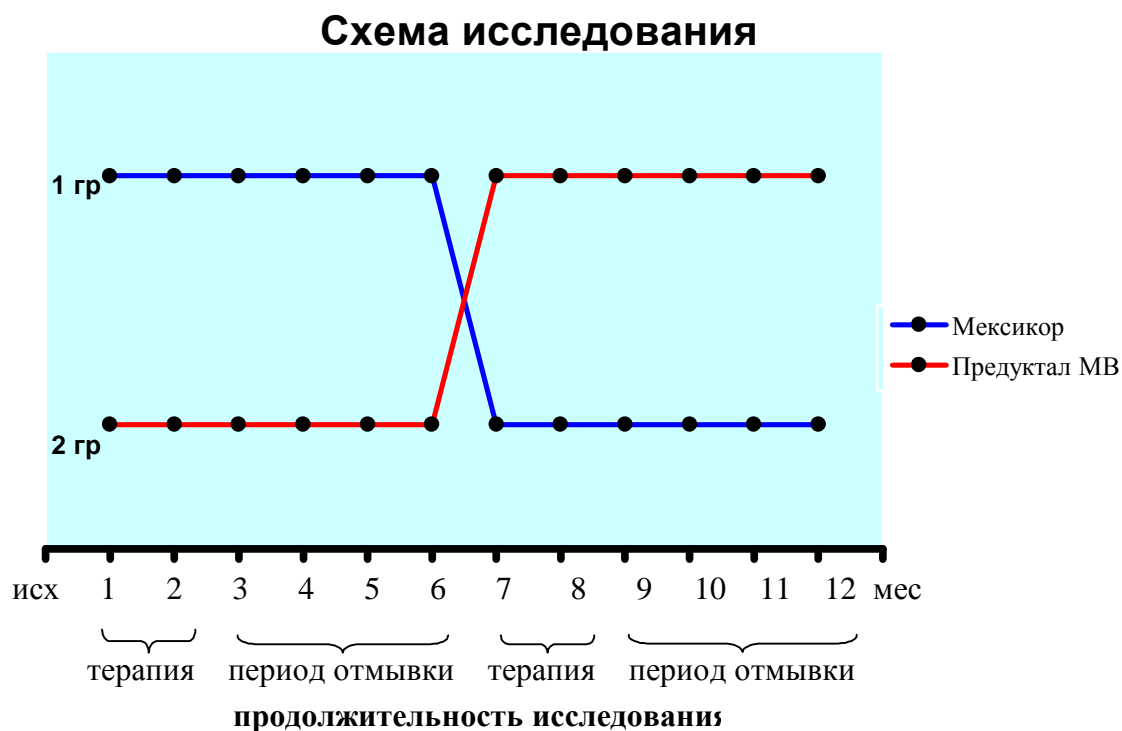


Рис.1 Схема исследования.

На период наблюдения больной сохранял выбранную ранее суточную дозу антиангинальных препаратов, кратность и время их введения, поддерживал прежний образ жизни, физической активности и характер питания. При неэффективности антиангинальной терапии больной сублингвально принимал нитроглицерин., по согласованию с врачом доза пролонгированных нитратов могла быть увеличена.

В качестве пролонгированных нитратов использовался изосорбид 5-мононитрат, нитросорбид в общепринятых антиангинальноэффективных дозах. В качестве бета-адреноблокаторов – ателолол (50-75 мг/сут), метопролол (50-100мг/сут.).

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ

- Мужчины.
- Женщины, в период менопаузы.
- Возраст от 39-60 лет
- Наличие ИБС, стабильной стенокардии напряжения II-III функциональных классов.
- До включения в исследование больной принимал в качестве антиангинального препарата пролонгированные нитраты в виде монотерапии или в сочетании с бета-адреноблокаторами не менее 4-х мес.
- Прием других классов антиангинальных средств исключен.
- Подписавших информированное согласие на участие в исследованиях.

КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ

На момент рандомизации, должно быть исключено нижеследующее:

- Нестабильная стенокардия.
- Наличие в анамнезе инфаркта миокарда давностью менее 6 мес. до включения в исследование.
- Наличие крупноочагового постинфарктного кардиосклероза ($q > 0,03$ сек, амплитуда более 0,25 R).
- Гемодинамически значимые нарушения ритма и проводимости (мерцание, трепетание предсердий, частая экстрасистолия, а/в блокада II-III степени).
- Наличие в анамнезе нарушений мозгового кровообращения
- Сахарный диабет (I тип, II тип, тяжелое течение)
- Наличие распространенного атеросклероза, перемежающейся хромоты, наличие гемодинамически значимых (более 25% диаметра сосуда) сужений участков брахиоцефальной артерии.
- Хроническая почечная и печеночная недостаточность.
- Тяжелые заболевания бронхо-легочной системы, дыхательной недостаточности.
- Наличие тяжелой (II_б-III) недостаточности кровообращения.
- Наличие тяжелой артериальной гипертонии.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ СТЕНОКАРДИИ

Клиническая симптоматика стенокардии. Наличие двух последовательных положительных нагрузочных проб с недельным интервалом (т.е. имеется сопровождающая стенокардию депрессия или элевация ST на 1 и более мм (0,08 сек после точки J) или безболевая депрессия сегмента ST на 1,5 мм).

1.2. Клиническая характеристика больных

В исследование включено 42 больных, мужчин – 35 человек, женщин - 7 человек, средний возраст $53,7 \pm 4,7$ года. Продолжительность стенокардитического анамнеза не менее 6 мес. Стенокардия II функционального класса отмечена у 26 больных, III - у 16 пациентов. Постинфарктный кардиосклероз вследствие перенесенного более 2-х лет назад мелкоочагового инфаркта отмечен у 3-х больных. Сопутствующая легкая артериальная гипертензия регистрировалась у 5 человек.

1.3. Характеристика медикаментозной терапии

Все больные, удовлетворяющие критериям включения и исключения, случайным образом (с использованием рандомизационных таблиц) рандомизируются на месте исследователем в одну из двух групп: I – принимающих антиангинальные препараты (нитраты, бета-адреноблокаторы) и мексикор, II - антиангинальные препараты (нитраты, бета-адреноблокаторы) и предуктал МВ. Сочетанная терапия антиангинальными средствами и выбранным кардиопротективным препаратом (мексикор, предуктал МВ) продолжалась 2 месяца, после чего мексикор или предуктал отменялся, прием антиангинальных средств сохранялся в течение 3-х месяцев (период отмывки). В случае, если в течение 3-х месяцев исследуемые параметры не возвращались к исходному состоянию, продолжительность периода отмывки увеличивалась до тех пор, пока указанные параметры (пороговая мощность, концентрация диеновых конъюгатов) не примут исходного значения. Мексикор применялся в капсулах по 0,1г трижды в сутки (0,3г в сут.). Предуктал МВ по 35 мг, дважды в сутки (70 мг в сут.).

После завершения периода отмывки больные продолжали антиангинальную терапию в прежних дозах, производился перекрест: пациенты, ранее получавшие мексикор, начинали прием предуктала МВ в течение 2-х мес., а пациенты, принимавшие предуктал МВ, получали мексикор в течение 2-х мес. в указанных выше дозах. После завершения приема предуктала МВ или мексикора, больные продолжали прием антиангинальных препаратов в течение не менее 3-х мес. (второй период отмывки).

На период наблюдения больной сохранял выбранную ранее суточную дозу антиангинальных препаратов, кратность и время их введения, прежний образ жизни, характер питания. При неэффективности антиангинальной терапии больной сублингвально по потребности мог принимать нитроглицерин, количество потребляемых таблеток нитроглицерина должно регистрироваться пациентом в

специальной карте, позволяющей учитывать число принятых таблеток за последнюю неделю каждого месяца в период наблюдения.

В случае приема пациентом сублингвальных непродолжительных нитратов в день проведения функциональных исследований, последние проводились не ранее чем через 1,5 часа после приема нитроглицерина.

По согласованию с врачом доза пролонгированных нитратов могла быть увеличена, но этот факт должен быть зарегистрирован в индивидуальной карте, отражен в результатах исследования, а пациент исключен из основной группы больных.

В период наблюдения больные постоянно принимали аспирин в качестве дезагреганта.

1.4. Методы обследования больных.

Толерантность к физической нагрузке и функциональный класс стенокардии определяли методом парных велоэргометрий по прерывистой ступенчатовозрастающей схеме. Начальная нагрузка составляла 25 Вт (150 кгм/мин), с приростом мощности каждого последующего этапа на 25 Вт, длительностью 4 мин. с периодами отдыха между этапами 4 мин. [3]. Расчет должной субмаксимальной нагрузки проводился с учетом пола, возраста и веса больного по номограмме R.Shephard (1965 год). При выполнении пробы ЭКГ регистрировалась в 12 общепринятых отведениях на осциллоскопе и графической записью на многоканальном кардиополиграфе. Критерием достижения пороговой нагрузки служили: горизонтальное, дугообразное, косонисходящее или косовосходящее длительно более 0,08 сек. смещения сегмента ST от изолинии более 1 мм.

Пороговую мощность выполненной нагрузки определяли по последней, полностью выполненной ступени пробы, в случае если ее длительность была меньше 4 мин. - рассчитывали по формуле $W=W_n+25T/4$ [4], где W_n - выполненная нагрузка на предшествующем этапе, T - продолжительность последнего этапа в минутах.

Содержание общих липидов в крови оценивали по реакции с фосфованилиновым реактивом с помощью наборов "Lachema" и регистрацией результатов на спектрофотометре СФ-26 (ЛОМО, Россия).

Содержание диеновых конъюгатов (ДК) в плазме определяли путем их предварительной экстракции смесью гептан:изопропанолом (1:1) с последующим измерением оптической плотности при 233 нм на спектрофотометре СФ26, и выражали в нмоль/л [5].

Концентрацию МДА в плазме оценивали по реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой в кислой среде, анализируя количество образовавшегося триметинового комплекса по оптической плотности при 532 нм на спектрофотометре СФ26, и выражали в нмоль/л [6].

Включению в исследование предшествовала доплерэхоангиографическое исследование ветвей сонной артерии, при этом окклюзия просвета артерии не должна была превышать 25% от просвета сосуда. В случае наличия распространенного атеросклероза сонных артерий больные в исследование не включались

Параметры эндотелийзависимой вазодилатации (эндотелиальной дисфункции).

Ультразвуковое исследование плечевой артерии по методике [7]. для оценки степени эндотелиальной дисфункции включало: пробу с реактивной гиперемией (манжеточная проба) и пробу с нитроглицерином. (500 мкг). Регистрация диаметра плечевой артерии и скорости кровотока в ней проводилась на фиксированном расстоянии от анатомических маркеров с помощью линейного датчика 7 МГц на сонографическом приборе «Ultramarс – 9» (США) в режиме триплексного сканирования.

При этом рассчитывались следующие параметры.

Диаметр плечевой артерии (см):

- в исходе – d_0
- при компрессии – d_1
- при реактивной гиперемии – d_2
- при приеме нитроглицерина – d_3

Степень изменения диаметра плечевой артерии (%):

- при компрессии – $\Delta d_{01}=(d_0-d_1)*100/d_0$
- при реактивной гиперемии – $\Delta d_{02}=(d_0-d_2)*100/d_0$
- при приеме нитроглицерина – $\Delta d_{03}=(d_0-d_3)*100/d_0$

Скорость кровотока в плечевой артерии (см/сек):

- в исходе – V_0
- при реактивной гиперемии – V_2

Степень изменения скорости кровотока в плечевой артерии (%):

- при реактивной гиперемии – $\Delta V_{02}=(V_0-V_2)*100/V_0$

Исходное напряжение сдвига на эндотелии: $\tau_0=4\eta V_0 d_0$ (дин/см²), где $\eta=0,05$ Пз (вязкость крови)

Напряжение сдвига на эндотелии при реактивной гиперемии: $\tau_2=4\eta V_2 d_2$

Чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига:

$$K = ((d_0 - d_2) / d_0) / ((\tau_0 - \tau_2) / \tau_0)$$

Параметр К является в определенной мере результирующим критерием, характеризующим функциональное состояние эндотелия [7] и позволяющим оценить способность к эндотелийзависимой вазодилатации.

Оценка субъективного и общеклинического статуса

Наряду с указанными функциональными и биохимическими методами обследования, включенные в исследование пациенты подвергались ежемесячному клиническому обследованию, содержащему распрос (оценку субъективного состояния больного, побочные эффекты лечения), стандартные физикальные исследования. Каждый из пациентов перед началом приема кардиопротективных препаратов и ежемесячно в период проведения исследования регистрировал число принятых за последнюю неделю каждого месяца таблеток нитроглицерина.

1.5 Исключение больных из программы исследования

Критерии исключения пациента из исследования были следующими.

- Перерыв в получении препарата пациентом более 2 суток.
- Возникновение у больного нестабильной стенокардии или острого коронарного синдрома, что исключает возможность применения исходной схемы лечения, не позволяет проводить тесты физической толерантности и соблюдать остальной протокол исследования.
- Больной решает, что в его интересах лучше прекратить участие в исследовании, т.е. отзывает свое согласие.
- Возникает непереносимое нежелательное явление, которое исследователь связывает с приемом исследуемого препарата или которое препятствует продолжению приема препарата пациентом.
- Возникновение любого из состояний, входящих в критерии исключения
- Нарушение протокола.

Исключение из исследования зарегистрировано 4. Трое пациентов отозвали свое согласие на участие в исследовании в процессе его проведения по субъективным причинам: в 2-х случаях – нарушение сроков проведения обследования и приема препаратов, в 1-м – отказ от участия в исследовании в связи с нежеланием производить забор крови и выполнять доплерэхографию. У одного пациента (2 группа) на 2-м мес. отмывки после первого этапа возникла нестабильная стенокардия покоя, потребовавшая расширения антиангинальной терапии, использования прямых антикоагулянтов, в связи с чем больной был исключен из исследования.

В соответствии с протоколом исследования, указанные пациенты были заменены другими.

1.6. Регистрация и статистическая обработка результатов

Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке, посредством стандартных статистических программ (Statistica), включая парный (разностный метод) и непарный t – критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни, Хи-квадрат.

Все полученные результаты наблюдения за больным и клинических исследований в соответствии с Протоколом вносились в Индивидуальные регистрационные карты больных.

Включение больного в исследование осуществлялось при получении от пациента письменного информированного согласия в соответствии с Протоколом. Каждому пациенту было рассказано о характере исследования, его целях, проводимых процедурах, об ожидаемой продолжительности, возможном риске и пользе, а также о любых, связанных с участием в нем неудобствах. Каждый пациент был проинформирован о том, что его участие в исследовании – добровольное, и что он/она может в любое время отказаться от участия, и что данный отказ не повлияет на проведение ему/ей дальнейшего лечения или на отношения с лечащим врачом.

Текст документа об информированном согласии предоставлялся в виде стандартного письменного объяснения (в соответствии с Протоколом), до получения информированного согласия пациент в исследование не включался.

II. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клиническое состояние больных в процессе исследования

За время исследования только у одного больного из второй группы на 2^{-ом} мес. периода отмывки после приема предуктала возникла дестабилизация стенокардии (прогрессирующая стенокардия напряжения и покоя), обусловленная, как следует из анамнеза, предшествующей психоэмоциональной перегрузкой, и, вероятно, не имеющая причинно-следственной связи с проводимой терапией кардиопротекторами. Больной, в соответствии с протоколом, был исключен из исследования.

В остальной группе больных периодов нестабильной стенокардии не отмечалось, дозы и кратность применяемых пролонгированных нитратов, бета-адреноблокаторов за период исследования не изменялись.

2.1. Состояние физической толерантности больных стенокардией на фоне применения мексикора и предуктала МВ

Анализ результатов исходной физической толерантности больных, вошедших в состав как первой, так и второй групп, показал отсутствие достоверных различий в величине исходной пороговой мощности. Характер изменения величины пороговой мощности, характеризующей физическую толерантность больных, представлен в табл.1 (абс. значения), табл.2 (изменения в %) и на рис.2.

После отмены кардиопротекторов (мексикора или предуктала МВ) у большинства больных к 3 мес. отмывки значения пороговой мощности достоверно не отличались от исходных, однако у 8 больных период отмывки затянулся до 4-х мес. Следует подчеркнуть, что при оценке динамики пороговой мощности в % после перекреста, за 100% принималось значение пороговой мощности непосредственно перед перекрестом.

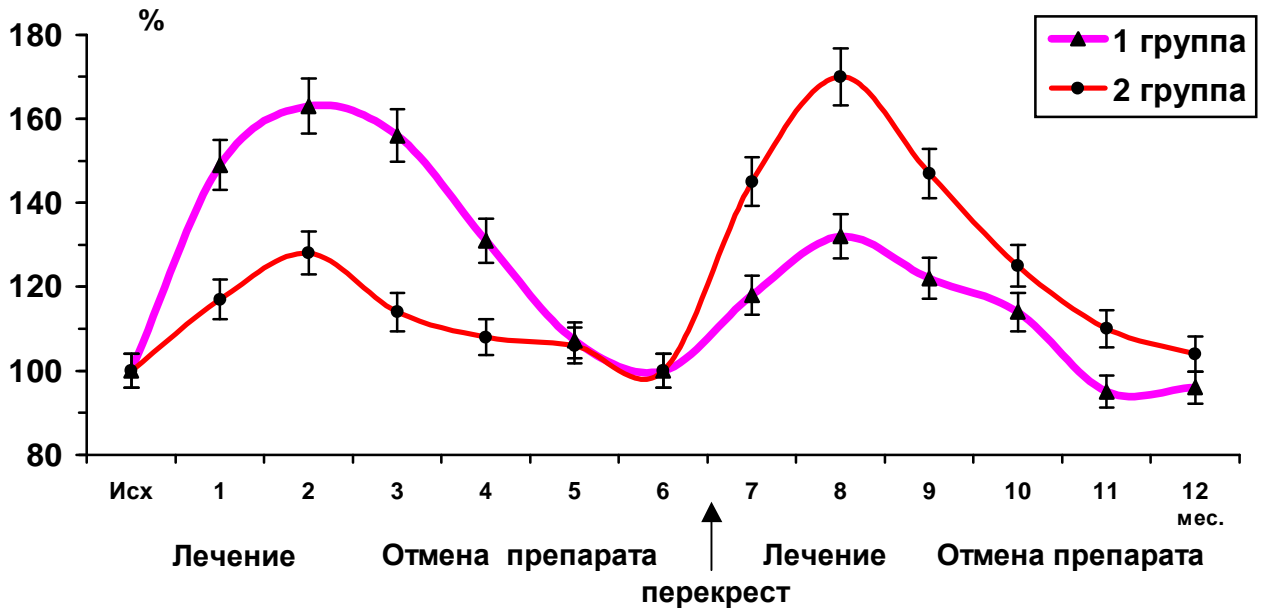


Рис.2. Изменение величины пороговой мощности на фоне исследования.
1 группа: мексикор- предуктал, 2 группа: предуктал -мексикор

Как видно из представленных материалов, лечение мексикором приводило к увеличению значения пороговой мощности при ВЭМ к 1-му мес. в первой и второй группах соответственно на 49% и 41%, ко 2-му мес. – на 63% и 67%. После отмены мексикора значение пороговой мощности превышало исходный уровень в период отмывки в течение 2-х мес., после чего принимало прежнее значение.

Терапия предукталом МВ также сопровождалась увеличением величины пороговой мощности, однако прирост физической толерантности при лечении предукталом МВ был достоверно меньше ($p < 0,05$), чем при лечении мексикором.

В частности, в первой и второй группах к 1-му мес. терапии величина пороговой мощности увеличилась соответственно на 16% и 22 %, ко 2-му мес. терапии – на 28% и 36%. После отмены предуктала МВ величина пороговой мощности возвращалась к исходному значению в течение 2-х мес., через 1 мес. после отмены превышала исходный уровень соответственно на 14% и 24%, ко 2-му – на 8% (что достоверно не отличалось от исходного значения) и 13% ($P < 0,05$ в сравнении с начальным уровнем).

Таким образом, применение мексикора или предуктала МВ в составе комплексной терапии больных стабильной стенокардией, включающей пролонгированные нитраты и/или бета-адреноблокаторы, приводило к увеличению физической толерантности пациентов. Мексикор в большей степени, чем предуктал МВ, способствовал увеличению пороговой мощности при велоэргометрических тестах.

Таблица1

Физическая толерантность больных стенокардией, принимающих на фоне традиционной антиангинальной терапии мексикор или предуктал (M±m).

Параметры	Группа Больных	Препарат	Срок наблюдения (мес.)														
			Исх. До Лечения	1 мес лечения	2 мес лечения	1 мес отмена лечения	2 мес отмена лечения	3 мес. отмена лечения	4 мес. отмена лечения	Перекрест	Препарат	1 мес лечения	2 мес лечения	1 мес отмена лечения	2 мес отмена лечения	3 мес. отмена лечения	4 мес. отмена лечения
Пороговая мощность ¹	1 21 чел	Мексикор	68,3 ±5,8	101,8 ±9,3*	111,4 ±9,7*	106,8 ±9,4*	89,7 ±7,3*	73,2 ±6,1	66,1 ±5,2		Мексикор	110,3 ±8,9*	129,5 ±10,8*	112,1 ±9,8*	94,6 ±6,8*	84,9 ±6,1	82,4 ±6,3
	2 21 чел	Предуктал	76,1 ±5,9	88,4 ±8,1*	97,6 ±8,4*	86,7 ±5,5*	82,3 ±5,4	71,1 ±6,3	78,2 ±5,6		Предуктал	81,1 ±7,4*	89,9 ±7,5*	82,1 ±6,7*	78,5 ±6,2*	64,8 ±6,0	71,2 ±5,2

¹ - вт/мин, * -P<0,05.

Таблица2

Изменение физической толерантности больных стенокардией, принимающих на фоне традиционной антиангинальной терапии мексикор или предуктал (%).

Параметры	Группа Больных	Препарат	Срок наблюдения (мес.)														
			Исх. До Лечения	1 мес. лечения	2 мес. лечения	1 мес. отмена лечения	2 мес. отмена лечения	3 мес. отмена лечения	4 мес. отмена лечения	Перекрест	Препарат	1 мес. лечения	2 мес. лечения	1 мес. отмена лечения	2 мес. отмена лечения	3 мес. отмена лечения	4 мес. отмена лечения
Пороговая мощность ¹	1 21 чел	Мексикор	100 ±8,5	149,0 ±9,1*	163,1 ±8,7*	156,4 ±8,8*	131,4 ±8,1*	107,2 ±8,3	100 ±7,9		Мексикор	141,1 ±8,1*	165,6 ±8,3*	143,3 ±8,7*	121,0 ±7,2*	108,6 ±7,3	105,4 ±7,6
	2 21 чел	Предуктал	100 ±7,7	116,2 ±9,2*	128,3 ±8,6*	114,0 ±6,3*	108,1 ±6,6	93,5 ±8,8	100 ±7,2		Предуктал	122,7 ±9,1*	136,0 ±8,3*	124,2 ±8,2*	112,9 ±7,8*	98,0 ±9,2	107,8 ±7,3

* -P<0,05.

2.2. Состояние параметров свободнорадикального окисления липдов крови больных стенокардией на фоне применения мексикора и предуктала МВ.

Содержание общих липидов в сыворотке крови больных исследуемых групп не выходило за пределы нормы, каких-либо достоверных изменений их концентрации ни в одной из групп больных, включенных в исследование, не зарегистрировано (табл. 3).

В обеих группах больных исходный уровень ДК и МДА был повышен, достоверных различий между группами в концентрации исследуемых продуктов в сыворотке крови не найдено ($P>0,05$).

Результаты оценки изменения содержания продуктов ПОЛ в сыворотке крови больных, включенных в исследование, представлены в табл 4, 5, на рис.3. Как видно из указанных иллюстраций, оба препарата уменьшали содержание продуктов ПОЛ в сыворотке (ДК и МДА), что свидетельствовало о сокращении концентрации липопероксидов в крови и снижении интенсивности свободнорадикального окисления. При лечении мексикором концентрация ДК как в первой, так и второй группах снижалась в 1-й мес. терапии, соответственно, на 37% и 33%, во 2-й мес. лечения – на 47% и 39%. Применение предуктала МВ сокращало содержание ДК соответственно к 1-му мес. терапии на 17 % и 19% , ко 2-му – на 15% и 11%.

При отмене мексикора низкий уровень ДК сохранялся в течение 2-х мес., МДА – в течение 2-х после прекращения приема препарата. Отмена предуктала МВ сопровождалась более ускоренным ($P<0,05$) восстановлением уровня продуктов деградации липопероксидов в крови: содержание ДК и МДА достигло прежних значений ко 2-му мес. после прекращения приема препарата.

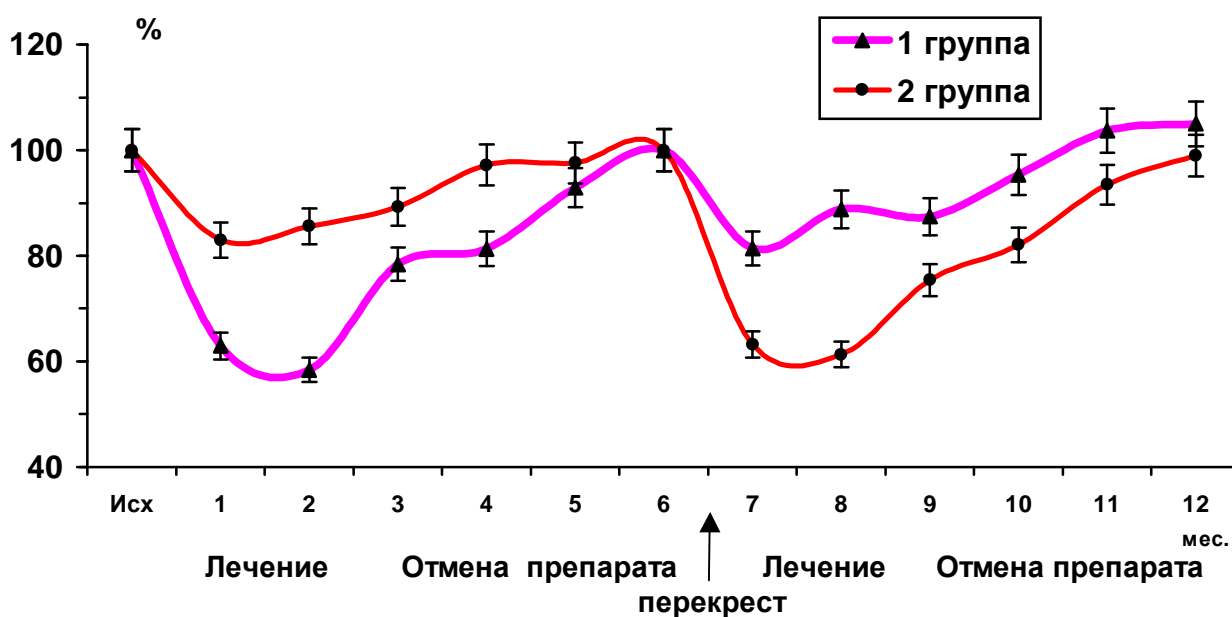


Рис.3. Изменение уровня диеновых конъюгатов в крови на фоне исследования.

1 группа: мексикор- предуктал, 2 группа: предуктал -мексикор

Таким образом, мексикор приводил к достоверно более выраженному и стойкому снижению уровня ДК и МДА в крови в отличие от предуктала МВ

($P < 0,05$), при этом в процессе лечения мексикором концентрация продуктов ПОЛ в крови продолжала сокращаться, а при терапии предукталом МВ уровень ДК и МДА, снизившись в 1-й мес. терапии, сохранялся на прежнем уровне. Терапия мексикором, в отличие от предуктала МВ, сопровождалась более длительным эффектом последствия после отмены препаратов.

Таблица 3.

Содержание общих липидов в крови больных стенокардией, принимающих на фоне традиционной антиангинальной терапии мексикор или предуктал ($M \pm m$).

Параметры	Группа К-во	Препарат	Срок наблюдения (мес.)														
			Исх. До Лечения	1 мес. лечения	2 мес. лечения	1 мес. отмена лечения	2 мес. отмена лечения	3 мес. отмена лечения	4 мес. отмена лечения	Перекрест	Препарат	1 мес. лечения	2 мес. лечения	1 мес. отмена лечения	2 мес. отмена лечения	3 мес. отмена лечения	4 мес. отмена лечения
Общие липиды (г/л)	1 21 чел	Мексикор	6,3 ±0,5	6,2 ±0,4	6,6 ±0,4	6,1 ±0,5	6,4 ±0,4	6,5 ±0,5	6,3 ±0,4	X	Мексикор	5,6 ±0,3	5,6 ±0,4	5,5 ±0,4	5,4 ±0,4	5,7 ±0,4	5,5 ±0,3
	2 21 чел	Продуктал	5,8 ±0,5	5,7 ±0,5	5,9 ±0,4	5,7 ±0,4	5,5 ±0,4	5,7 ±0,4	5,5 ±0,3		Продуктал	6,2 ±0,3	6,4 ±0,4	6,2 ±0,4	6,1 ±0,3	6,3 ±0,3	6,5 ±0,4

* - $P < 0,05$.

Таблица 4.

Параметры перекисного окисления липидов в крови больных стенокардией, принимающих на фоне традиционной антиангинальной терапии мексикор или предуктал ($M \pm m$).

Параметры	Группа К-во	Препарат	Срок наблюдения (мес.)														
			Исх. До Лечения	1 мес. лечения	2 мес. лечения	1 мес. отмена лечения	2 мес. отмена лечения	3 мес. отмена лечения	4 мес. отмена лечения	Перекрест	Препарат	1 мес. лечения	2 мес. лечения	1 мес. отмена лечения	2 мес. отмена лечения	3 мес. отмена лечения	4 мес. отмена лечения
Диетонические конъюгаты	1 21 чел	Мексикор	15,8 ±0,86	9,91 ±0,71*	8,28 ±0,62*	12,39 ±0,74*	12,84 ±0,78*	14,68 ±0,86	15,31 ±0,83	X	Мексикор	10,7 ±0,62*	9,68 ±0,63*	11,9 ±0,70*	12,97 ±0,80*	14,77 ±0,96	15,64 ±1,03
	2 21 чел	Предуктал	16,4 ±1,01	13,61 ±0,92*	14,04 ±0,73*	14,64 ±0,68*	15,94 ±0,81	16,01 ±0,96	15,8 ±0,91		Предуктал	12,46 ±0,73*	13,59 ±0,72*	13,38 ±0,81*	14,62 ±0,92	15,88 ±0,94	16,08 ±0,95
Малоновый диальдегид	1 21 чел	Мексикор	13,2 ±0,80	9,28 ±0,68*	8,90 ±0,69*	10,80 ±0,74*	11,19 ±0,77*	12,49 ±0,75	12,63± 0,80	X	Мексикор	10,91 ±0,61*	9,80 ±0,65*	11,62 ±0,76*	11,75 ±0,67*	14,10 ±0,86	14,22 ±0,94
	2 21 чел	Предуктал	14,1 ±1,1	11,5 ±0,93*	11,8 ±0,91*	12,87 ±0,88*	13,65 ±0,88	14,38 ±0,92	14,80± 0,86		Предуктал	10,55 ±0,63*	10,76 ±0,69*	11,48 ±0,61	12,43 ±0,74	12,32 ±0,96	12,01 ±0,81

В нмоль/л, * - $P < 0,05$.

Таблица 5.

Изменения параметров перекисного окисления липидов в крови больных стенокардией, принимающих на фоне традиционной антиангинальной терапии мексикор или предуктал (%).

Параметры	Группа К-во	Препарат	Срок наблюдения (мес.)														
			Исх. До Лечения	1 мес. лечения	2 мес. лечения	1 мес. отмена лечения	2 мес. отмена лечения	3 мес. отмена лечения	4 мес. отмена лечения	Перекрест	Препарат	1 мес. лечения	2 мес. лечения	1 мес. отмена лечения	2 мес. отмена лечения	3 мес. отмена лечения	4 мес. отмена лечения
Диетонические конъюгаты	1 21 чел	Мексикор	100 ±7,16	62,8 ±7,16*	52,4 ±7,48*	78,4 ±5,97*	81,3 ±6,07*	92,9 ±5,85	100 ±5,42	X	Мексикор	67,2, ±6,23*	61,2 ±6,50	75,3 ±5,88*	82,1 ±5,72*	93,5 ±6,49	98,9 ±6,58
	2 21 чел	Предуктал	100 ±6,16	83,0 ±6,76*	85,6 ±5,19*	89,3 ±4,64*	97,2 ±5,08	97,6 ±5,99	100 ±5,75		Предуктал	81,4 ±5,85*	88,7 ±5,29*	87,4 ±6,05*	95,5 ±6,29	103,7 ±5,91	105,0 ±5,91
Малоновый диальдегид	1 21 чел	Мексикор	100 ±6,06	70,3 ±7,32*	67,4 ±7,75*	81,8 ±6,85*	84,8 ±6,88*	94,6 ±6,0	100 ±6,33	X	Мексикор	73,7 ±5,59*	66,2 ±6,63*	78,5 ±6,54*	79,4 ±5,70*	95,3 ±6,09	96,1 ±6,61
	2 21 чел	Предуктал	100 ±7,8	81,6 ±8,08*	83,7 ±7,71*	91,3 ±6,80*	96,8 ±6,45	102,0 ±6,4	100 ±5,81		Предуктал	83,6 ±5,97*	85,1 ±6,41*	90,9 ±5,31*	98,4 ±5,92	97,5 ±7,79	95,1 ±6,74

* -P<0,05.

2.3. Изменения параметров эндотелийзависимой вазодилатации у больных стенокардией на фоне применения мексикора и предуктала МВ.

При оценке параметров эндотелийзависимой вазодилатации, характеризующих эндотелиальную дисфункцию у больных стенокардией, нами использовался коэффициент чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига (К). Последний является результирующим параметром, учитывающим изменение скорости кровотока и диаметра плечевой артерии при пробах с реактивной гиперемией на фоне применения мексикора и предуктала МВ.

Исходное значение К (табл.6) у всех больных, вошедших в исследование было ниже нормы [7] и составило $(5,20 \pm 0,26) \times 10^{-2}$, что соответствовало уровню этого показателя у больных ИБС по данным литературы.

Анализ изменения значения К, фактически характеризующей способность артерии к вазодилатации, показал, что его величина под влиянием терапии кардиопротекторами менялась неоднозначно и зависела не только от используемого кардиопротектора, но и от характера фоновой антиангинальной терапии.

У больных, применяющих в качестве антиангинального средства пролонгированные нитраты, при лечении мексикором значение К в 1^{-й} мес. терапии возросло на 42%, во 2^{-ой} – на 68%. После отмены мексикора в течение одного мес. значение К сохранялось на высоком уровне, после чего начинало снижаться и достигало прежних значений к 3^{-му} мес. периода отмывки. У больных, начавших прием мексикора после периода отмывки в связи с применением предуктала МВ (после перекреста), характер изменения значения К был аналогичный.

У больных, применяющих в качестве антиангинальных средств пролонгированные нитраты и бета-адреноблокаторы одновременно, применение мексикора сопровождалось однонаправленными изменениями значения К.

Прием предуктала МВ у больных, получающих монотерапию пролонгированными нитратами, не сопровождался достоверным изменением значения К к 1^{-му} мес. лечения. Ко 2^{-му} мес. лечения отмечено снижение значения К как в первой, так и во второй группах больных, соответственно, на 33% и 24%.

При наличии комбинированной антиангинальной терапии, включающей нитраты и бета-адреноблокаторы, вышеописанных изменений при лечении предукталом МВ не происходило, уровень К оставался неизменным на протяжении всего периода приема предуктала МВ и периода отмывки.

Описанная выше особенность изменения К в зависимости от характера антиангинальной терапии, вероятно, обусловлена особенностями воздействия бета-адреноблокаторов на адренергический фон и гемодинамику, однако этот факт требует дальнейшего изучения на большем контингенте больных.

Таким образом, мексикор, в отличие от предуктала, способен повышать чувствительность эндотелия плечевой артерии к напряжению сдвига, что свидетельствует об увеличении вазодилатирующей способности артерий под влиянием мексикора как на фоне монотерапии пролонгированными нитратами, так и в случае их сочетания с бета-адреноблокаторами.

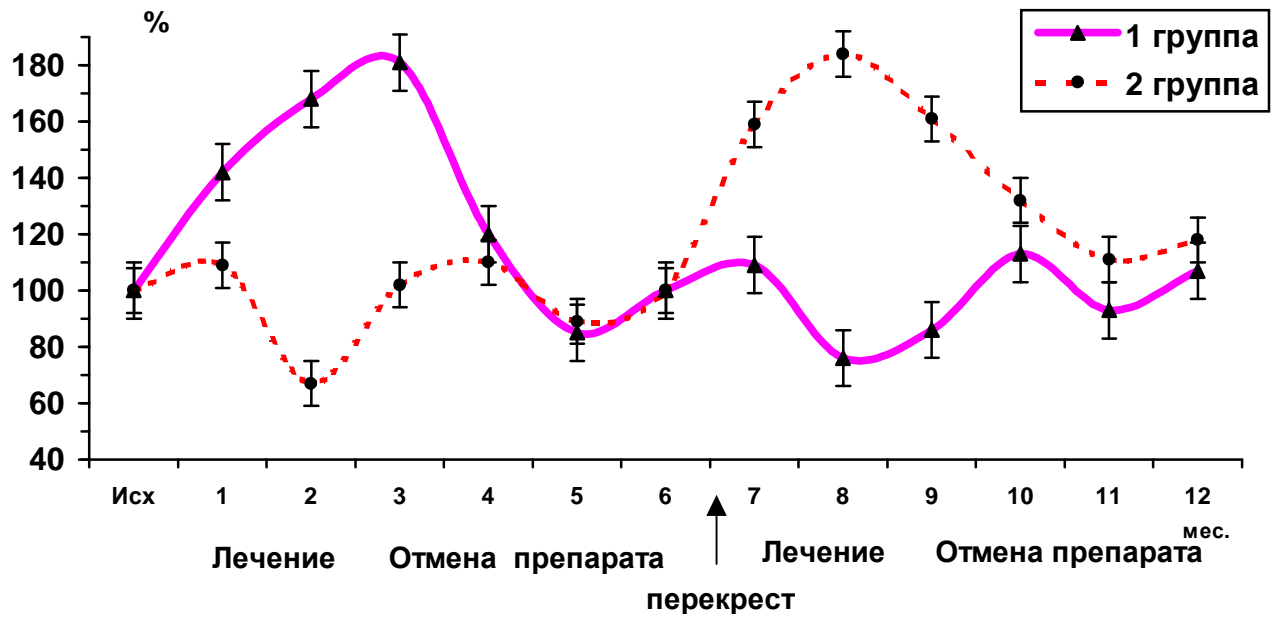


Рис.6. Изменение значения К у больных, принимающих пролонгированные нитраты на фоне исследования. 1 группа: мексикор- предуктал, 2 группа: предуктал -мексикор

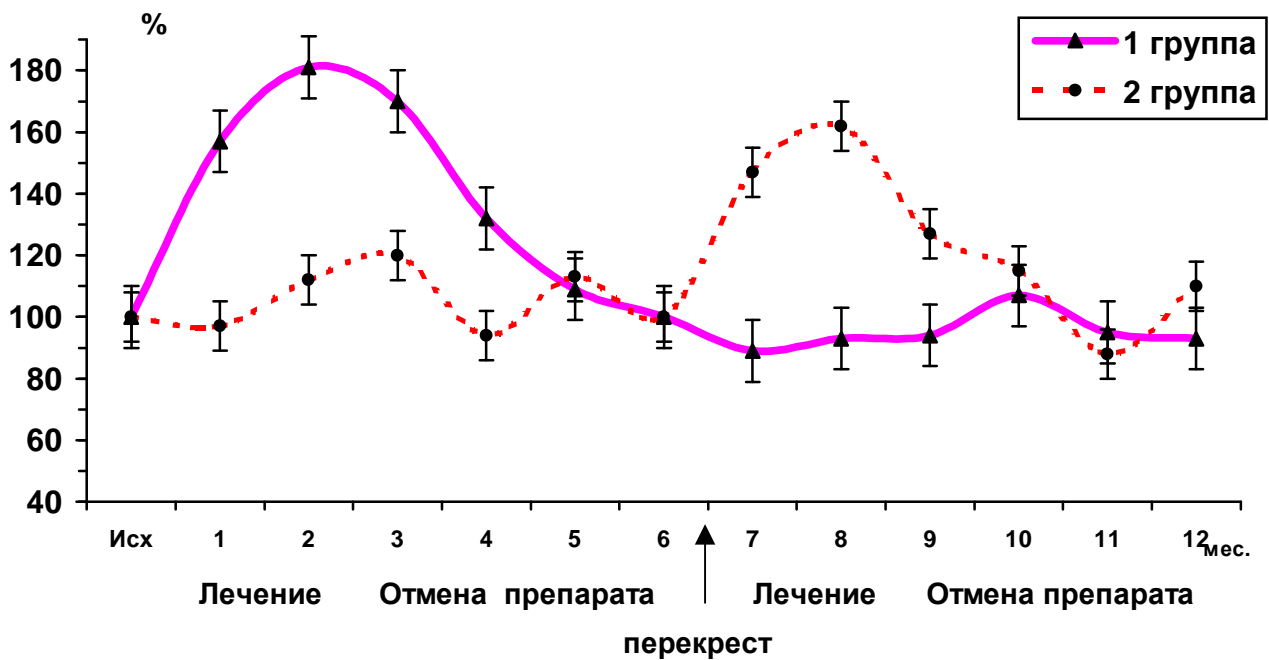


Рис.7. Изменение значения К к больным, принимающим нитраты и бета-адреноблокаторы на фоне исследования. 1 группа: мексикор- предуктал, 2 группа: предуктал-мексикор

Таблица 6.

Изменение параметра чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига у больных стенокардией, принимающих на фоне антиангинальной терапии мексикор или предуктал МВ ($M \pm m$) $\times 10^{-2}$.

Препарат	Группа К-во	Антиангинальный препарат	Срок наблюдения (мес.)														
			Исх. До лечения	1 мес. лечения	2 мес. лечения	1 мес. отмена лечения	2 мес. отмена лечения	3 мес. отмена лечения	4 мес. отмена лечения	Перекрест	Препарат	1 мес. лечения	2 мес. лечения	1 мес. отмена лечения	2 мес. отмена лечения	3 мес. отмена лечения	4 мес. отмена лечения
МЕКСИКОР	1 17 чел	Нитраты	5,80 ±0,29 (100%)	8,25 ±0,61* (142,3%)	9,76 ±0,83* (168,3)	10,51 ±0,81* (181,3)	6,96 ±0,53* (120,1)	4,93 ±0,31 (85,1)	5,22 ±0,31 (100%)		Нитраты	7,12 ±0,39* (159,7)	8,21 ±0,67* (184,0)	7,23 ±0,39* (161,9)	5,89 ±0,32* (132,4)	4,95 ±0,27 (111,2)	5,31 ±0,29 (118,9)
	1 4 чел	Нитр + бета-блок	4,31 ±0,24 (100%)	6,76 ±0,37* (157,3%)	7,79 ±0,46* (181,2)	7,32 ±0,46* (170,4)	5,68 ±0,31* (132,0)	4,7 ±0,29 (109,3)	4,01 ±0,27 (100%)		Нитр + бета-блок	8,30 ±0,57* (147,2)	9,15 ±0,54* (162,3)	8,23 ±0,39* (146,5)	6,49 ±0,37* (115,1)	4,97 ±0,28 (88,2)	6,22 ±0,38 (110,3)
ПРЕДУКТАЛ МВ	2 17 чел	Нитраты	4,82 ±0,26 (100%)	5,23 ±0,30 (109%)	3,22 ±0,22* (67,0)	4,9 ±0,26 (102,1)	5,30 ±0,30 (110)	4,29 ±0,23 (89,1)	4,46 ±0,26 (100%)		Нитраты	5,69 ±0,29 (109,4)	3,96 ±0,27* (76,6)	4,48 ±0,29* (86,2)	5,90 ±0,36 (113,2)	4,71 ±0,32 (90,2)	5,59 ±0,35 (107,3)
	2 4 чел	Нитр + бета-блок	5,14 ±0,25 (100%)	4,71 ±0,28 (91,7%)	5,77 ±0,33* (112,3)	6,17 ±0,34* (120,1)	4,86 ±0,30 (94,6)	5,77 ±0,36 (113,1)	5,64 ±0,32 (100%)		Нитр + Бета-блок	3,57 ±0,26 (89,1)	3,74 ±0,24 (93,4)	3,77 ±0,23 (94,1)	4,29 ±0,28 (107,1)	3,82 ±0,24 (95,4)	3,73 ±0,23 (93,1)

- *- $P < 0,05$.
- В скобках указаны % от исходного уровня. Значения параметров перед началом исследования и перед перекрестом приняты за 100%.

2.4 Оценка побочных эффектов

Анализируя результаты оценки общеклинического и субъективного статуса больных в процессе лечения мексикором и предукталом, были отмечены следующие побочные эффекты.

Побочные эффекты мексикора.

Существенных побочных эффектов у больных, получавших мексикор выявлено не было, за исключением:

1. Нарушение процесса засыпания в 2 случаях в первые 2 недели приема мексикора.

Побочные эффекты предуктала МВ.

При лечении предукталом отмечены следующие побочные эффекты.

1. Общая мышечная слабость ко 2-му мес. терапии – в 16 случаях.
2. Снижение работоспособности ко 2-му мес. терапии – в 18 случаях.
3. Плохой сон – в 8 случаях.
4. Запоры - в 2 случаях.
5. Тошнота – в 1 случае.
6. Нарушение проводимости по ножкам пучка Гиса - в 2 случаях.
7. Нарушения ритма при ВЭМ (желудочковые экстрасистолии, групповые и частые одиночные, периоды бигемении, тригеминии) - в 6 случаях.
8. Короткие (до 30 сек) периоды мерцания предсердий при ВЭМ – в 2 случаях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

В результате открытого, рандомизированного перекрестного исследования сравнительной эффективности капсулированной формы Мексикора (0,3г/сут) и Предуктала МВ (2 табл./сут) у больных стабильной стенокардией напряжения в качестве средств, влияющих на физическую толерантность больных, уровень липопероксидов в крови и состояние эндотелиальной дисфункции было установлено следующее.

1. Применение мексикора или предуктала МВ в составе комплексной терапии больных стабильной стенокардией, включавшей пролонгированные нитраты и бета-адреноблокаторы, приводило к увеличению физической толерантности пациентов. Мексикор в большей степени, чем предуктал МВ, способствовал увеличению пороговой мощности при велоэргометрических тестах.
2. Мексикор в большей степени, чем предуктал МВ, приводил к снижению концентрации продуктов перекисного окисления липидов в крови (диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид) при их использовании у больных стабильной стенокардией на фоне антиангинальной терапии пролонгированными нитратами и бета-адреноблокаторами.
3. Применение мексикора в сочетании с пролонгированными нитратами и бета-адреноблокаторами у больных стабильной стенокардией напряжения сопровождалось улучшением эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии. Предуктал МВ на параметры эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии не влиял.

Таким образом, с учетом полученных результатов, можно заключить, что препарат Мексикор обладает более выраженными, в сравнении с предукталом МВ, кардиопротективными свойствами, в большей степени повышает физическую толерантность больных стабильной стенокардией на фоне антиангинальной терапии пролонгированными нитратами и бета-адреноблокаторами, в большей степени снижает содержание липопероксидов в крови, а также усиливает эндотелийзависимую вазодилатацию плечевой артерии. Полученные результаты доказывают наличие у мексикора кардиопротективной активности, а также его способность улучшать состояние эндотелийзависимой вазодилатирующей функции эндотелия плечевой артерии.

РЕКОМЕНДАЦИИ

Представляется клинически обоснованным применять Мексикор 0,1 (по 1 капс. 3 раза в сутки) в течение 2-х мес. у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения на фоне антиангинальной терапии пролонгированными нитратами и бета-адреноблокаторами, что позволяет повысить физическую толерантность больных, уменьшить в крови концентрацию липопероксидов. Указанные эффекты препарата сохраняются после его отмены в течение 2-х месяцев.

Представляется обоснованным продолжить детальные исследования по оценке эффективности Мексикора у больных со стабильной стенокардией, в зависимости от характера сопутствующей антиангинальной терапии (бета-адреноблоаторы, антагонисты кальция).

Курский государственный медицинский университет. 305041, Курск, ул. К. Маркса, дом 3

Ответственный исполнитель:

Профессор кафедры внутренних болезней N2

Курского государственного медицинского университета

Д.м.н., профессор

В.П. Михин

Подпись проф. В.П.Михина

Удостоверяю

Начальник управления кадрами КГМУ

Н.Н.Сорокина

Литература.

1. Жарова Е.А., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и соавт. Триметазидин в комбинированной терапии стенокардии напряжения. Сердце, 2002, N4, с.204-210.
2. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс. М.: Наука, 2001 – 342 с.
3. Аронов Д.М. Функциональные пробы с физической нагрузкой. Болезни сердца и сосудов./ Под ред. Е.И.Чазова.// М.:Медицина.- 1992. - С.292-317.
4. Мартынов А.И., Байбакова Т.Г., Белинская Т.Ф. Прогнозирование физической работоспособности у больных гипертонической болезнью. Кардио логия, 1981, Т.21, N3, с.47-50.
5. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение гидроперекисей липидов в плазме крови. Лаб.дело, 1983, N3, с.33-38.
6. Ланкин В.З., Гуревич С.М. перекисное окисление в микросомах при злокачественном росте. Биоантиокислители М; 1975.-С.146-150.
7. О.В.Иванова О.В., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В. и соавт. и соавт. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертонией. Кардиология, 1998, N3, с.37-41, 1998г.