

УТВЕРЖДАЮ

Ректор ГОУ ВПО
Курского государственного
медицинского университета
профессор, д.м.н.

 **А.И.Лазарев**



2008 г.

О Т Ч Е Т

о результатах клинического исследования

**Изучение эффективности применения препарата Мексикор
для лечения нарушений ритма
у больных ишемической болезнью сердца**

Курск - 2008 г.

Список исполнителей

1. Зав. кафедрой внутренних болезней № 2
ГОУ ВПО КГМУ
профессор, д.м.н. В.П. Михин
2. Ассистент кафедры внутренних болезней № 2
ГОУ ВПО КГМУ, к.м.н. А.В.Харченко
3. Ассистент кафедры внутренних болезней № 2
ГОУ ВПО КГМУ Т.А.Николенко
4. Зав. кардиологическим отделением
МУЗ ГБСМП г.Курска И.Н.Титоренко
5. Врач-ординатор кардиологического
отделения МУЗ ГБСМП г.Курска Л.Н.Катаргина

Список сокращений

ВРС – вариабельность ритма сердца

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

ПОЛ – перекисное окисление липидов

ССН – стабильная стенокардия напряжения

ФК – функциональный класс

ХМ – холтеровское мониторирование

РЕФЕРАТ

Выполнено клиническое открытое, рандомизированное в трех параллельных группах (основная, сравнения, контрольная) исследование по оценке клинической эффективности переносимости, безопасности капсулированной формы (100мг) препарата мексикор в качестве кардиопротективного средства у XXX больных хронической ишемической болезнью сердца с нарушениями ритма. На фоне традиционной терапии дезагрегантами, бета-адреноблокаторами, нитратами больным назначался мексикор (капс.100 мг) внутрь 3 раза в сут. (сут. доза 300 мг/сут) в течение 1 мес.

Цель работы – провести оценку переносимости, безопасности и эффективности применения препарата Мексикор для лечения нарушений ритма у больных ишемической болезнью сердца.

У больных хронической ИБС, стенокардией напряжения с желудочковыми нарушениями ритма сердца проведена сравнительная оценка клинической эффективности кардиоцитопротектора мексикора и препарата сравнения милдроната на фоне традиционной терапии, включающей ацетилсалициловую кислоту, селективные бета-адреноблокатор (метопролол) либо кордарон, пролонгированные нитраты (в случае недостаточной антиангинальной эффективности бета-блокаторов), и-АПФ.

Установлено, что мексикор усиливает антиаритмическую эффективность селективных бета-адреноблокаторов, что подтверждается достоверным снижением частоты одиночных, парных желудочковых экстрасистол, купированием групповых и залповых желудочковых экстрасистол. Наибольшая эффективность мексикора выявлена в отношении желудочковых экстрасистол высоких градаций, в дневной и ранний утренний период, а также у пациентов с высоким функциональным классом стенокардии. При сравнительной оценке с милдронатом, мексикор обладает более выраженной антиаритмической активностью и в большей степени позитивное воздействие на параметры variability сердечного ритма, что усиливает антиаритмический эффект проводимой терапии.

Снижение электрической нестабильности миокарда сочетается с уменьшением содержания в крови продуктов перекисного окисления липидов. При этом, терапия мексикором, в отличие от милдроната, приводит к более выраженному и устойчивому снижению концентрации липопероксидов в крови.

Выявлено, что мексикор у больных ИБС, желудочковыми аритмиями обладает более продолжительным, чем милдронат, периодом последствия в отношении частоты желудочковой аритмии, параметров variability сердечного ритма и активности свободнорадикального окисления липидов.

Клинически обоснована целесообразность применения мексикора у больных ИБС, с желудочковыми нарушениями сердечного ритма в течение 1 мес. в качестве средства, усиливающего антиаритмическую эффективность традиционной терапии.

Объем страниц - 71, таблиц - 22 , рисунков - 21.

ОГЛАВЛЕНИЕ

| Разделы протокола | Стр. |
|---|------|
| Список исполнителей | 2 |
| Реферат | 4 |
| Оглавление | 5 |
| Введение | 6 |
| 1. Материалы и методы | 10 |
| 1.1 Методика формирования контингента больных | 10 |
| 1.2. Дизайн исследования | 10 |
| 1.3. Методы обследования больных | 13 |
| 1.3.1. Методы определения содержания продуктов ПОЛ в крови | 13 |
| 1.3.2. Методы исследования ишемических желудочковых нарушений ритма сердца. | 14 |
| 1.3.3. Методы оценки показателей ВРС | 15 |
| 1.4 Исключение больных из программы | 16 |
| 1.5. Оценка безопасности препарата | 17 |
| 1.6. Методы статистической обработки | 18 |
| 1.7. Регистрация результатов. | 18 |
| 2. Результаты исследования | 19 |
| 2.1. Исходные показатели электрической нестабильности миокарда, вариабельности сердечного ритма, состояния свободнорадикальных процессов у больных, включенных в исследование | 19 |
| 2.2. Состояние аритмической активности миокарда у больных ИБС на фоне лечения мексикором и препаратом сравнения | 21 |
| 2.2.1 Влияние терапии мексикором на частоту одиночной ЖЭ в различные периоды суток у пациентов с различной степенью тяжести коронарной патологии | 21 |
| 2.2.2. Влияние терапии мексикором и милдронатом на частоту парной желудочковой экстрасистолии в различные периоды суток | 28 |
| 2.2.3. Влияние терапии мексикором и милдронатом на частоту групповой и залповой желудочковой экстрасистолии в различные суточные периоды | 34 |
| 2.3. Влияние комплексной терапии мексикором и препаратом сравнения на показатели вариабельности сердечного ритма у больных ИБС в различные суточные периоды | 41 |
| 2.3.1. Влияние мексикора и милдроната на динамику показателя SDNN у больных ИБС с нарушениями ритма сердца | 41 |
| 2.3.2. Влияния мексикора и милдроната на показатель LF у больных ИБС с нарушением ритма сердца. | 47 |
| 2.3.3. Влияние мексикора и милдроната на динамику показателя HF у больных с коронарогенными нарушениями ритма сердца. | 53 |
| 2.4. Влияние мексикора и милдроната на уровень содержания продуктов перекисного окисления липидов в крови больных с ИБС с желудочковыми аритмиями | 59 |
| 2.5. Оценка безопасности препарата и побочные эффекты | 61 |
| Заключение и выводы, практические рекомендации | 62 |
| Рекомендации | 65 |
| Литература | 66 |

В В Е Д Е Н И Е

Выполнено клиническое открытое, рандомизированное в трех параллельных группах (основная, сравнения, контрольная) исследование по оценке клинической эффективности парентеральной (100 мг) форм препарата мексикор в качестве кардиопротективного средства у 150 больных хронической ишемической болезнью сердца с нарушениями ритма в ГОУ ВПО Курский государственный медицинский университет (305041, г Курск, ул.К.Маркса, д.3) в клинике кафедры внутренних болезней N2. на базе кардиологического отделения Городской больницы скорой медицинской помощи (МУЗ ГБ СМП) г. Курска, городской поликлиники N 2 и N7г. Курска, в период 2005-2007гг. с разрешения Регионального этического комитета (протокол от 16.01.2005).

Теоретическое обоснование применения препарата Мексикор у больных с острым коронарным синдромом.

Несмотря на серьезные успехи, достигнутые в лечении ишемической болезни сердца (ИБС), больные коронарной болезнью в половине случаев умирают внезапно, при этом основной причиной внезапной сердечной смерти (ВСС) являются желудочковые аритмии высоких градаций [18]. В связи с этим вопросы ранней профилактики и своевременного лечения коронарогенных нарушений ритма сердца представляются крайне важными.

Согласно результатам многоцентрового исследования MUSTT, желудочковые тахиаритмии, индуцируемые при электрофизиологическом исследовании сердца и низкая фракция выброса левого желудочка позволяют идентифицировать пациентов с высоким риском коронарной смерти. При этом сократимость ЛЖ не коррелирует с какой-либо определенной причиной смертности, однако наличие нарушения ритма, особенно в сочетании с низкой фракцией выброса (менее 30%) – тесно связано с высокой смертностью по аритмическим причинам [20].

На сегодняшний день не вызывает сомнений необходимость профилактики ВСС. Однако, подход к антиаритмической терапии за последние 10 лет существенно изменился. Прежде всего, необходимо отметить, что выбор антиаритмических препаратов (ААП), рекомендованных к применению у больных с ишемическими нарушениями ритма сердца весьма невелик. Публикация результатов многоцентровых исследований CAST I и CASTII показавших, что при лечении ААП I класса больных ишемическими желудочковыми нарушениями ритма летальность выше, чем у пациентов, не получавших эти препараты. Согласно современным исследованиям выживаемость у больных с ЖА при органических заболеваниях сердца улучшается лишь при использовании β -адреноблокаторов либо амиодарона. Однако эти антиаритмики имеют серьезные противопоказания и не лишены побочных эффектов. Кроме того, данные препараты обладают проаритмогенным действием [2, 9, 12], а при длительном их приеме появляется эффект «ускользания от терапии». В конечном итоге антиаритмические препараты должны максимально подавлять аритмии, увеличивать продолжительность и улучшать качество жизни пациентов. Таким образом, исходя из сложности и важности проблемы терапии прогностически неблагоприятных желудочковых аритмий, продолжается активный поиск безопасных и лишенных побочного действия ААП.

У больных ИБС период ишемии миокарда сопровождается дисбалансом в энергетическом обмене кардиомиоцитов за счет гипоксии и развития окислительного стресса, значительно активирующегося в период реперфузии после ишемических атак. В таких условиях замедляются все энергозависимые процессы переноса электролитов, клетка перегружается кальцием, что приводит к возникновению ишемических аритмий. Свободные радикалы сами по себе оказывают аритмогенное действие за счет повреждения клеточных мембран и нарушения электролитного трансмембранного транспорта [17].

В связи с тем, что причина истинно ишемических ЖА у больных ИБС обусловлена каскадом нарушений метаболизма, возникающих в период ишемии, совершенно очевидно, что использование препаратов, действие которых направлено на восстановление метаболизма кардиомиоцитов, образующих очаг аритмогенеза, может привести к нормализации электрофизиологических функций миокарда. К таким препаратам относятся кардиопротекторы.

Общим в механизме действия кардиопротекторов является их способность улучшать энергообмен за счет уменьшения потребности ишемизированной ткани в кислороде, корректировать процессы свободнорадикального окисления (СРО) и другие метаболические нарушения, восстанавливать функциональную активность кардиомиоцитов [1,16].

Особый интерес представляют кардиоцитопротекторы мексикор и милдронат.

Мексикор (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат) – отечественный кардиопротектор, обладающий способностью уменьшать активность процессов СРО поддерживать выработку АТФ в условиях гипоксии, стимулируя ФАД-зависимую часть цикла Кребса, даже в отсутствии необходимого количества ацетил-КоА, дефицит которого формируется при ишемии. Помимо этого, мексикор не препятствует окислению жирных кислот (ЖК) на фоне полного использования глюкозы в энергообмене, что выгодно отличает препарат от других цитопротекторов.

Включение мексикора в комплексную терапию острого инфаркта миокарда способствует улучшению прогноза реабилитационного периода, восстановлению функции гибернирующего миокарда [5, 7], а использование препарата при стабильной стенокардии приводит к уменьшению частоты ангинальных приступов, снижению потребности в нитроглицерине, нормализации углеводного и липидного обмена снижает выраженность окислительного стресса [8]. Имеются данные о способности мексикора снижать частоту аритмических эпизодов на госпитальном этапе реабилитации больных с инфарктом миокарда и прогрессирующей стенокардии [23, 24]. Однако, опыт

применения мексикора у больных с хроническими формами ИБС, для коррекции желудочковых нарушений ритма весьма ограничен.

Другим вариантом оптимизации энергетического обмена клетки при ИБС является блокада поступления ЖК в митохондрии. Одним из популярных на сегодняшний день кардиопротекторов такого рода является милдронат – конкурентный ингибитор γ -бутиробетаингидроксилазы. Препарат уменьшает синтез внутриклеточного карнитина, обеспечивающего активный транспорт ЖК через митохондриальную мембрану из цитоплазмы, что косвенно активирует гликолиз, требующий на 30-35% меньше кислорода для синтеза молекулы АТФ и определяет улучшение энергообмена клетки [19, 14].

Применение милдроната сопровождается уменьшением частоты приступов стенокардии и суточной потребности в нитроглицерине у больных стабильной стенокардией, повышает их толерантность к физической нагрузке [3,4]. В ряде экспериментальных [13] и клинических исследований выявлено антиаритмическое влияние милдроната в отношении ишемических желудочковых нарушений ритма сердца у больных ИБС [10, 14] В этой связи представляется целесообразным использовать милдронат как препарат сравнения, при оценке антиаритмической эффективности мексикора.

Цель исследования

Цель работы – провести оценку переносимости, безопасности и эффективности применения препарата Мексикор для лечения нарушений ритма у больных ишемической болезнью сердца.

Задачи исследования

1. Выявить особенности влияния Мексикора в сочетании с традиционной терапией на частоту эпизодов желудочковых нарушений ритма.
2. Исследовать уровень продуктов свободнорадикального окисления липидов в крови больных хронической ИБС с желудочковыми нарушениями ритма.
3. Провести оценку влияния терапии мексикором на вариабельность сердечного

ритма у больных хронической ИБС с желудочковыми нарушениями ритма.

4. Оценить безопасность терапии Мексикором у больных хронической ИБС с желудочковыми нарушениями ритма.

I. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в клинике кафедры внутренних болезней N2. ГОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет Росздрава» на базе кардиологического отделения Городской больницы скорой медицинской помощи (МУЗ ГБ СМП) г. Курска, городской поликлиники N 2 и N7г. Курска, в период 2005-2007гг.

1.1. *Методика формирования контингента больных*

Под наблюдением находилось 150 пациентов с ИБС, частой желудочковой аритмией в сочетании со стабильной стенокардией напряжения II-IV ФК. Средний возраст больных, включенных в исследование, составлял от 40 до 65 лет, средняя продолжительность заболевания – от 0,5 до 3 лет. Половой состав пациентов, включенных в исследования: 96 мужчин, 56 женщин в состоянии менопаузы. Диагноз стабильной стенокардии подтвержден результатами холтеровского мониторирования ЭКГ.

Клинико-anamnestическая характеристика больных представлена в табл.1.

Критерии включения пациентов в исследование:

- Мужчины и женщины (в состоянии менопаузы) в возрасте от 40 до 65 лет;
- наличие частой одиночной, парной, групповой (3 комплекса) и залповой (более 3-х комплексов) желудочковой экстрасистолии ишемического генеза;

- наличие информированного согласия;
- подтвержденная ИБС у всех больных методом суточного мониторирования ЭКГ (СМ ЭКГ) (наличие эпизодов депрессии сегмента ST при физической нагрузке);

Исследование выполнено на 3 рандомизированных группах больных.

Критерии рандомизации – возраст, пол, тяжесть стенокардии, наличие постинфарктного кардиосклероза.

Структура исследуемых групп:

контрольная - 30 человек, получавших традиционную терапию,

основная – 60 человек, получавших Мексикор в сочетании с традиционной терапией,

группа сравнения - 60 человек, получавших милдронат в сочетании с традиционной терапией.

1.2. Дизайн исследования

Скрининг пациентов проходил с января 2005г. по декабрь 2007г. Этап включения составил 2 недели. До включения в исследование пациенты самостоятельно нерегулярно принимали β -блокаторы или нитраты. После включения в исследование пациентам назначалась базовая терапия, включающая кардиоселективный β_1 -адреноблокатор (метопролола сукцинат 200мг/сут), ингибиторы АПФ (эналаприл 10-20мг/сут), нитраты пролонгированного действия при необходимости (пектрол 60-40мг/сут), тромбо АСС (100мг/сут). Указанная традиционная терапия в выбранных дозовых режимах продолжалась в неизменном виде в течение всего периода наблюдения. Все пациенты изначально были рандомизированы на 3 группы:

контрольная - 30 человек, получавшие традиционную терапию,

основная – 60 человек, получавших Мексикор в сочетании с традиционной терапией,

группа сравнения - 60 человек, получавших милдронат в сочетании с традиционной терапией

Критериями рандомизации служили: тяжесть коронарной патологии (ФК стабильной стенокардии и наличие ИМ в анамнезе), возраст, пол. В каждой сравниваемой группе дополнительно выделено по 3 подгруппы в зависимости от тяжести стенокардии:

1-я подгруппа – пациенты с ИБС: стабильной стенокардией напряжения II ФК

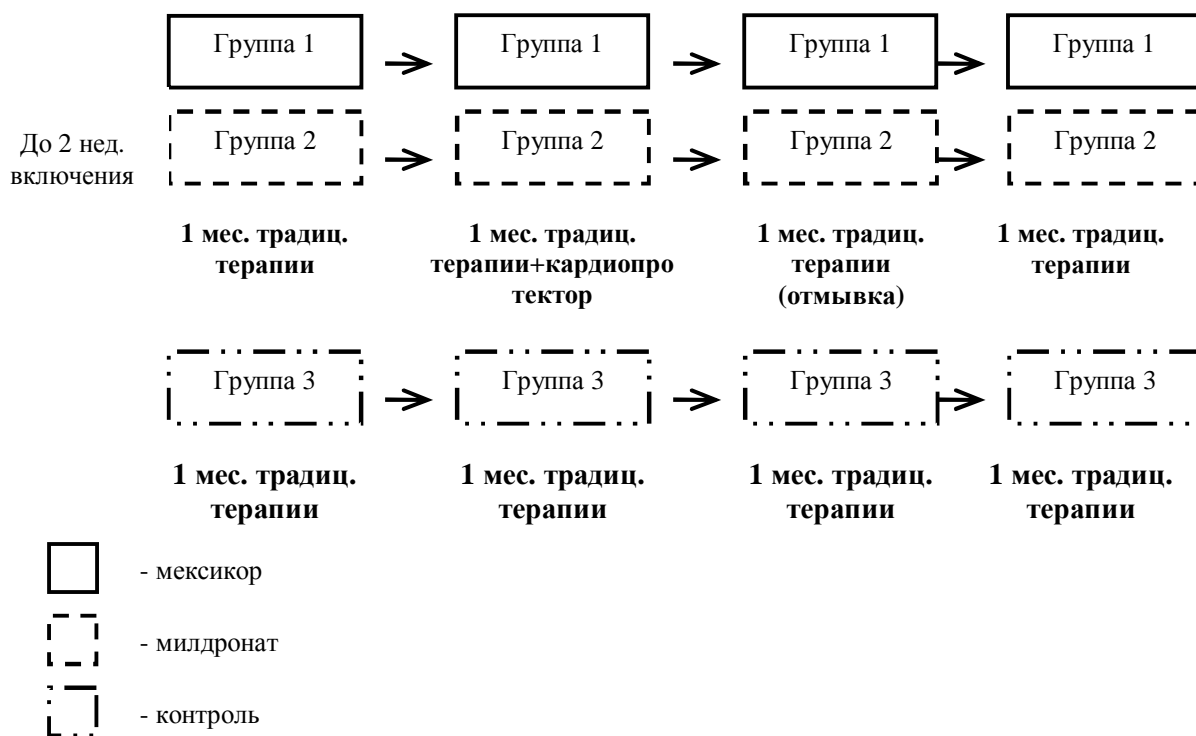
2-я подгруппа – пациенты с ИБС: стабильной стенокардией напряжения III-IV ФК

3-я подгруппа – пациенты с ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-III ФК ПИКС.

Таким образом, группы сравнения состоят из 60 человека каждая. Контрольную группу составляли 30 человек, принимавших метопролол.

Пациентам основной группы и группы сравнения после включения в исследование назначалась традиционная терапия (метопролола сукцинат 200мг/сут., эналаприл 10-20мг/сут., пектрол 40-60мг/сут., тромбо АСС 100мг/сут.). Через месяц традиционная терапия в основной группе была дополнена мексикором (100мг, капсулы, ООО «ЭкоФармИнвест», Россия) в дозе 300мг/сут. в течение одного месяца. Пациентам группы сравнения назначался милдронат (Grindex, Латвия, капсулы по 250мг) в дозе 750мг/сут. в течение одного месяца. Через один месяц комбинированной терапии кардиопротектор отменялся и пациенты получали препараты базисной терапии еще в течение двух месяцев (период отмывки). Контрольная группа в течение четырех месяцев получала только традиционную терапию (бета-блокатор).

Рис. 1. Дизайн исследования.



1.3. Методы обследования

1.3.1. Методы определения содержания продуктов ПОЛ в крови

Активность процессов ПОЛ в крови оценивали по уровню содержания их конечных продуктов – малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК).

Содержание ДК определяли путем предварительной их экстракции смесью Гептан: изопропанол (1:1) с последующим измерением оптической плотности при 233нм на спектрофотометре СФ 26 и выражали в нмоль/л.

Оценка содержания в плазме МДА проводилась с помощью реактивов фирмы «Агат-Мед» (Москва, Россия) по содержанию ТБК-активных продуктов спектрофотометрическим методом и также выражали в нмоль/л [8].

1.3.2. Методы исследования ишемических желудочковых нарушений ритма сердца.

Желудочковую эктопическую активность миокарда оценивали по результатам холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ ЭКГ). Суточное мониторирование ЭКГ проводилось с помощью монитора «Кардиотехника - 4000» «Инкарт» Санкт-Петербург и программного обеспечения КТ-Result. ХМ ЭКГ проводилось ежемесячно с момента включения больного в исследование. Желудочковая эктопическая активность оценивалась в течение трех периодов:

- 1) дневная желудочковая аритмия (период бодрствования пациента);
- 2) экстрасистолия в первую половину ночи (период времени с 23:00 до 03:00);
- 3) ранний утренний период (период времени с 03:00 до 07:00).

Желудочковая экстрасистолия оценивалась по классификации Lown and Wolf (1971г):

- 0 – отсутствие ЖЭ за 24 часа мониторного наблюдения;
- I – не более 30 ЖЭ за любой час мониторирования;
- II – более 30 эктопических желудочковых комплексов за любой час мониторирования ЭКГ;
- III – полиморфная ЖЭ;
- IV – повторные формы желудочковых аритмий;
- IVа – парные желудочковые экстрасистолы;
- IVб – групповые (3 комплекса), залповые (более 3-х комплексов), включая короткие эпизоды желудочковой тахикардии;
- V – ранние желудочковые экстрасистолы типа R на T.

К сожалению, до настоящего времени отсутствуют общепринятые единые критерии эффективности лечения желудочковых аритмий. Разные авторы предлагают различные критерии оценки антиаритмического эффекта препарата. Например, общего количества ЖЭ на 50-84%, парных ЖЭ на 75-90%, эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии – на 65-100%. [24,25,26].

Согласно литературным данным, реальный успех в лечении при лечении желудочковых аритмий высоких градаций антиаритмиками составляет около 60%. [9, 12]. При постинфарктной ЖТ этот показатель составляет лишь 20%.

1.3.3. Методы оценки показателей ВРС

Исследование ВРС выполнялось в рамках суточного мониторирования ЭКГ. Оценка состояния вегетативной регуляции по данным анализа ВРС проводилась с соблюдением ряда условий.

Очень важным условием для получения корректных результатов является продолжительность записи кардиосигнала. На сегодняшний день общепринятым стандартом является 5-минутная запись кардиосигнала. При этом необходим предварительный просмотр ЭКГ для исключения артефактов, экстрасистолических аритмий, случайных событий, а также участков смещения водителя ритма в нижележащие отделы.

Следующим условием является проведение исследования в условиях обмена покоя, после 10-минутного отдыха [2].

Анализ динамики показателей ВРС проводился в разные суточные периоды: 1 – период бодрствования пациента (дневной период); 2 – первая половина ночи с 23:00 до 03:00 (период преобладания вагусной активности); 3 – вторая половина ночи с 03:00 до 07:00 (ранний утренний период с преобладанием симпатической стимуляции).

В исследовании проводили оценку таких показателей ВРС как: - SDNN – (Standart deviation NN, - квадратный корень из разброса интервалов RR). Данный показатель отражает все циклические компоненты, ответственные за вариабельность ритма и является интервальным показателем, характеризующим ВРС в целом. SDNN зависит от активности как симпатического, так и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы;

- HF – high frequency – быстрые (дыхательные) волны (частота 0,15-0,40 Гц), как показатель парасимпатической модуляции;

- LF – low frequency – медленные волны (частота 0,04-0,15 Гц), как маркер симпатического воздействия на пейсмекерные клетки синусового узла.

Динамика показателей ВРС оценивалась с помощью кардиомонитора «Кардиотехника – 4000» «Инкарт» Санкт-Петербург ежемесячно с момента включения пациента в исследование.

1.4 Исключение больных из исследования

Критерии исключения пациентов из исследования:

- Острые формы ИБС;
- ИМ давностью менее 6 месяцев;
- Тяжелая ХСН более II А стад. (IV ФК);
- Хроническая почечная, печеночная, дыхательная недостаточность;
- Фракция выброса ЛЖ < 40%;
- Наличие полной блокады левой ножки пучка Гиса, имплантированного электрокардиостимулятора, манифестирующего феномена WPW;
- Индивидуальная непереносимость препарата и побочные эффекты от проводимой терапии;
- АГ более II степени;
- Патология щитовидной железы;
- Ожирение любого генеза более II степени;
- Сахарный диабет;
- Лица, принимавшие другие цитопротекторы в течение 1 месяца до момента включения в исследование;
- Блокада II-III степени;
- Фибрилляция предсердий;
- Наличие врожденных или приобретенных гемодинамически значимых пороков сердца.
- Перерыв в получении препарата пациентом более одних суток.

- 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.
- Возникает угрожающее жизни нежелательное явление или изменение в лабораторных/функциональных параметрах, которое подозревают связанным с приемом исследуемого препарата.
- Возникновение любого из состояний, входящих в критерии исключения
- Нарушение протокола

1.5. Оценка безопасности препарата

Параметры оценки безопасности включали функциональные, лабораторные данные и все возникающие побочные явления как со стороны субъективного и клинического статуса больного, так и параклинических параметров. Регистрировались все нежелательные явления, оценивались показатели жизненных функций.

Информация обо всех побочных явлениях, которые наблюдались во время проведения исследования, вносилась в Индивидуальную регистрационную карту, а также заполнена карта о побочном явлении препарата. Побочным явлением считалось любое нежелательное изменение состояния больного, отличное от состояния пред началом лечения, связанное или не связанное с изучаемым препаратом или любым другим препаратом, используемым в сопутствующей медикаментозной терапии.

Связь между применением исследуемого препарата и возникновением нежелательного явления оценивается исследователем по 2 категориям: либо как подозреваемое наличие связи, либо как подозреваемое отсутствие связи.

Связь нежелательных явлений с приемом исследуемого препарата

| | |
|--------------------------------|--|
| Подозреваемое отсутствие связи | Возникновение клинического явления не соотносимо с приемом исследуемого препарата по времени, что дает основания считать причинно-следственную связь маловероятной, или наблюдаемое явление вполне объяснимо приемом других препаратов, видов лечения или наличием основного заболевания |
| Подозреваемое наличие связи | Возникновение клинического явления соотносимо по времени с приемом исследуемого препарата, что дает основания считать причинно-следственную связь возможной, или наблюдаемое явление невозможно с достаточной степенью уверенности объяснить приемом других препаратов, видов лечения или наличием основного заболевания |

1.6. Методы статистической обработки материалов

Статистическая обработка результатов исследования проводилась стандартными методами параметрической статистики с использованием компьютерной программы Statplus 2007 Professional. Оценка достоверности различий между группами проводилась с помощью: дисперсионного анализа, критерия Стьюдента, критерия Крускала-Уолиса и Манна-Уитни. Для оценки достоверности изменений изучаемых показателей применялись критерии Стьюдента и Уилконсона. Выявление значимой корреляционной связи между показателями проводилось с использованием коэффициентов ранговой корреляции Спирмена и Пирсона.

1.7. Регистрация результатов

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.

Каждый пациент был информирован 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. Исходные показатели электрической нестабильности миокарда, variability сердечного ритма, состояния свободнорадикальных процессов у больных, включенных в исследование

У больных, включенных в исследование, при проведении ЭКГ была выявлена частая одиночная, парная, групповая и залповая желудочковая экстрасистолия. При этом преобладал дневной тип аритмии. Желудочковая экстрасистолия усиливалась или появлялась во время физической нагрузки, а также сопровождалась депрессией сегмента ST на ЭКГ. Тяжесть желудочковой экстрасистолии усиливалась с увеличением тяжести коронарной патологии. Залповая ЖЭ регистрировалась у пациентов с III-IV ФК стабильной стенокардии и у пациентов с ИМ в анамнезе. Также залповая ЖЭ регистрировалась в дневной и ранний утренний периоды суток.

При сравнительной оценке исходных показателей достоверных различий между исследуемыми группами не выявлено. У включенных в исследование больных при анализе исходных показателей ВРС были выявлены крайне низкие значения SDNN и HF, а также значительное преобладание симпатических модуляций над парасимпатическими. Значение показатели SDNN и HF

уменьшались пропорционально усилению тяжести основного заболевания. LF увеличивался при усилении тяжести коронарной патологии.

При анализе исходного состояния показателей, характеризующих состояние процессов ПОЛ крови, в сыворотке обследуемых больных выявлено высокое содержание первичных и вторичных продуктов ПОЛ, что подтверждает наличие у обследуемых пациентов выраженного хронического окислительного стресса.

Поскольку достоверных различий между группами больных по исследуемым параметрам не выявлено ($p > 0,05$ по критерию X^2), это позволяет считать данные группы сопоставимыми и проводить сравнительный анализ характера изменений исследуемых параметров под влиянием используемой терапии.

Таблица 1

Клинико-anamнестическая характеристика больных

| показатель | Основная группа | | | | | | Контрольная группа III-IV ФК стенокардии |
|---|-----------------------|------------------|------------------|----------------------|------------------|-----------------------|--|
| | Мексикор + β-блокатор | | | Милдронат+β-блокатор | | | |
| | II ФК стенок | III-IV ФК стенок | II-III ФК стенок | II ФК стенок | III-IV ФК стенок | II-III ФК стенок ПИКС | β-блокатор |
| Количество больных | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 30 |
| Мужчины/ женщины | 15/5 | 14/6 | 17/3 | 17/3 | 15/5 | 17/3 | 20/10 |
| Возраст, годы | 40-65 | 40-65 | 40-65 | 40-65 | 40-65 | 40-65 | 40-65 |
| ФК стенокардии напряж. (к-во человек) | | | | | | | |
| II | 20 | - | 8 | 20 | - | 10 | - |
| III | - | 15 | 12 | - | 16 | 10 | 23 |
| IV | - | 5 | - | - | 4 | - | 7 |
| Постинфарктный кардио-склероз | - | - | 20 | - | - | 20 | - |
| Сопутствующая артериальная гипертензия I-II ст (кол-во человек) | 17 | 16 | 18 | 16 | 16 | 17 | 26 |
| Сопутствующая ХСН II-III ФК | 16 | 18 | 19 | 14 | 16 | 17 | 24 |
| Коронарный стаж, лет | 0,5-3 | 0,5-3 | 0,5-3 | 0,5-3 | 0,5-3 | 0,5-3 | 0,5-3 |

Таблица 2

Исходные показатели (данные контрольной группы)

| Параметры | | | SDNN | LF | HF | ОЖЭ | ПарЖЭ | ГрЖЭ | ЗалЖЭ | ДК | МДА |
|-----------|---|----------|------------|-------------|-------------|--------------|--------------|-----------|-----------|------------|------------|
| 1 группа | ИБС стабильная стенокардия напряж. II ФК. | день | 35,1±2,66 | 416,5±23,3 | 177,5±12,87 | 3485±347,4 | 166,1±16,5 | 1,05±0,29 | - | 15,8±0,86 | 13,2±0,80 |
| | | 1 ½ ночи | 48,2±2,91 | 373,1±23,85 | 310,6±10,36 | 235,6±25,1 | 15,95±2,7 | - | - | | |
| | | 2 ½ ночи | 42,2±1,86 | 440,2±21,67 | 276,5±14,12 | 408,2±33,7 | 61,95±7,48 | 0,75±0,16 | - | | |
| | ИБС стабильная стенокардия напряж. III- IV ФК. | день | 28,9±2,45 | 839,1±54,19 | 130,9±19,40 | 2881±312,9 | 86,2±13,7 | 4,1±0,76 | 1,3±0,13 | | |
| | | 1 ½ ночи | 35,1±2,50 | 743,6±42,26 | 143,1±22,17 | 288±41,1 | 21,35±13,7 | 2,81±1,74 | - | | |
| | | 2 ½ ночи | 30,2±1,47 | 845,1±48,20 | 101,2±11,98 | 630±85,8 | 34,25±5,7 | 1,75±0,45 | - | | |
| | ИБС стабильная стенокардия напряж. II- III ФК. ПИКС. | день | 26,9±2,05 | 813,7±52,3 | 148,4±21,3 | 3543±351,7 | 45,9±6,8 | 1,4±0,11 | 0,9±0,27 | | |
| | | 1 ½ ночи | 30,3±2,05 | 554,2±40,3 | 185,4±16,3 | 310±40,9 | 6,25±1,2 | - | - | | |
| | | 2 ½ ночи | 27,45±1,81 | 597,3±60,9 | 214,2±23,6 | 827±69,9 | 19,5±3,09 | 0,7±0,19 | - | | |
| 2 группа | ИБС стабильная стенокардия напряж. II ФК. | день | 37,4±3,20 | 453,8±74,73 | 173,7±24,14 | 3721±481,0 | 120,55±18,48 | 1,35±0,22 | - | 16,4±1,01 | 14,8±0,86 |
| | | 1 ½ ночи | 49,3±3,83 | 482,6±60,45 | 421,9±30,13 | 243,75±21,71 | 5,05±0,77 | - | - | | |
| | | 2 ½ ночи | 39,2±3,11 | 444,6±66,71 | 283,1±21,22 | 456,2±59,72 | 15,35±2,91 | 0,85±0,18 | - | | |
| | ИБС стабильная стенокардия напряж. III- IV ФК. | день | 22,4±1,91 | 870,3±96,15 | 104,8±13,64 | 2664±325,74 | 86,3±13,43 | 4,25±0,51 | 1,9±0,33 | | |
| | | 1 ½ ночи | 34,3±3,0 | 563,1±49,42 | 174,3±14,81 | 256±31,41 | 19,8±2,81 | 1,65±0,37 | - | | |
| | | 2 ½ ночи | 41,5±3,81 | 531,1±46,15 | 107,4±12,31 | 686±153,52 | 28,9±4,5 | 2,9±0,49 | - | | |
| | ИБС стабильная стенокардия напряж. II- III ФК. ПИКС. | день | 27,1±2,23 | 768,7±45,38 | 162,3±25,47 | 3636±392,4 | 42,4±4,51 | 8,1±0,99 | 1,65±0,25 | | |
| | | 1 ½ ночи | 32,4±2,64 | 610,4±35,22 | 163,3±26,15 | 287±28,60 | 7,3±1,10 | - | - | | |
| | | 2 ½ ночи | 28,1±2,54 | 604,6±43,37 | 207,3±28,47 | 837±174,97 | 19,8±3,25 | 0,75±0,26 | - | | |
| 3 группа | ИБС стабильная стенокардия напряж. III- IV ФК. | день | 26,3±2,13 | 857,3±67,31 | 122,3±14,27 | 2640±354,3 | 67,4±14,09 | 6,71±1,34 | 1,47±0,32 | 16,01±0,96 | 14,22±0,94 |
| | | 1 ½ ночи | 36,2±2,91 | 632,3±38,47 | 158,2±21,93 | 264,6±33,89 | 20,7±3,12 | 2,13±0,31 | - | | |
| | | 2 ½ ночи | 33,8±2,03 | 704,3±43,82 | 105,3±12,24 | 467,7±49,7 | 35,13±6,23 | 1,8±0,52 | - | | |

2.2. Состояние аритмической активности миокарда у больных ИБС на фоне лечения мексикором и препаратом сравнения

2.2.1 Влияние терапии мексикором на частоту одиночной ЖЭ в различные периоды суток у пациентов с различной степенью тяжести коронарной патологии

Влияние традиционной антиангинальной терапии на частоту одиночной ЖЭ представлены в таблицах № 3, 4, 5.

Так, у больных с ИБС, ССН II ФК через 1 месяц терапии β -блокатором отмечено достоверное уменьшение одиночных ЖЭ в исследуемых группах: в первой группе количество одиночных ЖЭ в дневной период снизилось на 68%, во второй группе – на 72% ($p < 0,05$) (табл. 3, рис.2).

Комплексная терапия с кардиопротектором привела к усилению антиаритмической эффективности метопролола. К концу курса терапии

количество одиночных ЖЭ уменьшилось в группах, получавших мексикор и милдронат, соответственно, на 83% и 89% ($p < 0,05$) (таб.3, рис.2).

Эффект последействия терапии кардиопротекторами в отношении одиночных ЖЭ сохранялся до двух месяцев после отмены препаратов.

В первую половину ночи зарегистрирована аналогичная динамика желудочковой аритмии. Месяц стандартной терапии приводил к уменьшению числа одиночных ЖЭ в основной группе и группе сравнения на 62% и 75%, соответственно ($p < 0,05$) (таб.3, рис.2). Терапия мексикором и милдронатом усилила антиаритмический эффект метопролола. Так, количество одиночных ЖЭ в группах мексикора и милдроната снизилось на 80% и 89%, соответственно ($p < 0,05$, рис.2). Эффект последействия кардиопротекторов сохраняется до 2-х месяцев после отмены последних.

Таблица 3

Динамика частоты одиночной желудочковой экстрасистолии у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения II ФК на фоне лечения мексикором и милдронатом

| Период суток | Время исследования | 1 группа | 2 группа |
|--------------------------------------|---------------------|-------------|--------------|
| Д Е Н Б | До лечения | 3485±347,4 | 3721±481,0 |
| | Мес. станд. терапии | 1129±160,5* | 1050±233,8* |
| | 1 мес. кардиопрот | 579±81,4** | 782±171,3** |
| | 1 мес. отмены | 597±91,7 | 875±189,2 |
| | 2 мес. отмены | 994±153,8 | 869±165,1 |
| 1 ^{1/2} Н О Ч И | До лечения | 235,6±25,1 | 243,75±21,71 |
| | Мес. станд. терапии | 88,4±10,5* | 61,35±13,73* |
| | 1 мес. кардиопрот | 46,5±6,4** | 27,10±5,76** |
| | 1 мес. отмены | 49,6±7,81 | 36,1±6,59 |
| | 2 мес. отмены | 81,15±31,5 | 58,36±13,37 |
| 2 ^{1/2} Н О Ч И | До лечения | 408,2±33,7 | 456,2±59,72 |
| | Мес. станд. терапии | 119±10,2* | 85,65±11,46* |
| | 1 мес. кардиопрот | 33,3±7,97** | 81,33±10,71* |
| | 1 мес. отмены | 38,7±8,9 | 80,24±10,23 |
| | 2 мес. отмены | 92,4±14,7 | 86,54±11,34 |

Примечание: *- $p < 0,05$ достоверность различий с параметрами до лечения;

** - $p < 0,05$ достоверность различий с параметрами 1 мес. стандартной терапии.

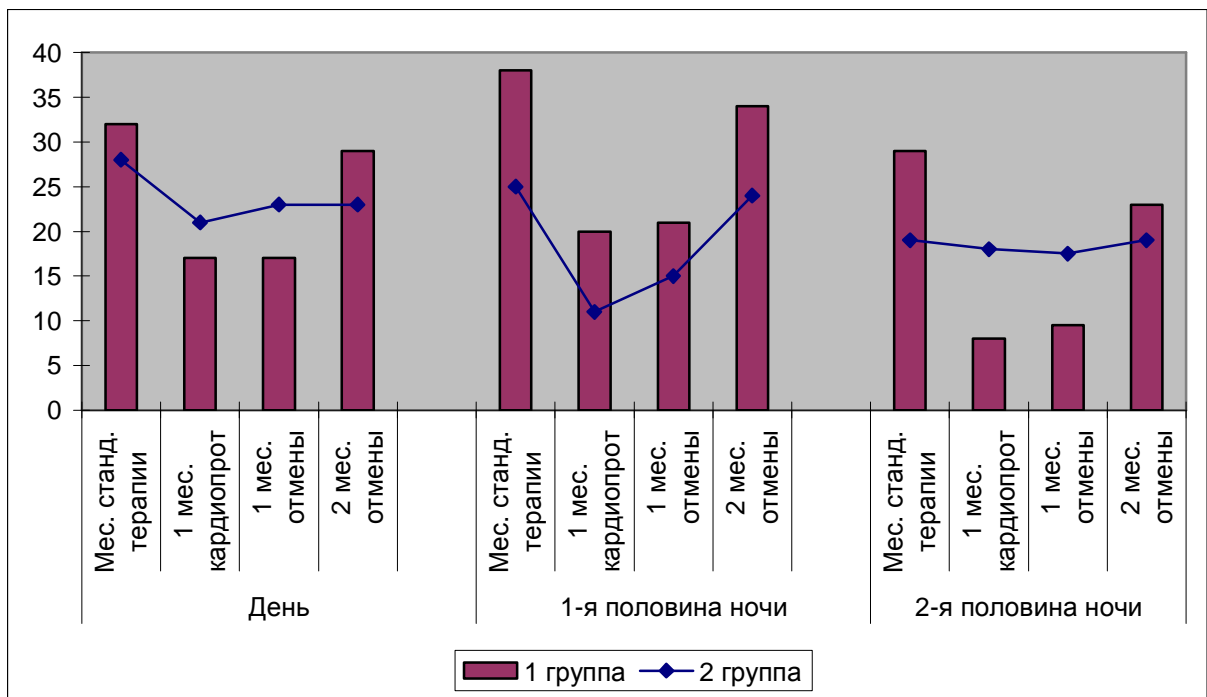


Рис.2. Динамика частоты одиночной желудочковой экстрасистолии у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения II ФК на фоне лечения мексикором и милдронатом.

Анализ данных желудочковой аритмии в ранние утренние часы выявил достоверное уменьшение частоты одиночных ЖЭ через месяц стандартной терапии в группах сравнения на 71%, 81% , соответственно (таб.3 , рис.2). Месяц терапии мексикором привел к дальнейшему снижению количества одиночных ЖЭ на 92% ($p < 0,05$ по отношению к результатам месячного цикла стандартной терапии). Эффект последствия мексикора сохраняется после его отмены в течение 2-х месяцев. В группе, получавшей милдронат, достоверных изменений желудочковой экстрасистолии не отмечено (таб.3 , рис.2).

Нами было проведено исследование влияние кардиопротекторов на частоту одиночной ЖЭКС во 2-й подгруппе пациентов (ИБС: стабильная стенокардия напряжения III,IV ФК) в различные суточные периоды (таб.№4).

Как видно из представленных материалов, стандартная антиангинальная терапия привела к снижению количества одиночных ЖЭ в дневной период на 59%, 62% и 60% соответственно в 1,2 и 3 группах. В данном случае имеет место снижение антиаритмической активности метопролола в связи с наличием у

пациентов более тяжелой коронарной патологии. Комплексная терапия мексикором привела к дальнейшему уменьшению количества одиночных ЖЭ на 86% ($p < 0,05$ по отношению к мес. лечения β -блокаторами, рис.3). После отмены мексикора значение одиночной ЖЭ приближалось к уровню терапии β -блокатором ко 2-му месяцу периода отмывки. Во второй группе на фоне приема милдроната отмечено уменьшение одиночной ЖЭ на 77% ($p < 0,05$). Эффект последствия сохранялся в течение 2-х месяцев после отмены препарата. В контрольной группе 3-х месячная терапия β -блокатором не привела к достоверным изменениям частоты одиночной ЖЭ(рис.3).

Таблица 4

Динамика частоты одиночной желудочковой экстрасистолии у больных ИБС. Стабильной стенокардией напряжения III,IVФК на фоне лечения мексикором и милдронатом

| Период суток | Время исследования | 1 группа | 2 группа | контроль |
|------------------|---------------------|-------------|--------------|--------------|
| Д | До лечения | 2881±312,9 | 2664±325,74 | 2640±354,3 |
| | Мес. станд. терапии | 1172±135,2* | 1007±135,75* | 1056±126,3* |
| Н | 1 мес . кардиопрот | 414±85,01** | 607±114,81** | 1033±124,1 |
| | 1 мес отмены | 586±67,3 | 652±115,86 | 1021±121,7 |
| Б | 2 мес отмены | 1238±141,4 | 1307±330,11 | 1043±123,81 |
| | До лечения | 288±41,1 | 256±31,41 | 264,6±33,89 |
| 1 ^{1/2} | Мес. станд. терапии | 123±18,4* | 88,65±11,07* | 103,2±20,3* |
| | 1 мес . кардиопрот | 21,9±5,7** | 46,7±6,77** | 98,4±19,41 |
| О | 1 мес отмены | 74,2±6,8 | 49,25±6,73 | 99,3±19,33 |
| | 2 мес отмены | 106±19,6 | 79,37±9,63 | 97,71±19,33 |
| 2 ^{1/2} | До лечения | 630±85,8 | 686±153,52 | 467,7±49,7 |
| | Мес. станд. терапии | 395±46,2* | 408±31,39* | 285,3±27,91* |
| Н | 1 мес . кардиопрот | 60,15±8,1** | 189±66,66** | 252,41±24,31 |
| | 1 мес отмены | 63,3±8,6 | 237±59,31 | 260,03±24,01 |
| О | 2 мес отмены | 340±44,8 | 291±62,43 | 259,7±22,34 |

Примечание: *- $p < 0,05$ достоверность различий с параметрами до лечения;

** - $p < 0,05$ достоверность различий с параметрами 1 мес. стандартной терапии.

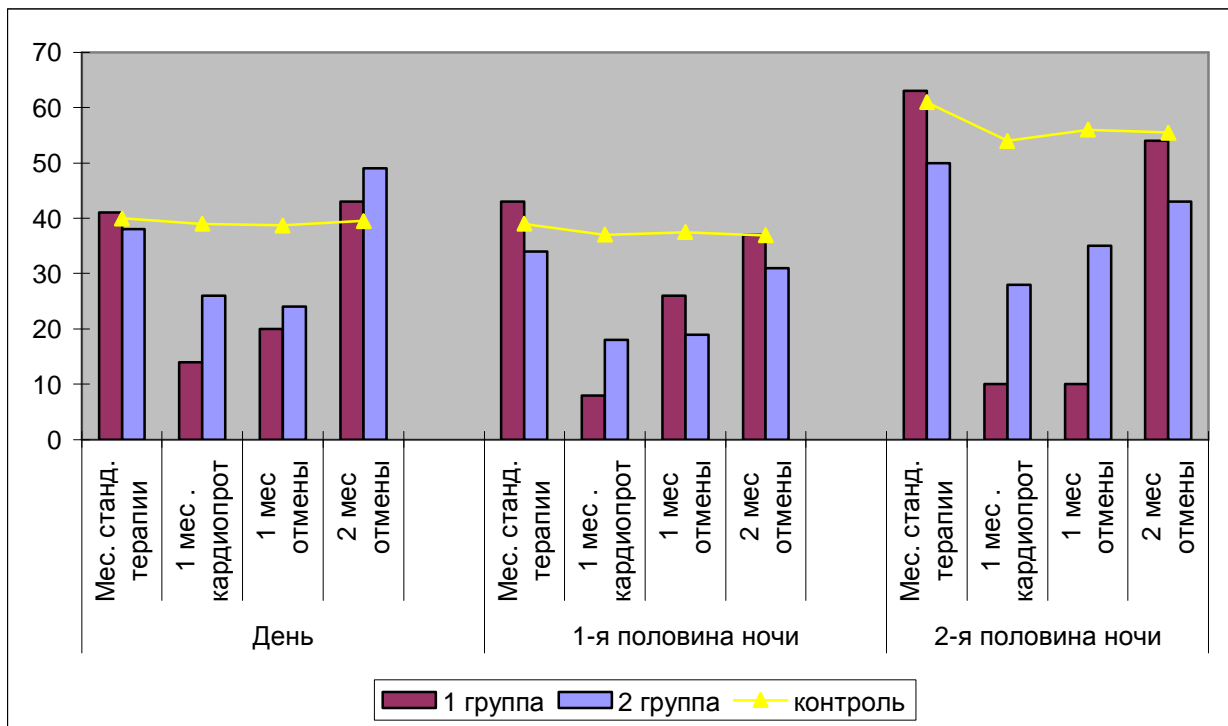


Рис.3. Динамика частоты одиночной желудочковой экстрасистолии у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения III, IVФК на фоне лечения мексикором и милдронатом.

Анализ динамики частоты одиночной ЖЭ в первую половину ночи выявил достоверное уменьшение количества одиночных ЖЭ во всех 3-х группах через один месяц традиционной антиангинальной терапии на 57%, 66% и 61%, соответственно (рис.3). Месяц терапии мексикором привел к усилению антиаритмической активности метопролола и снижению количества одиночных ЖЭ на 92% ($p < 0,05$). Во второй группе на фоне приема милдроната количество одиночных ЖЭС снизилось на 82%, что достоверно меньше, чем в первой группе. ($p < 0,05$). После отмены милдроната значение указанного показателя сохранялось на достигнутом уровне в течение одного месяца, затем снижалось, приближаясь к уровню 1-го месяца терапии β -блокаторами. В контрольной группе изменения частоты одиночной ЖЭ достоверно не отличалась от 1-го месяца терапии β -блокаторами (рис. 3).

Характер изменения частоты одиночной ЖЭ в ранний утренний период в исследуемых группах представлен в табл.4.

Представленные материалы показывают, что стандартная антиангинальная терапия приводит к достоверному снижению частоты одиночной ЖЭ во всех исследуемых группах на 37%, 41% и 39% соответственно (рис.3).

Месяц терапии кардиопротектором выявил более выраженную антиаритмическую активность мексикора. Частота одиночной ЖЭ уменьшилась на 90% и 72% ($p < 0,05$) в группах мексикора и милдроната соответственно. В исследуемых группах эффект последствия цитопротекторов сохранялся в течение 2-х месяцев после их отмены. В контрольной группе достоверных изменений частоты одиночной ЖЭ не выявлено (рис.3).

Также было изучено влияние метаболической терапии на электрическую нестабильность миокарда в 3-й подгруппе, больные ИБС, со стабильной стенокардией напряжения II,III ФК и ПИКС, (табл.5), (рис.4).

Через месяц стандартной антиангинальной терапии зарегистрировано достоверное снижение частоты одиночной ЖЭ в дневной период в обеих группах сравнения примерно одинаково - на 51% и 52% ($p < 0,05$) соответственно. Терапия мексикором привела к дальнейшему угнетению очага аритмогенеза, более выраженному, чем терапия милдронатом. Количество одиночных ЖЭ снизилось в 1-й и 2-й группах на 82% и 73% соответственно ($p < 0,05$). После отмены мексикора данный показатель сохранялся в течение одного месяца на достигнутом уровне и возвращался к показателям при терапии β -блокаторами ко 2-му месяцу отмены цитопротектора. Эффект последствия милдроната менее выражен, чем у мексикора (табл.5, рис.4).

Таблица 5

Динамика частоты одиночной желудочковой экстрасистолии у больных ИБС. Стабильной стенокардией напряжения II – III ФК. ПИКС на фоне лечения мексикором и милдронатом

| | | 1 группа | 2 группа |
|------------------|---------------------|-----------------|-----------------|
| Д | До лечения | 3543±351,7 | 3636±392,4 |
| Е | Мес. станд. терапии | 1744±226,3* | 1728±234,6* |
| Н | 1 мес. кардиопрот. | 638±133,4** | 988±154,9** |
| Б | 1 мес. отмены | 675±138,3 | 1123±169,3 |
| | 2 мес. отмены | 1375±185,4 | 1581±198,3 |
| 1 ^{1/2} | До лечения | 310±40,9 | 287±28,60 |
| Н | Мес. станд. терапии | 177±26,7* | 167±21,23* |

| | | | |
|--------------------------------------|---------------------|-------------|---------------|
| О Ч И | 1 мес. кардиопрот. | 131±20,3** | 86,95±14,74** |
| | 1 мес. отмены | 147±21,5 | 104±21,64 |
| | 2 мес. отмены | 154±23,7 | 152±20,21 |
| 2 ^{1/2} Н О Ч И | До лечения | 827±69,9 | 837±174,97 |
| | Мес. станд. терапии | 434±50,6* | 430±107,21* |
| | 1 мес. кардиопрот. | 84,7±16,8** | 172±51,74** |
| | 1 мес. отмены | 96,2±17,9 | 205±58,21 |
| | 2 мес. отмены | 407,5±48,3 | 389±103,24 |

Примечание: *- p<0,05 достоверность различий с параметрами до лечения;

** - p<0,05 достоверность различий с параметрами 1 мес. стандартной терапии.

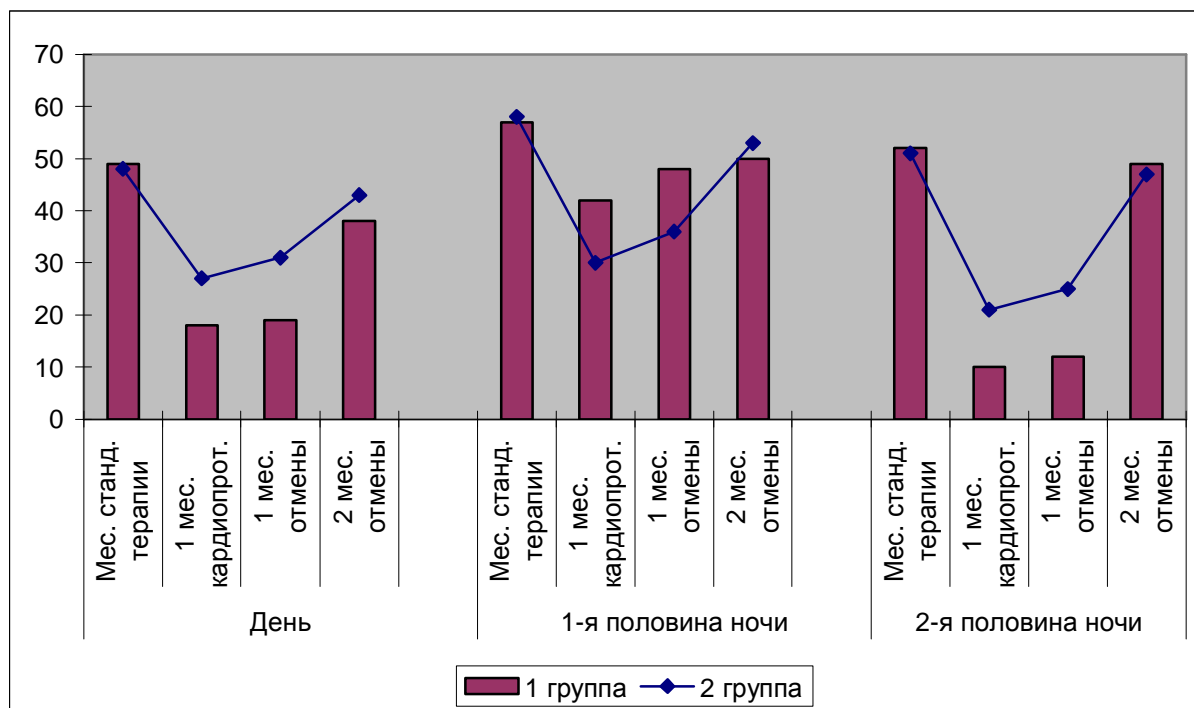


Рис.4. Динамика частоты одиночной желудочковой экстрасистолии у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения II,III, ФК, ПИКС. на фоне лечения мексикором и милдронатом.

При анализе антиаритмической активности комплексной терапии кардиопротекторами выявлено достоверное снижение количества одиночных ЖЭ в первую половину ночи в группах мексикора и милдроната на 58% и 70% соответственно (p<0,05), (рис.4). Период последействия сохранялся в течение 2-х месяцев после отмены исследуемых препаратов.

В ранние утренние часы мексикор обладает более выраженной антиаритмической активностью в комплексе со стандартной антиангинальной терапией, нежели милдронат, купируя одиночную ЖЭ на 90% и 79%

соответственно ($p < 0,05$). Эффект последствия также сохраняется в течение 2-х месяцев после отмены кардиопротекторов (таб.5, рис.4).

2.2.2. Влияние терапии мексикором и милдронатом на частоту парной желудочковой экстрасистолии в различные периоды суток

При проведении СМ ЭКГ через месяц стандартной антиангинальной терапии в подгруппах с ИБС. Стабильной стенокардией напряжения II ФК было выявлено достоверное уменьшение парной ЖЭ в дневное время. В первой группе данный показатель снизился на 57%, во второй группе на 55% ($p < 0,05$) (табл.6) , (рис.5). Комплексная терапия мексикором привела к дальнейшему снижению парной ЖЭ на 71% и 73% соответственно ($p < 0,05$). Эффект последствия цитопротекторов сохраняется в течение двух месяцев после отмены последних.

Таблица 6

Динамика частоты парной желудочковой экстрасистолии у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения II ФК на фоне лечения мексикором и милдронатом

| Период суток | Время исследования | 1 группа (мексикор) | 2 группа (милдронат) |
|--------------------------------------|---------------------|---------------------|----------------------|
| Д Е Н Б | До лечения | 166,1±16,5 | 120,55±18,48 |
| | Мес. станд. терапии | 71,7±9,5* | 54,45±9,39* |
| | 1 мес. кардиопрот | 49,65±7,3** | 32,05±8,36** |
| | 1 мес. отмены | 55,95±10,4 | 33,06±8,41 |
| | 2 мес. отмены | 75,6±10,41 | 33,93±8,39 |
| 1 ^{1/2} Н О Ч И | До лечения | 15,95±2,7 | 5,05±0,77 |
| | Мес. станд. терапии | 6,15±1,26* | 1,3±0,37* |
| | 1 мес. кардиопрот | 0** | 0,3±0,16** |
| | 1 мес. отмены | 0 | 0,55±0,21 |
| | 2 мес. отмены | 0,3±0,11 | 1,24±0,31 |
| 2 ^{1/2} Н О Ч И | До лечения | 61,95±7,48 | 15,35±2,91 |
| | Мес. станд. терапии | 22,65±3,61* | 6,95±1,91* |
| | 1 мес. кардиопрот | 0,75±0,14** | 2,8±0,94** |
| | 1 мес. отмены | 1,75±0,38 | 4,25±1,34 |
| | 2 мес. отмены | 9,25±1,45 | 5,48±1,41 |

Примечание: *- $p < 0,05$ достоверность различий с параметрами до лечения;

** - $p < 0,05$ достоверность различий с параметрами 1 мес. стандартной терапии.

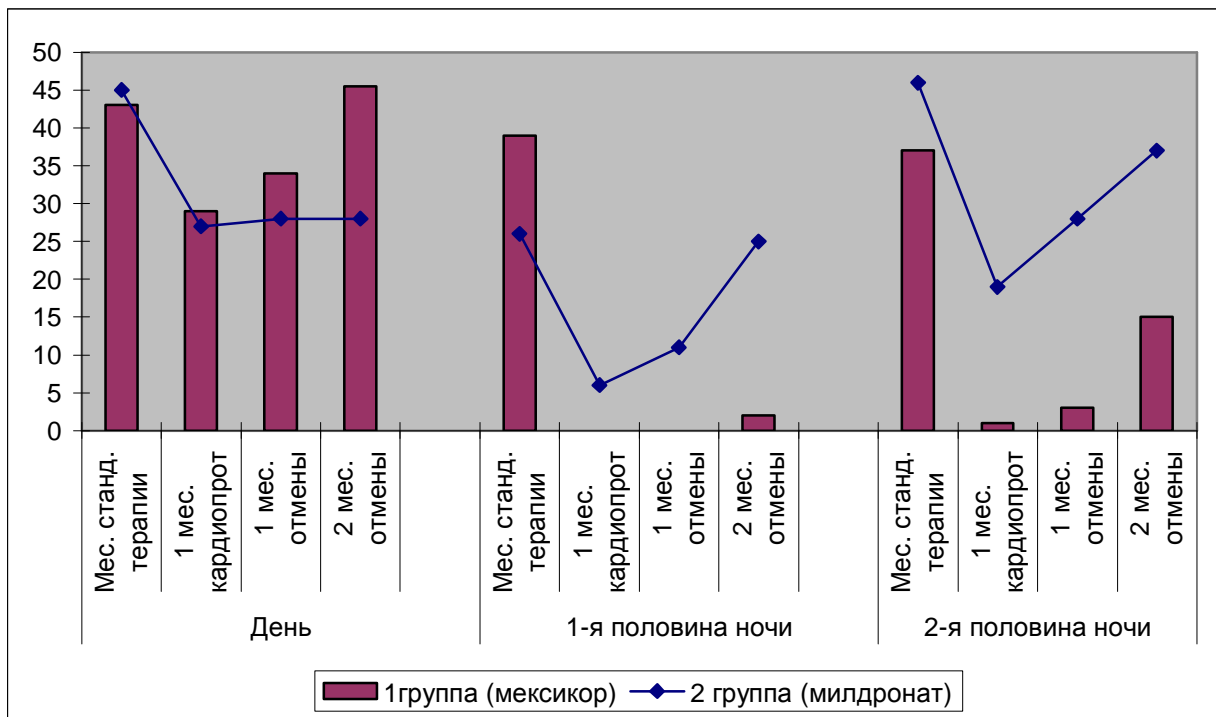


Рис.5. Динамика частоты парной желудочковой экстрасистолии у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения II ФК на фоне лечения мексикором и милдронатом.

Анализ динамики количества парных ЖЭ в ночной период выявил усиление антиаритмического действия метопролола в комплексной терапии с мексикором, достоверное снижение парной ЖЭ на 80% по сравнению со стандартной антиангинальной терапией (уменьшение парной ЖЭ на 68%). В группе сравнения данный показатель через месяц терапии β -блокатором снизился на 75%, через месяц комбинированной терапии с кардиопротектором достоверно уменьшился до 89% ($p < 0,05$, рис.5). Наряду с этим, имел место эффект последействия кардиопротекторов в течение двух месяцев после отмены последних (табл. 6).

В ранний утренний период изменение частоты парной ЖЭ на фоне комплексной терапии милдронатом было достоверно снижено на 81%. Мексикор также в большей степени усиливал антиаритмическое действие метопролола, достоверно снижая количество парных ЖЭ на 92%. При этом данный показатель достоверно не менялся через месяц после отмены мексикора (табл. 6, рис.5).

При анализе динамики количества парных ЖЭ в подгруппах с ИБС. Стабильной стенокардией напряжения III,IV ФК также была выявлена

антиаритмическая активность кардиопротекторов. Месяц стандартной антиангинальной терапии привел к достоверному снижению парной ЖЭ в группах мексикора, милдроната и в группе контроля в дневной период на 74%, 78% и 75% соответственно (табл.7, рис.6). Комплексная терапия мексикором привела к дальнейшему уменьшению показателя на 96,5% ($p<0,05$), казанное значение не менялось в течение месяца после отмены мексикора. Эффект последействия сохранялся в течение 2-х месяцев.

Терапия милдронатом привела к падению исследуемого показателя на 83% ($p<0,05$), что менее выражено, чем при лечении мексикором (рис.6). Эффект последействия милдроната сохранялся в течение 1 месяца после отмены последнего. В группе контроля достоверных изменений показателя парной ЖЭ не выявлено.

Таблица 7

Динамика частоты парной желудочковой экстрасистолии у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения III – IV ФК на фоне лечения мексикором и милдронатом

| Период суток | Время исследования | 1 группа (мексикор) | 2 группа (милдронат) | контроль |
|--------------------------------------|---------------------|---------------------|----------------------|-------------|
| Д Е Н Б | До лечения | 86,2±13,7 | 86,3±13,43 | 67,4±14,09 |
| | Мес. станд. терапии | 22,8±6,4* | 23,65±5,38* | 16,85±3,18* |
| | 1 мес. кардиопрот. | 3,1±1,3** | 14,75±3,03** | 15,34±3,03 |
| | 1 мес. отмены | 3,25±1,34 | 18,7±4,33 | 15,03±2,91 |
| | 2 мес. отмены | 25±6,8 | 20,03±5,13 | 15,24±3,01 |
| 1 ^{1/2} Н О Ч И | До лечения | 21,35±13,7 | 19,8±2,81 | 20,7±3,12 |
| | Мес. станд. терапии | 2,45±0,43* | 3,0±1,20* | 2,64±0,83* |
| | 1 мес. кардиопрот. | 0** | 1,1±0,46** | 2,03±0,33 |
| | 1 мес. отмены | 0 | 2,1±0,93 | 2,21±0,64 |
| | 2 мес. отмены | 1,7±0,13 | 3,3±1,23 | 2,18±0,43 |
| 2 ^{1/2} Н О Ч И | До лечения | 34,25±5,7 | 28,9±4,5 | 35,13±6,23 |
| | Мес. станд. терапии | 9,4±2,4* | 8,2±1,83* | 9,73±2,43* |
| | 1 мес. кардиопрот. | 0** | 3,6±1,14** | 8,21±2,04 |
| | 1 мес. отмены | 0 | 5,1±1,34 | 8,03±1,97 |
| | 2 мес. отмены | 7,19±0,84 | 7,9±1,73 | 8,94±2,48 |

Примечание: * - $p<0,05$ достоверность различий с параметрами до лечения;

** - $p<0,05$ достоверность различий с параметрами 1 мес. стандартной терапии.

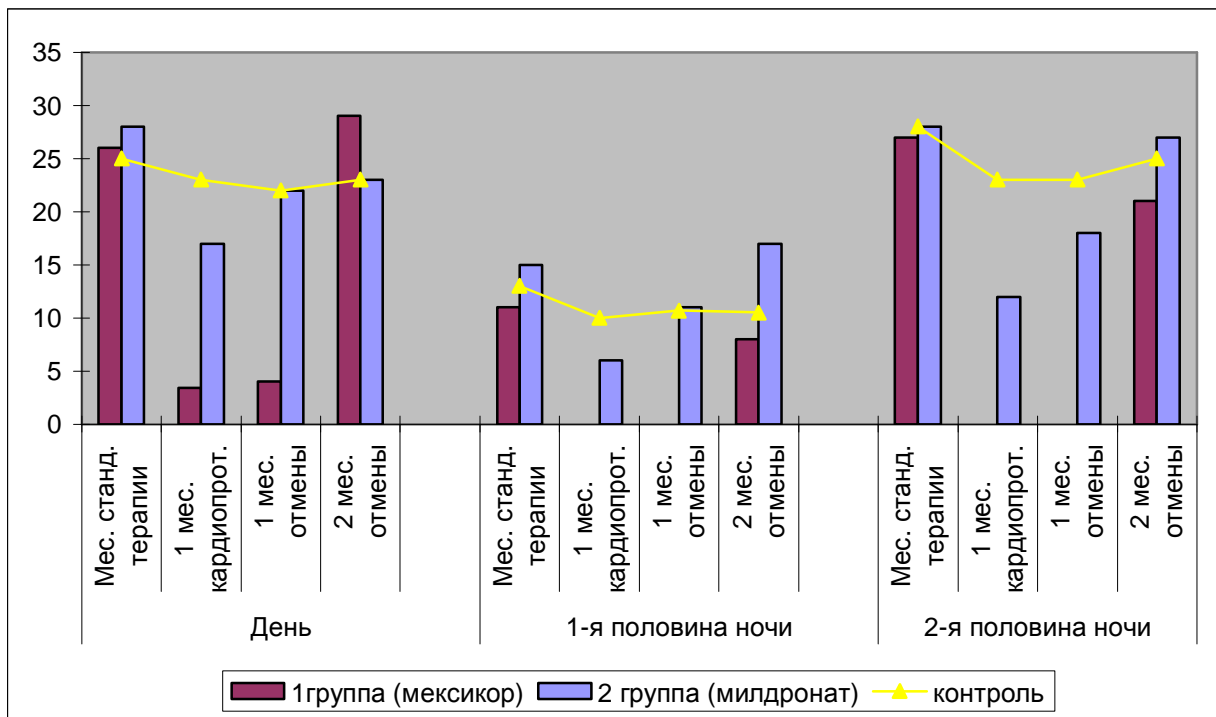


Рис.6. Динамика частоты парной желудочковой экстрасистолии у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения III,IVФК на фоне лечения мексикором и милдронатом.

При оценке влияния комплексной терапии кардиопротекторами мексикор и милдронат на частоту парной ЖЭ в ночной и ранний утренний периодах выявлено значительное усиление антиаритмической активности метопролола в первой группе, что проявлялось в купировании парной ЖЭ. Аритмия не рецидивировала в течение месяца после отмены мексикора (рис. 6).

В группе сравнения (милдронат) зафиксировано достоверное уменьшение частоты парной ЖЭ через 1 месяц комплексной терапии с кардиопротектором в ночное время на 94%, в ранний утренний период на 88%. Эффект последствие милдроната сохраняется до 2-х месяцев после его отмены. В группе контроля достоверных изменений показателя парных ЖЭ не выявлено (таб.7, рис.6).

При оценке эффективности комплексной антиаритмической терапии в исследуемых группах у пациентов с наличием постинфарктного кардиосклероза выявлено снижение эффективности базовой антиангинальной терапии, что связано с тяжестью коронарной патологии. В дневной период было зарегистрировано снижение числа парных ЖЭ как в группе мексикора, так и в

группе милдроната на 56% и 63%, соответственно ($p < 0,05$, табл.8, рис.7). Однако, через месяц комплексной терапии мексикором и милдронатом выявлено усиление антиаритмической активности метопролола, что проявлялось в снижении числа парных ЖЭ в группе мексикора на 91%, а в группе милдроната на 83% ($p < 0,05$), (рис.7).

Таблица 8

Динамика частоты парной желудочковой экстрасистолии у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения II,III, ФК. ПИКС. на фоне лечения мексикором и милдронатом

| Период суток | Время исследования | 1 группа (мексикор) | 2 группа (милдронат) |
|--------------------------------------|---------------------|---------------------|----------------------|
| Д Е Н Б | До лечения | 45,9±6,8 | 42,4±4,51 |
| | Мес. станд. терапии | 19,6±4,5* | 15,35±3,12* |
| | 1 мес. кардиопрот. | 4,35±1,3** | 7,2±1,64** |
| | 1 мес. отмены | 4,7±1,3 | 9,83±2,34 |
| | 2 мес. отмены | 21,4±4,8 | 13,64±2,91 |
| 1 ^{1/2} Н О Ч И | До лечения | 6,25±1,2 | 7,3±1,10 |
| | Мес. станд. терапии | 3,05±0,65* | 2,7±0,69* |
| | 1 мес. кардиопрот. | 1,2±0,32** | 1,7±0,49** |
| | 1 мес. отмены | 1,35±0,3 | 2,01±0,57 |
| | 2 мес. отмены | 2,9±0,51 | 2,9±0,73 |
| 2 ^{1/2} Н О Ч И | До лечения | 19,5±3,09 | 19,8±3,25 |
| | Мес. станд. терапии | 6,4±1,60* | 4,9±0,80* |
| | 1 мес. кардиопрот. | 0** | 3,65±0,72 |
| | 1 мес. отмены | 0 | 4,1±0,83 |
| | 2 мес. отмены | 5,7±1,29 | 5,1±0,91 |

Примечание: *- $p < 0,05$ достоверность различий с параметрами до лечения;

** - $p < 0,05$ достоверность различий с параметрами 1 мес. стандартной терапии.

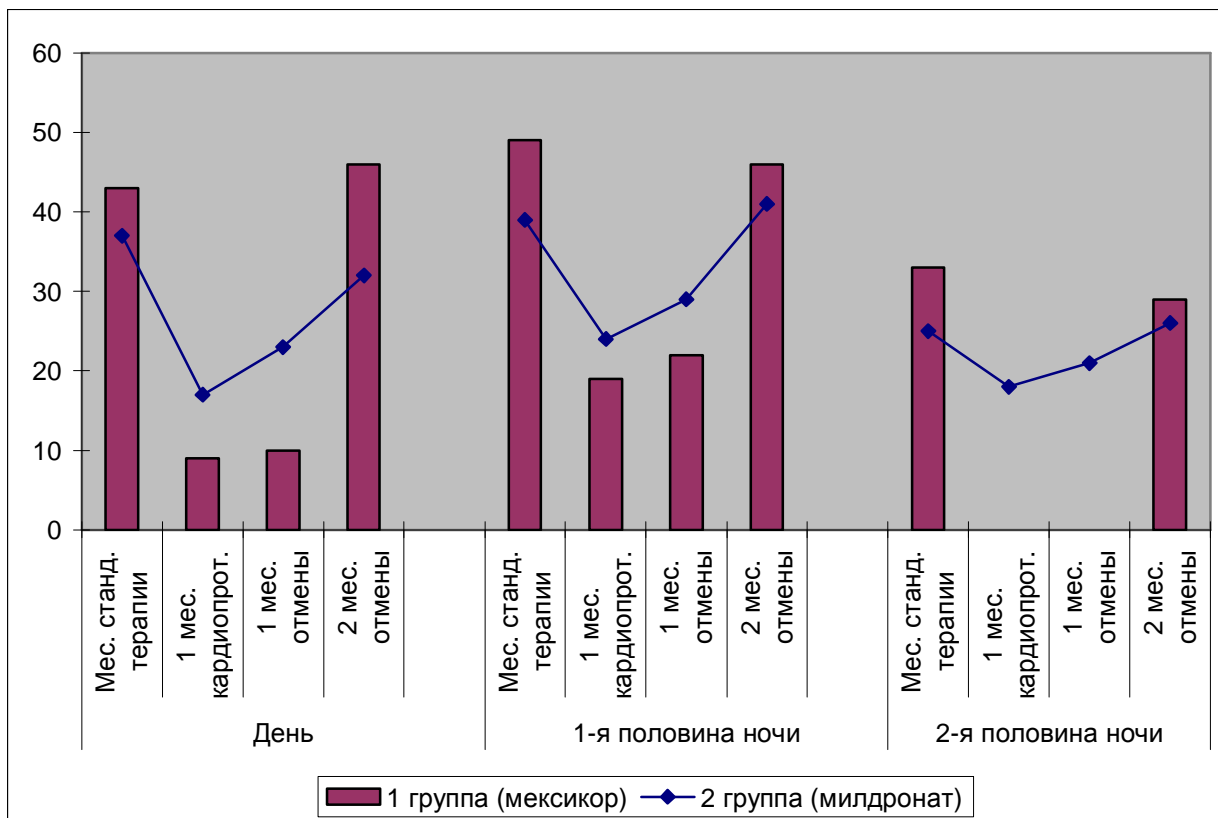


Рис.7. Динамика частоты парной желудочковой экстрасистолии у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения II,III, ФК. ПИКС. на фоне лечения мексикором и милдронатом.

Таким образом, мексикор обладает более выраженной антиаритмической активностью, чем милдронат. Исследуемый показатель в 1-й группе не менялся в течение месяца после отмены мексикора. Эффект последействия кардиопротекторов сохранялся в течение 2-х месяцев после их отмены (рис.7).

Доказано положительное влияние кардиопротекторов мексикор и милдронат на динамику парных ЖЭ в ночной и ранний утренний периоды. В частности, показатель парных ЖЭ в ночной период на фоне терапии мексикором снизился с 51% до 33%, а после лечения милдронатом с 39% до 24% ($p < 0,05$) (табл.8). Однако, только на фоне лечения мексикором парная ЖЭ в ранние утренние часы купировалась полностью и не рецидивировала в течение одного месяца после отмены кардиопротектора (рис.7).

Милдронат в меньшей степени усиливал антиаритмическое действие метопролола, снизив показатель количества парных ЖЭ с 25% до 18% ($p < 0,05$).

Эффект последствия кардиопротекторов наблюдался до 2-х месяцев после отмены последних (таб.8).

2.2.3. Влияние терапии мексикором и милдронатом на частоту групповой и залповой желудочковой экстрасистолии в различные суточные периоды

Было изучено влияние терапии мексикором и милдронатом на частоту групповой ЖЭ в различные периоды суток (табл.9).

Как следует из приведенных данных, через месяц стандартной терапии показатель частоты групповой ЖЭ в дневной период в подгруппах ИБС. Стабильной стенокардии напряжения II ФК достоверно снизился на 71% и 81% в группах мексикора и милдроната, соответственно.

Таблица 9

Влияние комплексной терапии мексикором и милдронатом на частоту групповой желудочковой экстрасистолии у пациентов с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II ФК

| | | 1 группа (мексикор) | 2 группа (милдронат) |
|------------------|---------------------|---------------------|----------------------|
| Д | До лечения | 1,05±0,29 | 1,35±0,22 |
| | Мес. станд. терапии | 0,3±0,11* | 0,25±0,12* |
| Н | 1 мес. кардиопрот. | 0** | 0** |
| | 1 мес. отмены | 0 | 0,1±0,07 |
| Б | 2 мес. отмены | 0,2±0,09 | 0,2±0,09 |
| | До лечения | 0,75±0,16 | 0,85±0,18 |
| 2 ^{1/2} | Мес. станд. терапии | 0,2±0,09* | 0,25±0,10* |
| | 1 мес. кардиопрот. | 0** | 0,05±0,05** |
| О | 1 мес. отмены | 0,2±0,09 | 0,15±0,08 |
| | 2 мес. отмены | 0,3±0,12 | 0,3±0,11 |

Примечание: *- р<0,05 достоверность различий с параметрами до лечения;

** - р<0,05 достоверность различий с параметрами 1 мес стандартной терапии.

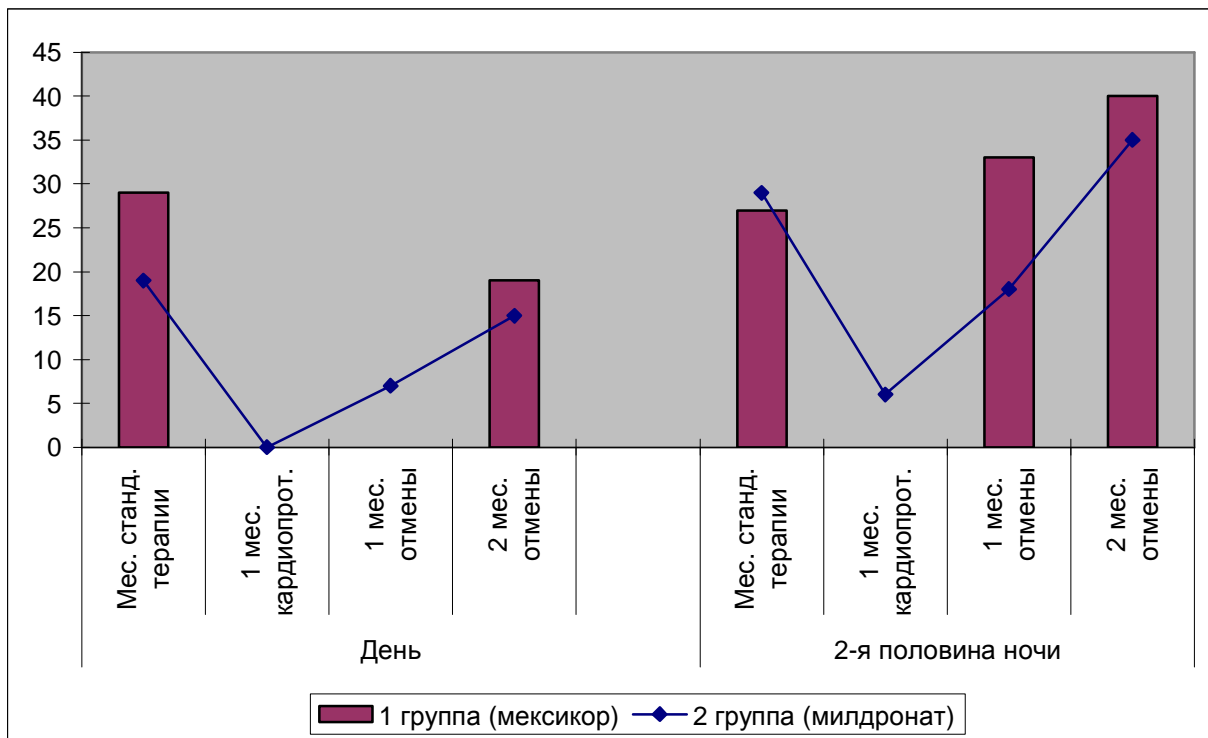


Рис. 8. Влияние комплексной терапии мексикором и милдронатом на частоту групповой желудочковой экстрасистолии у пациентов с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II ФК.

Месяц комплексной терапии как мексикором, так и милдронатом привел к купированию групповой ЖЭ, причем в группе мексикора данная аритмия не рецидивировала в течение месяца после отмены последнего. Эффект последствия кардиопротекторов сохраняется до 2-х месяцев после их отмены. В первую половину ночи групповая ЖЭ в обеих группах не выявлена. В ранние утренние часы выявленная групповая ЖЭ через 1 месяц стандартной антиангинальной терапии уменьшилась в 1-й и 2-й подгруппах соответственно на 73% и 71% ($p < 0,05$, табл.9, рис.8). Комплексная терапия мексикором приводила к купированию групповой ЖЭ, лечение милдронатом приводило к уменьшению данного показателя на 94% ($p < 0,05$).

При проведении ХМ ЭКГ в подгруппах пациентов ИБС со стабильной стенокардией напряжения III,IV ФК групповая ЖЭ была зарегистрирована во все суточные периоды (табл.10). Месяц стандартной терапии привел к достоверному снижению количества групповых ЖЭ в дневное время на 60%, 52% и 56% в

основной группе, группе сравнения и контрольной, соответственно ($p < 0,05$), (рис.9).

Таблица 10

Влияние комплексной терапии мексикором и милдронатом на частоту групповой желудочковой экстрасистолии у пациентов с ИБС. стабильной стенокардией напряжения III - IV ФК

| Период суток | Время исследования | 1 группа (мексикор) | 2 группа (милдронат) | контроль |
|------------------------|---------------------|---------------------|----------------------|------------|
| Д Е Н Б | До лечения | 4,1±0,76 | 4,25±0,51 | 6,71±1,34 |
| | Мес. станд. терапии | 1,65±0,45* | 2,05±0,35* | 2,95±0,49* |
| | 1 мес. кардиопрот. | 0,25±0,1** | 0,3±0,13** | 2,01±0,33 |
| | 1 мес. отмены | 0,3±0,11 | 0,4±0,11 | 2,13±0,35 |
| | 2 мес. отмены | 0,86±0,21 | 0,7±0,26 | 2,21±0,41 |
| 1½ Н О Ч И | До лечения | 2,81±1,74 | 1,65±0,37 | 2,13±0,31 |
| | Мес. станд. терапии | 0,53±0,37* | 0,5±0,14* | 0,49±0,13* |
| | 1 мес. кардиопрот. | 0** | 0,15±0,08** | 0,47±0,11 |
| | 1 мес. отмены | 0 | 0,25±0,10 | 0,48±0,13 |
| | 2 мес. отмены | 0,39±0,11 | 0,4±0,18 | 0,51±0,15 |
| 2½ Н О Ч И | До лечения | 1,75±0,45 | 2,9±0,49 | 1,8±0,52 |
| | Мес. станд. терапии | 0,55±0,14* | 0,85±0,18* | 0,63±0,17* |
| | 1 мес. кардиопрот. | 0** | 0,3±0,15** | 0,58±0,13 |
| | 1 мес. отмены | 0 | 0,4±0,15 | 0,57±0,13 |
| | 2 мес. отмены | 0,42±0,33 | 0,7±0,26 | 0,59±0,14 |

Примечание: * - $p < 0,05$ достоверность различий с параметрами до лечения;
** - $p < 0,05$ достоверность различий с параметрами 1 мес. стандартной терапии.

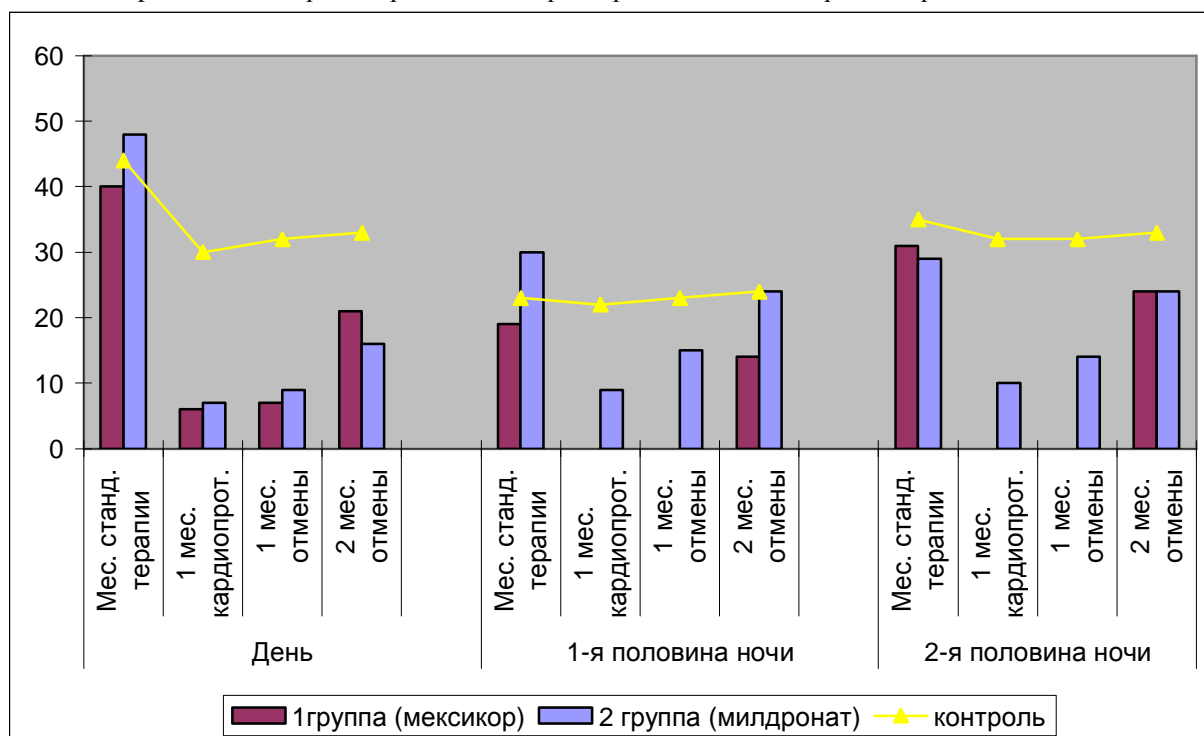


Рис.9. Влияние комплексной терапии мексикором и милдронатом на частоту групповой желудочковой экстрасистолии у пациентов с ИБС, стабильной стенокардией напряжения III,IV ФК.

Комплексная терапия мексикором и милдронатом в течение одного месяца привела к выраженному усилению антиаритмического эффекта метопролола, снизив изучаемый показатель на 94% и 93% соответственно ($p < 0,05$) (табл.10), (рис.9). Через месяц отмены кардиопротекторов количество групповых ЖЭ в обеих группах достоверно не изменилось. Эффект последствия цитопротекторов сохранялся до 2-х месяцев после их отмены. Изменения показателя частоты групповых ЖЭ в группе контроля были недостоверны.

При оценке антиаритмической активности мексикора и милдроната в ночной и ранний утренний периоды выявлено выраженное подавление электрической нестабильности миокарда, что проявилось в купировании групповой ЖЭ через месяц лечения мексикором, причем данная аритмия не рецидивировала в течение одного месяца после отмены цитопротектора (табл.10). На фоне комплексной терапии милдронатом количество групповой ЖЭКС в ночной период снизилось на 91%, а в ранние утренние часы на 90% ($p < 0,05$). Эффект последствия наблюдался в течение 2-х месяцев после отмены милдроната (рис.9).

В подгруппах больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения II, III ФК и ПИКС групповая ЖЭ зарегистрирована при проведении ХМ ЭКГ в дневной и ранний утренний периоды. Стандартная терапия в течение 1-го месяца привела к уменьшению количества групповых ЖЭ как днем, так и в ранний утренний период в группе мексикора на 57%, в группе милдроната на 66% днем и 53% в ранний утренний период ($p < 0,05$) (табл.11, рис.10).

Таблица 11

Влияние комплексной терапии мексикором и милдронатом на частоту групповой желудочковой экстрасистолии у пациентов с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II - III ФК, ПИКС.

| Период суток | Время исследования | 1 группа (мексикор) | 2 группа (милдронат) |
|----------------------|---------------------|---------------------|----------------------|
| ДЕНЬ | До лечения | 1,4±0,11 | 8,1±0,99 |
| | Мес. станд. терапии | 0,6±0,11* | 2,7±0,54* |
| | 1 мес. кардиопрот. | 0** | 0,25±0,10** |
| | 1 мес. отмены | 0 | 0,55±0,18 |
| | 2 мес. отмены | 0,3±0,09 | 2,5±0,41 |
| 2 ^{1/2} НОЧ | До лечения | 0,7±0,19 | 0,75±0,26 |
| | Мес. станд. терапии | 0,3±0,11* | 0,35±0,13* |
| | 1 мес. кардиопрот. | 0** | 0,15±0,08 |
| | 1 мес. отмены | 0 | 0,15±0,08 |
| | 2 мес. отмены | 0 | 0,3±0,13 |

Примечание: *- p<0,05 достоверность различий с параметрами до лечения;

** - p<0,05 достоверность различий с параметрами 1 мес. стандартной терапии.

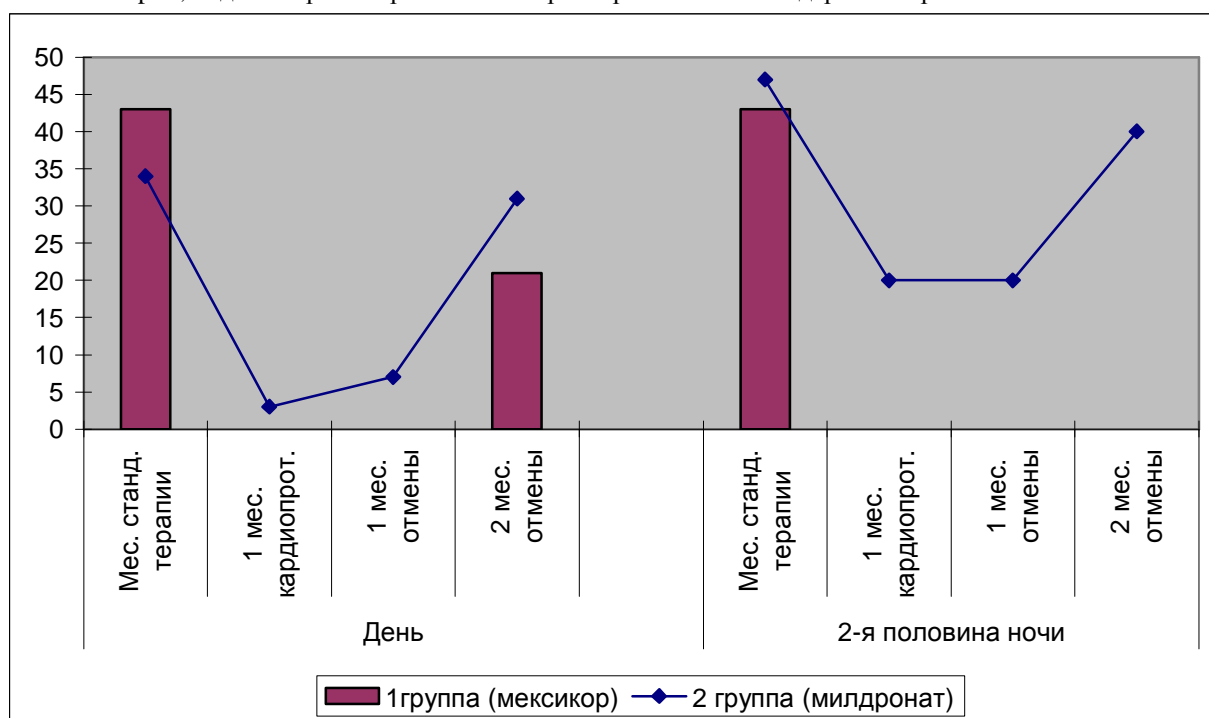


Рис.10. Влияние комплексной терапии мексикором и милдронатом на частоту групповой желудочковой экстрасистолии у пациентов ИБС, стабильной стенокардией напряжения II - III ФК, ПИКС.

Комплексная терапия мексикором привела к купированию групповой ЖЭКС, причем эффект последействия сохранялся в течение 2-х месяцев после отмены данного кардиопротектора. Комплексная терапия милдронатом привела к

резкому усилению антиаритмического действия метопролола, снизив число групповой ЖЭ в дневной период на 97%, в ранние утренние часы на 80% ($p < 0,05$). Эффект последствия также сохранялся в течение 2-х месяцев после отмены милдроната (рис.10).

При проведении ХМ ЭКГ залповая ЖЭ зарегистрирована во всех группах только в дневное время. Залповая желудочковая экстрасистолия появлялась во время физической нагрузки, сопровождалась ишемической депрессией ST и купировалась самостоятельно.

У пациентов со стабильной стенокардией напряжения III, IV ФК на фоне базовой терапии в течение одного месяца количество эпизодов залповой ЖЭ снизилось на 65%, 68% и 69% в группах сравнения и контроля соответственно ($p < 0,05$, табл.12, рис.11).

Таблица 12

Влияние комплексной терапии мексикором и милдронатом на частоту залповой желудочковой экстрасистолии в дневной период у пациентов с различной степенью тяжести коронарной патологии

| время исследования | ИБС. Стабильная стенокардия напряжения III-IV ФК. | | | ИБС. Стабильная стенокардия напряжения II,III ФК. ПИКС. | |
|---------------------|---|------------|------------|---|-----------|
| | мексикор | милдронат | контроль | мексикор | милдронат |
| До лечения | 1,3±0,13 | 1,9±0,33 | 1,47±0,32 | 0,9±0,27 | 1,65±0,25 |
| Мес. станд. Терапии | 0,45±0,11* | 0,65±0,20* | 0,46±0,18* | 0,25±0,1* | 0,3±0,15* |
| 1 мес. кардиопрот. | 0** | 0,1±0,07** | 0,42±0,13 | 0** | 0** |
| 1 мес. отмены | 0 | 0,15±0,08 | 0,41±0,13 | 0 | 0 |
| 2 мес. отмены | 0,35±0,11 | 0,5±0,15 | 0,43±0,13 | 0,25±0,1 | 0,45±0,15 |

Примечание: *- $p < 0,05$ достоверность различий с параметрами до лечения;

** - $p < 0,05$ достоверность различий с параметрами 1 мес. стандартной терапии.

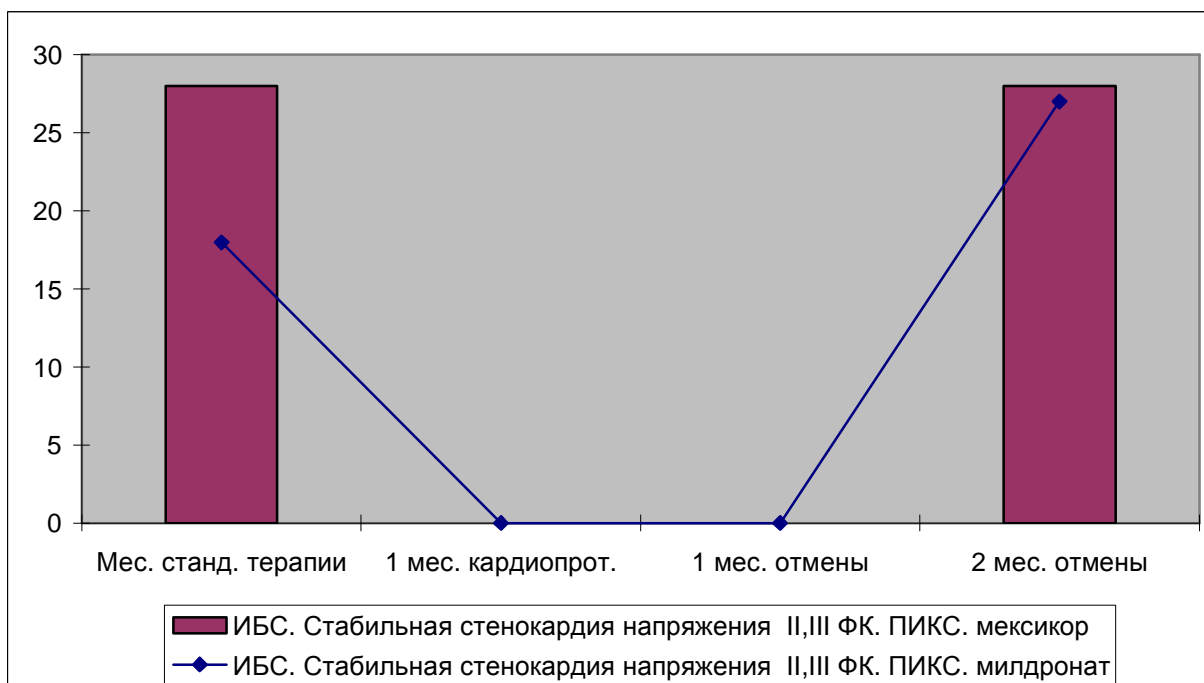
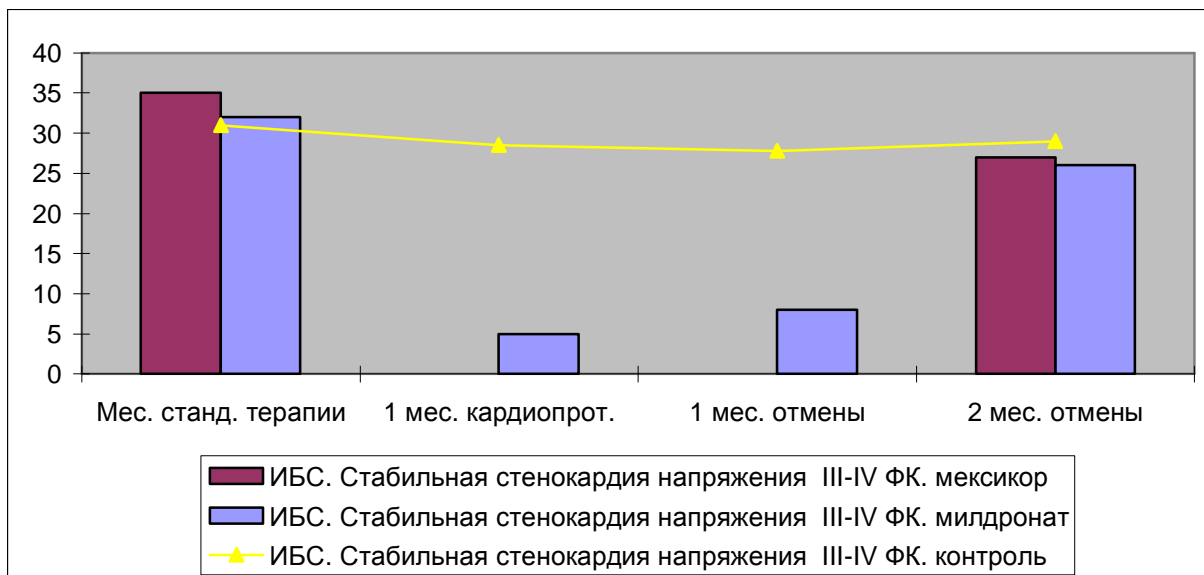


Рис.11 Влияние комплексной терапии мексикором и милдронатом на частоту залповой желудочковой экстрасистолии в дневной период у пациентов с различной степенью тяжести коронарной патологии.

Комплексная терапия мексикором привела к купированию указанной аритмии и отсутствию рецидивов залповой ЖЭ в течение одного месяца после отмены цитопротектора, эффект последствия сохранялся до 2-х месяцев.

Терапия милдронатом также привела к усилению антиаритмической активности базовой терапии и снижению количества эпизодов залповой ЖЭ на

95% ($p < 0,05$). Эффект последствия наблюдался до 2-х месяцев после отмены милдроната. В группе контроля достоверных изменений частоты залповых ЖЭ не выявлено (рис.11).

В подгруппах больных с постинфарктным кардиосклерозом также выявлено усиление антиаритмического действия метопролола, что проявилось в купировании залповых ЖЭ через 1 месяц комплексной терапии как мексикором, так и милдронатом, и сохранении эффекта последствия кардиопротекторов в течение 2-х месяцев после их отмены (табл.12 , рис.11).

2.3. Влияние комплексной терапии мексикором и препаратом сравнения на показатели вариабельности сердечного ритма у больных ИБС в различные суточные периоды

2.3.1. Влияние мексикора и милдроната на динамику показателя SDNN у больных ИБС с нарушениями ритма сердца

Динамика изменений показателя SDNN на фоне комплексной терапии кардиопротекторами представлена в табл. 13, 14, 15. Через 1 месяц стандартной антиангинальной терапии в подгруппах больных ИБС со стабильная стенокардией напряжения II ФК в дневной период выявлена тенденция к росту показателя SDNN на 15% и 2%, соответственно, в основной группе и группе сравнения ($p > 0,05$), (табл.13). Комплексная терапия мексикором приводила к достоверному повышению параметра SDNN на 75%. Эффект последствия мексикора сохранялся 2 месяца после его отмены ($p < 0,05$). В то же время терапия милдронатом не привела к достоверным изменениям SDNN (рис.12).

Таблица 13

Динамика показателя SDNN на фоне комплексной терапии мексикором (милдронатом) у больных ИБС, со стабильной стенокардией напряжения II ФК

| Период суток | Время исследования | 1 группа (мексикор) | 2 группа (милдронат) |
|--------------|------------------------|---------------------|----------------------|
| Д Е Н | до лечения | 35,1±2,66 | 37,4±3,20 |
| | мес. стандарт. терапии | 40,3±2,58 | 38,1±2,9 |
| | мес. кардиопротектора | 61,4±3,76* | 39,9±3,01 |

| | | | |
|--------------------------------------|---------------------------|------------|------------|
| Б | мес. отмены кардиопрот. | 58,2±3,70 | 39,1±3,03 |
| | 2 мес. отмены кардиопрот. | 44,75±2,7 | 38,9±2,61 |
| 1 ^{1/2} Н О Ч И | до лечения | 48,2±2,91 | 49,3±3,83 |
| | мес. стандарт. терапии | 52,6±2,67 | 42,4±4,14 |
| | мес. кардиопротектора | 61,4±2,50* | 51,6±4,31* |
| | мес. отмены кардиопрот. | 58,6±2,50 | 46,4±3,83 |
| | 2 мес. отмены кардиопрот. | 52,7±2,73 | 44,3±3,74 |
| 2 ^{1/2} Н О Ч И | до лечения | 42,2±1,86 | 39,2±3,11 |
| | мес. стандарт. терапии | 47,3±1,92 | 39,7±2,74 |
| | мес. кардиопротектора | 73,1±2,30* | 41,1±2,78 |
| | мес. отмены кардиопрот. | 69,6±2,06 | 40,4±2,03 |
| | 2 мес. отмены кардиопрот. | 51,0±1,71 | 39,3±3,14 |

Примечание: *- р<0,05 достоверность различий с параметрами 1 мес. стандартной терапии;

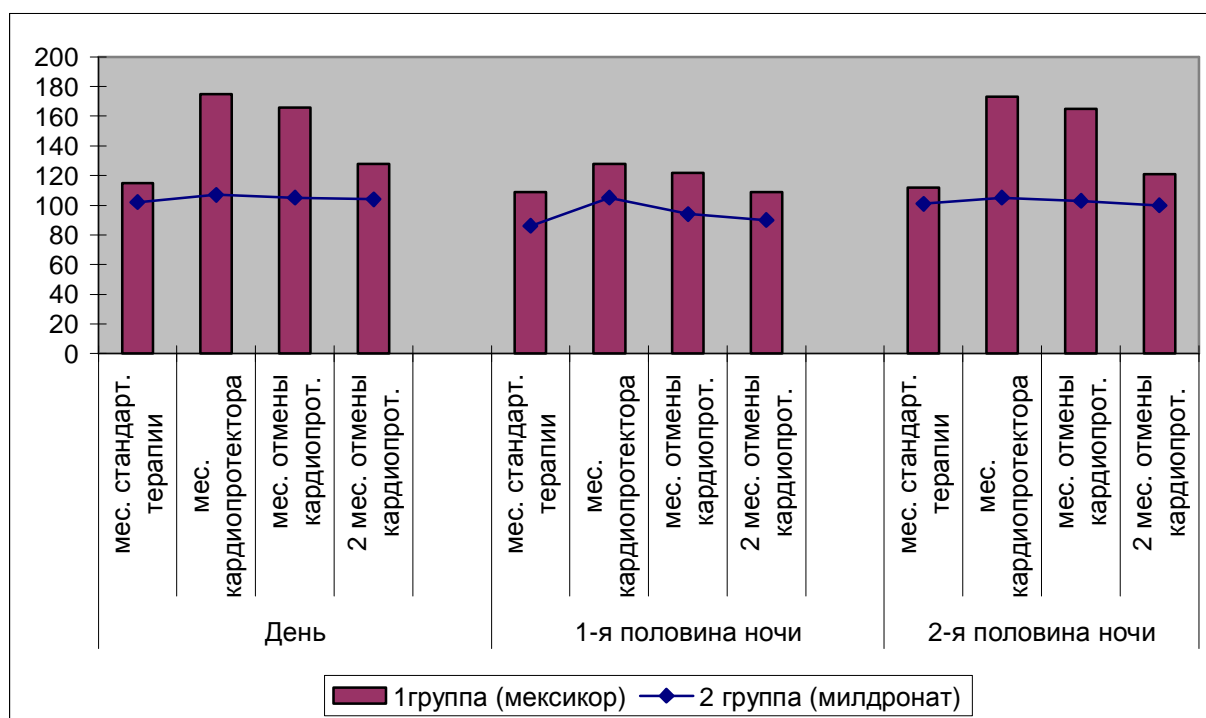


Рис.12. Динамика показателя SDNN на фоне комплексной терапии мексикором (милдронатом) у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения II ФК.

В первую половину ночи через 1 месяц базовой антиангинальной терапии также отмечена тенденция к росту показателя SDNN в основной группе на 9% ($p > 0,05$), а в группе сравнения показатель снизился на 14% ($p < 0,05$) (таб. 13, рис.12).

В результате комплексной терапии мексикором значение SDNN возросло на 19%, по отношению к 1 месяцу антиангинальной терапии, ($p < 0,05$). Эффект

последствия мексикора регистрировался в течение 2х месяцев после отмены препарата (таб. 13).

Анализ динамики параметра SDNN в ранний утренний период выявил прирост показателя в подгруппе мексикора на 12% ($p < 0,05$), в группе милдроната изменения недостоверны. Месяц терапии мексикором привел к достоверному увеличению показателя SDNN на 73% ($p < 0,05$), с сохранением эффекта последствия в течение 2х месяцев после отмены кардиопротектора. Месяц терапии милдронатом не привел к достоверным изменениям значения SDNN (таб. 13, рис 12).

Также было изучено влияние цитопротекторной терапии на параметры ВСР в подгруппах больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения III, IV ФК(табл.14). Через месяц стандартной антиангинальной терапии выявлен рост показателя SDNN в дневной период на 31%, 59% и 37% в 1й, 2й и группе контроля, соответственно, ($p < 0,05$). Присоединение к базовой терапии метопрололом цитопротекторов в течение 1 месяца привело к дальнейшему достоверному увеличению параметра SDNN в группе мексикора на 56%, в группе милдроната – на 75%, в группе контроля изменений не выявлено (по отношению к исходным данным). После отмены мексикора показатель достигал исходного уровня через 2 месяца после отмены цитопротектора. Эффект последствия милдроната сохранялся в течение 1 месяца после его отмены (таб. 14, рис.13).

Таблица 14

Динамика показателя SDNN на фоне комплексной терапии мексикором (милдронатом) у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения III - IV ФК

| Период суток | Время исследования | 1 группа (мексикор) | 2 группа (милдронат) | контроль |
|--------------|---------------------------|---------------------|----------------------|------------|
| Д | до лечения | 28,9±2,45 | 22,4±1,91 | 26,3±2,13 |
| | мес. стандарт. терапии | 37,9±2,35* | 35,7±2,83* | 36,2±2,81* |
| | мес. кардиопротектора | 45,4±2,13** | 39,3±3,14 | 36,1±2,93 |
| | мес. отмены кардиопрот. | 43,5±1,83 | 37,1±2,89 | 37,3±2,97 |
| Б | 2 мес. отмены кардиопрот. | 40,0±2,24 | 37,4±2,73 | 36,9±2,87 |
| | 1 ^{1/2} | 35,1±2,50 | 34,3±3,0 | 36,2±2,91 |
| Н | мес. стандарт. терапии | 39,2±2,53 | 28,6±2,11* | 40,3±2,41 |
| | мес. кардиопротектора | 44,7±2,49** | 36,1±3,15** | 41,2±2,64 |
| О | мес. отмены кардиопрот. | 44,6±2,38 | 34,3±2,75 | 40,9±2,73 |
| | И | 41,3±2,46 | 36,7±2,84 | 40,4±2,53 |

| | | | | |
|------------------|---------------------------|-------------|-----------|------------|
| 2 ^{1/2} | до лечения | 30,2±1,47 | 41,5±3,81 | 33,8±2,03 |
| Н | мес. стандарт. терапии | 33,4±1,40* | 40,9±3,37 | 39,7±2,93* |
| О | мес. кардиопротектора | 50,7±2,05** | 46,4±3,60 | 39,8±2,89 |
| Ч | мес. отмены кардиопрот. | 49,5±2,10 | 42,7±4,13 | 40,4±3,03 |
| И | 2 мес. отмены кардиопрот. | 38,3±1,30 | 42,3±4,14 | 40,1±3,08 |

Примечание: *- p<0,05 достоверность различий с исходными данными;

** - p<0,05 достоверность различий с параметрами 1 мес стандартной терапии.

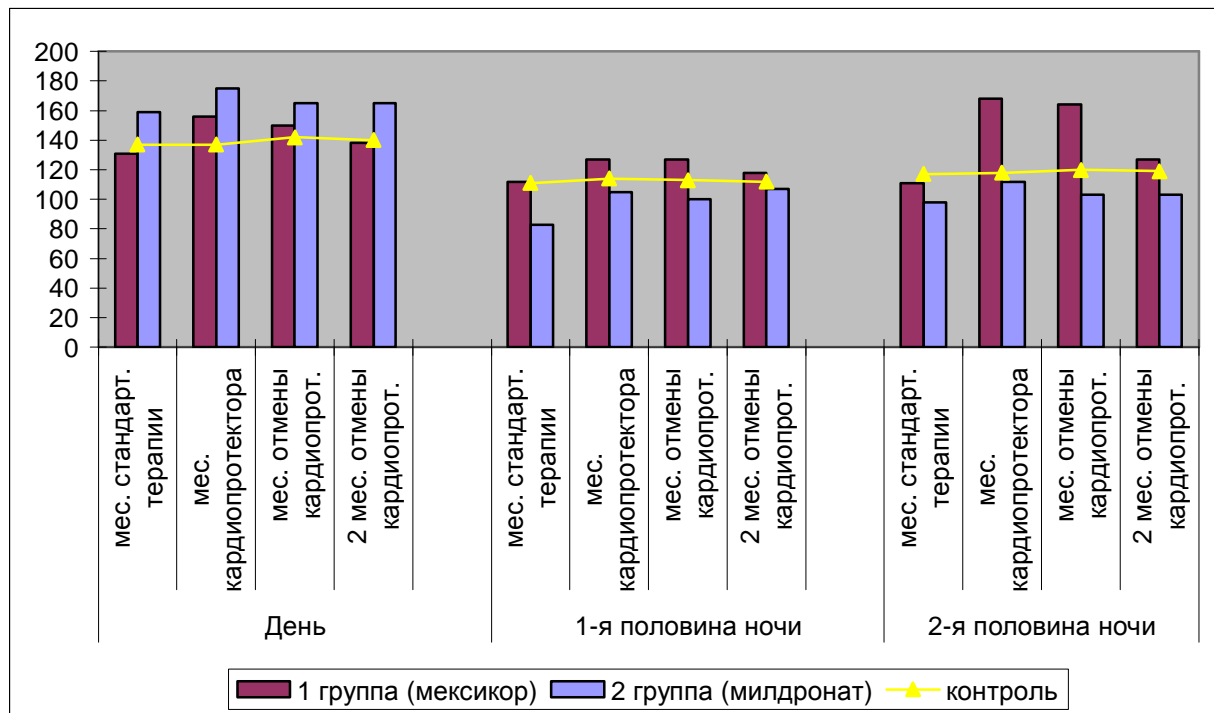


Рис.13. Динамика показателя SDNN на фоне комплексной терапии мексикором и милдронатом у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения III,IV ФК.

В первую половину ночи также выявлено изменение параметра SDNN на фоне стандартной терапии: в первой подгруппе значение SDNN увеличилось на 12%, во второй подгруппе – снизилось на 17%, в группе контроля – повысилось на 11% ($p < 0,05$). Комплексная терапия мексикором привела к росту показателя SDNN на 27% ($p < 0,05$) и сохранению на достигнутом уровне в течение 1 месяца после отмены кардиопротектора (таб. 14, рис.13). Месяц терапии милдронатом привел к увеличению SDNN на 22% по сравнению с месячным курсом традиционной терапии ($p < 0,05$). Эффект последействия милдроната наблюдался до 2х месяцев после его отмены. В группе контроля достоверных изменений параметра SDNN в процессе дальнейшего наблюдения не выявлено (рис.13).

Анализ динамики SDNN на фоне стандартной терапии в течение одного месяца показал наличие невыраженной динамики исследуемого показателя в ранний утренний период: в основной первой подгруппе на 11% ($p < 0,05$), во второй подгруппе показатель достоверно не изменился; в группе контроля через 1 месяц стандартной терапии исследуемый показатель вырос на 17%. Месяц лечения мексикором увеличил показатель SDNN на 68% ($p < 0,05$), с сохранением эффекта последствия в течение 2х месяцев после отмены цитопротектора (рис.13).

Терапия милдронатом привела к повышению параметра SDNN на 12% ($p < 0,05$). Эффект последствия регистрировался в течение одного месяца после отмены милдроната. В группе контроля изменения значения SDNN недостоверны (таб. 14, рис.13).

При оценке изменений показателя SDNN в подгруппах больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения II, III ФК, ПИКС выявлена незначительная тенденция к увеличению данного показателя в дневной период времени на фоне базовой терапии в течение 1 месяца в подгруппе мексикора на 9%, подгруппе милдроната на 10% ($p > 0,05$). Комплексная терапия кардиопротектором привела к дальнейшему достоверному росту параметра SDNN в первой подгруппе на 49% и 39% во второй подгруппе ($p < 0,05$). Через 1 месяц после отмены мексикора и милдроната достоверных изменений исследуемого показателя не выявлено. Эффект последствия сохранялся в течение 2х месяцев после отмены кардиопротекторов (таб. 15, рис.14).

Таблица 15

Динамика показателя SDNN на фоне комплексной терапии мексикором (милдронатом) у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения II - III ФК, ПИКС

| Период суток | Время исследования | 1 группа (мексикор) | 2 группа (милдронат) |
|--------------|---------------------------|---------------------|----------------------|
| Д | до лечения | 26,9±2,05 | 27,1±2,23 |
| | мес. стандарт. терапии | 29,6±2,57 | 29,8±2,59 |
| Н | мес. кардиопротектора | 40,2±2,77* | 37,6±2,91* |
| | мес. отмены кардиопрот. | 40,2±2,76 | 35,4±2,73 |
| Б | 2 мес. отмены кардиопрот. | 33,1±7,98 | 30,3±2,63 |
| | 1½ | до лечения | 30,3±2,05 |

| | | | |
|-----------------------|---------------------------|------------|------------|
| НОЧИ | мес. стандарт. терапии | 34,7±2,14 | 36,7±2,82 |
| | мес. кардиопротектора | 41,4±2,33* | 38,5±2,91 |
| | мес. отмены кардиопрот. | 40,65±2,40 | 38,7±2,93 |
| | 2 мес. отмены кардиопрот. | 36,1±2,74 | 36,1±2,85 |
| НОЧИ 2 ^{1/2} | до лечения | 27,45±1,81 | 28,1±2,54 |
| | мес. стандарт. терапии | 30,9±1,59 | 30,3±2,61 |
| | мес. кардиопротектора | 42,9±2,22* | 37,4±2,83* |
| | мес. отмены кардиопрот. | 43,0±2,12 | 36,6±2,76 |
| НОЧИ | 2 мес. отмены кардиопрот. | 33,7±1,68 | 32,4±2,43 |

Примечание: * - $p < 0,05$ достоверность различий с параметрами 1 мес. стандартной терапии.

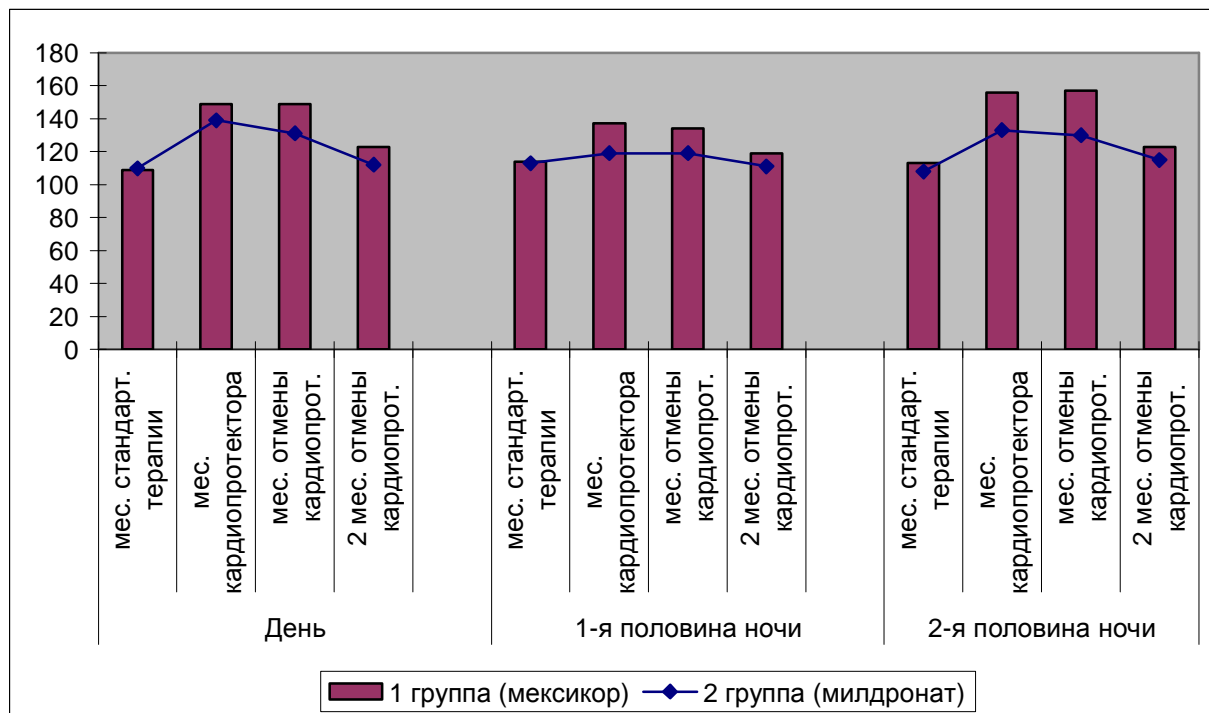


Рис.14. Динамика показателя SDNN на фоне комплексной терапии мексикором (милдронатом) у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения II- III ФК, ПИКС.

В первую половину ночи отмечалась аналогичная динамика параметра SDNN. Через 1 месяц стандартной терапии значение SDNN менялось недостоверно: изучаемый показатель вырос на 14% и 13% в первой и второй группах, соответственно. Через 1 месяц комплексной терапии мексикором значение SDNN увеличилось на 37% ($p < 0,05$), и достоверно не менялся в течение 1 месяца после отмены данного препарата. Месяц терапии милдронатом не привел к достоверному увеличению показателя.

Базовая терапия в течение 1 месяца не привела к достоверным изменениям параметра SDNN в ранние утренние часы. Комплексная терапия мексикором в

течение 1 месяца увеличила показатель на 56%, с сохранением эффекта последствия цитопротектора в течение 2х месяцев после его отмены ($p < 0,05$) (табл. 15).

В то же время, терапия милдронатом увеличила исследуемый показатель на 33% ($p < 0,05$), также с сохранением эффекта последствия препарата до 2х месяцев после его отмены (рис.14).

2.3.2. Влияния мексикора и милдроната на показатель LF у больных ИБС с нарушением ритма сердца.

Изменение значения LF ВСР в обеих группах сравнения происходило однонаправлено. Через 1 месяц стандартной терапии β -блокатором в подгруппах больных ИБС. Стабильной стенокардией напряжения II ФК в дневной период показатель LF снизился на 11% и 16% ,соответственно, ($p > 0,05$, рис.15). Однако присоединение к стандартной терапии мексикора на 1 месяц привело к дальнейшему снижению значения LF на 14%. В группе милдроната данный показатель уменьшился на 18%. Изменения достоверны по отношению к исходным значениям. Также имел место эффект последствия в течение 2х месяцев после отмены кардиопротекторов (таб. 16, рис.15). При исследовании изменений параметра LF в первую половину ночи выявлено снижение данного параметра на фоне стандартной терапии на 14% в обеих группах. На фоне терапии мексикором выявлено дальнейшее достоверное уменьшение LF на 31% ($p < 0,05$). Лечение милдронатом привело к уменьшению исследуемого показателя на 27% ($p < 0,05$). Эффект последствия наблюдался до 2х месяцев после отмены кардиопротекторов (таб. 16, рис.15).

В ранний утренний период также выявлено снижение уровня LF через 1 месяц стандартной терапии в обеих группах на 16% ($p < 0,05$) в первой группе, во второй группе имела место тенденция к росту исследуемого показателя на 6% ($p > 0,05$). Через 1 месяц комплексной терапии мексикором LF снизился на 50% ($p < 0,05$). Месячная терапия милдронатом также привела к достоверному

уменьшению LF на 43% ($p < 0,05$), при сохранении эффекта последействия до 2х месяцев после отмены кардиопротекторов (таб. 16, рис.15).

Таблица 16

Динамика показателя LF на фоне комплексной терапии мексикором (милдронатом) у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения П ФК

| Период суток | Время исследования | 1 группа (мексикор) | 2 группа (милдронат) |
|----------------------|---------------------------|---------------------|----------------------|
| ДЕНЬ | до лечения | 416,5±23,3 | 453,8±74,73 |
| | мес. стандарт. терапии | 369,3±19,23* | 380,1±29,31 |
| | мес. кардиопротектора | 358,3±18,29 | 372,7±38,74 |
| | мес. отмены кардиопрот. | 362,0±18,34 | 382,4±41,24 |
| | 2 мес. отмены кардиопрот. | 364,1±18,27 | 394,7±40,31 |
| 1 ^{1/2} НОЧ | до лечения | 373,1±23,85 | 482,6±60,45 |
| | мес. стандарт. терапии | 322,3±22,87* | 417,3±61,37 |
| | мес. кардиопротектора | 258,0±18,86** | 352,1±50,34 |
| | мес. отмены кардиопрот. | 279,5±20,10 | 324,3±40,53 |
| | 2 мес. отмены кардиопрот. | 316,9±21,49 | 418,4±55,43 |
| 2 ^{1/2} НОЧ | до лечения | 440,2±21,67 | 444,6±66,71 |
| | мес. стандарт. терапии | 370,5±19,15* | 421,7±61,35 |
| | мес. кардиопротектора | 220,2±14,93** | 253,7±31,34** |
| | мес. отмены кардиопрот. | 249,6±15,27 | 321,4±37,8 |
| | 2 мес. отмены кардиопрот. | 358,8±19,21 | 396,6±39,28 |

Примечание: *- $p < 0,05$ достоверность различий с исходными данными;

** - $p < 0,05$ достоверность различий с параметрами 1 мес. стандартной терапии;

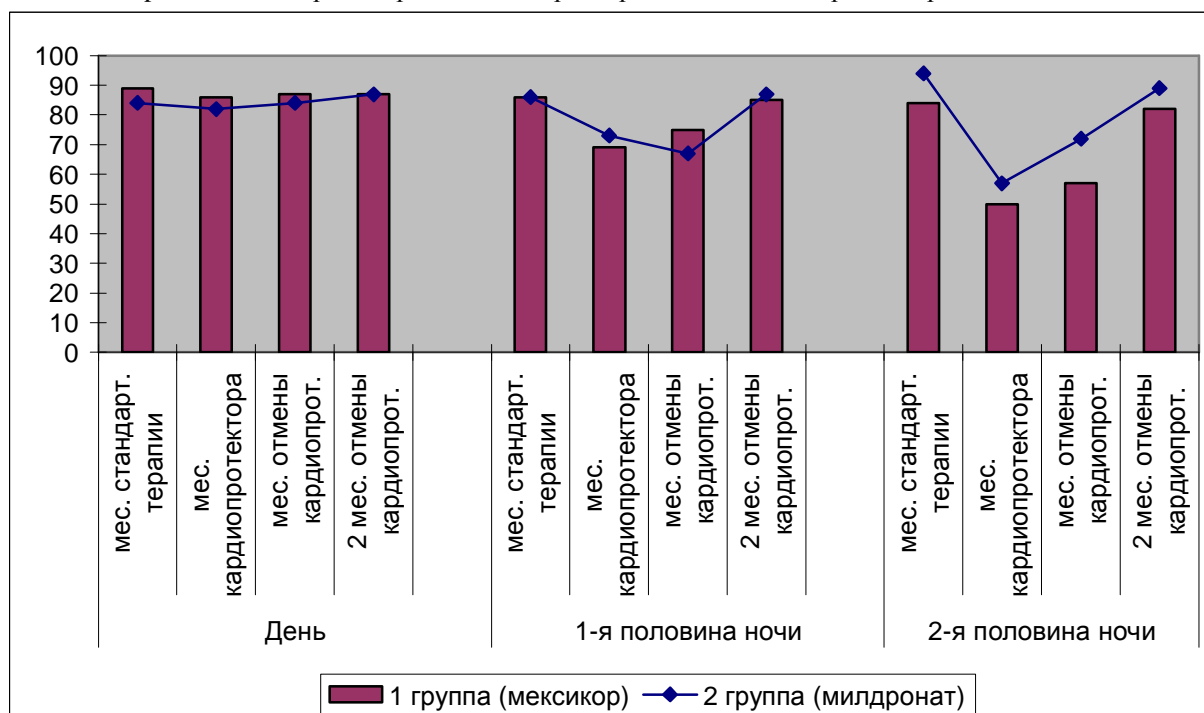


Рис.15. Динамика показателя LF на фоне комплексной терапии мексикором (милдронатом) у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения П ФК.

Анализ динамики показателя LF в подгруппах больных ИБС. Стабильной стенокардией напряжения III, IV ФК показал исходное повышение активности симпатической нервной системы у пациентов с данной патологией. Однако на фоне месячной терапии метопрололом выявлено снижение параметра LF в обеих подгруппах и группе контроля на 16%, 41% и 25% соответственно ($p < 0,05$). Прирост параметра LF сопровождается увеличением уровня SDNN в обеих подгруппах. Комплексная терапия кардиопротекторами привела к дальнейшему уменьшению уровня LF в группе мексикора на 25% ($p < 0,05$), в группе милдроната на 57% (изменения недостоверны по отношению к 1 месяцу стандартной терапии). Отмена кардиопротекторов не сопровождалась достоверными изменениями исследуемого показателя в течение 1 месяца (табл. 17, рис.16).

Таблица 17

Динамика показателя LF на фоне комплексной терапии мексикором (милдронатом) у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения III - IV ФК

| Период суток | Время исследования | 1 группа (мексикор) | 2 группа (милдронат) | контроль |
|--------------------------------------|---------------------------|---------------------|----------------------|--------------|
| Д Е Н Б | до лечения | 839,1±54,19 | 870,3±96,15 | 857,3±67,31 |
| | мес. стандарт. Терапии | 705,3±39,55* | 514,1±43,13* | 642,3±42,73* |
| | мес. кардиопротектора | 626,3±33,17** | 496,5±36,38 | 632,4±37,31 |
| | мес. отмены кардиопрот. | 639,1±35,94 | 516,4±51,43 | 627,4±40,03 |
| | 2 мес. отмены кардиопрот. | 705,1±28,47 | 504,8±48,21 | 629,8±41,71 |
| 1 ^{1/2} Н О Ч И | до лечения | 743,6±42,26 | 563,1±49,42 | 632,3±38,47 |
| | мес. стандарт. Терапии | 648,9±33,86* | 291,7±19,64* | 497,7±33,85* |
| | мес. кардиопротектора | 511,2±48,93** | 273,3±21,37 | 473,3±32,71 |
| | мес. отмены кардиопрот. | 547,4±51,48 | 279,5±20,33 | 479,5±32,93 |
| | 2 мес. отмены кардиопрот. | 650,4±64,16 | 284,4±19,63 | 481,3±41,71 |
| 2 ^{1/2} Н О Ч И | до лечения | 845,1±48,20 | 531,1±46,15 | 704,3±43,82 |
| | мес. стандарт. Терапии | 787,1±40,57 | 352,6±29,60* | 569,7±34,31* |
| | мес. кардиопротектора | 630,3±36,92** | 348,7±31,71 | 557,3±33,52 |
| | мес. отмены кардиопрот. | 630,1±36,24 | 349,3±34,85 | 562,4±35,47 |
| | 2 мес. отмены кардиопрот. | 759,1±35,65 | 348,4±31,03 | 573,8±37,71 |

Примечание: *- $p < 0,05$ достоверность различий с исходными данными;

** - $p < 0,05$ достоверность различий с параметрами 1 месяца стандартной терапии.

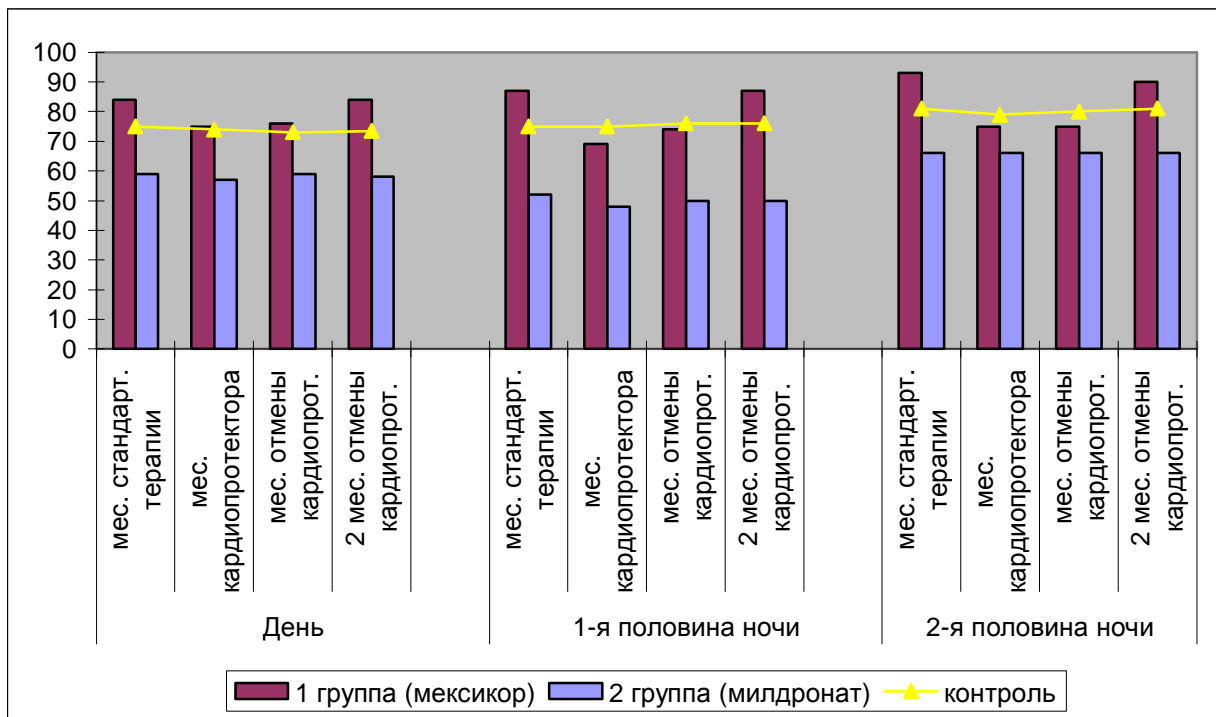


Рис.16. Динамика показателя LF на фоне комплексной терапии мексикором (милдронатом) у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения III,IV ФК.

В группе контроля дальнейших достоверных изменений показателя LF не выявлено.

В первую половину ночи в рассматриваемых подгруппах также наблюдался высокий исходный уровень активности симпатической нервной системы. Один месяц базовой терапии β -блокатором привел к снижению параметра LF в группах сравнения и контроля на 13%, 48% и 25% соответственно ($p < 0,05$). На фоне 1 месяца лечения мексикором данный показатель уменьшился на 31% ($p < 0,05$). Эффект последствия отмечался до 2х месяцев после отмены мексикора. Дальнейшее изменение показателя LF в группе милдроната и контрольной были недостоверны (таб. 17, рис.16).

В ранний утренний период (вторая половина ночи) на фоне стандартной антиангинальной терапии в течение 1 месяца также произошло уменьшение уровня LF в группах сравнения и контроля на 7% ($p > 0,05$), 34% и 19%, соответственно ($p < 0,05$). Терапия мексикором сопровождалась уменьшением

исследуемого показателя на 25% ($p < 0,05$), значение которого сохранялось на достигнутом уровне 1 месяц после отмены мексикора (таб. 17, рис.16).

В подгруппах больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения II, III ФК и ПИКС (табл.18) также выявлен исходно высокий уровень симпатической активности. Один месяц базовой антиангинальной терапии привел к снижению показателя LF в дневной период на 10% ($p > 0,05$) и 15% ($p < 0,05$) в группе сравнения и контрольной группе. Через 1 месяц комплексной терапии мексикором зарегистрировано дальнейшее снижение параметра LF на 21% ($p < 0,05$). Значение LE не изменялось через месяц после отмены мексикора (рис.17).

В группе больных, принимавших милдронат также отмечено снижение уровня LF на 26% через 1 месяц терапии кардиопротектором, с сохранением указанного значения в течение 1 месяца после отмены препарата ($p < 0,05$), (рис.17). Эффект последствия сохранялся в течение 2х месяцев после отмены кардиопротекторов.

Наряду с этим в первую половину ночи также зарегистрировано снижение уровня LF на фоне 1 месяца стандартной антиангинальной терапии в обеих группах сравнения на 32% и 31% соответственно ($p < 0,05$). За 1 месяц терапии мексикором показатель LF уменьшился на 57% ($p < 0,05$) и достоверно не изменялся через 1 месяц после отмены препарата. Через 1 месяц лечения милдронатом также выявлено дальнейшее угнетение симпатической активности на 50%, с сохранением эффекта последствия в течение до 2х месяцев (таб. 18, рис.17).

Таблица 18

Динамика показателя LF на фоне комплексной терапии мексикором (милдронатом) у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения II - III ФК, ПИКС

| Период суток | Время исследования | 1 группа (мексикор) | 2 группа (милдронат) |
|--------------|-------------------------|---------------------|----------------------|
| Д | до лечения | 813,7±52,3 | 768,7±45,38 |
| Е | мес. стандарт. терапии | 732,3±44,9 | 654,3±37,31* |
| Н | мес. кардиопротектора | 642,8±34,1** | 569,4±31,28** |
| Б | мес. отмены кардиопрот. | 645,2±36,7 | 575,1±33,24 |

| | | | |
|------------------|---------------------------|--------------|---------------|
| | 2 мес. отмены кардиопрот. | 711,7±43,8 | 627,9±37,35 |
| 1 ^{1/2} | до лечения | 554,2±40,3 | 610,4±35,22 |
| Н | мес. стандарт. терапии | 378,6±64,3* | 423,3±38,21* |
| О | мес. кардиопротектора | 238,3±24,6** | 304,7±28,35** |
| Ч | мес. отмены кардиопрот. | 235,3±22,6 | 321,7±27,51 |
| И | 2 мес. отмены кардиопрот. | 354,8±59,6 | 398,2±33,74 |
| 2 ^{1/2} | до лечения | 597,3±60,9 | 604,6±43,37 |
| Н | мес. стандарт. терапии | 304,5±51,4* | 453,8±37,25* |
| О | мес. кардиопротектора | 271,7±32,7 | 394,6±35,93 |
| Ч | мес. отмены кардиопрот. | 296,1±47,3 | 397,7±36,24 |
| И | 2 мес. отмены кардиопрот. | 306,1±49,6 | 448,4±39,27 |

Примечание: *- p<0,05 достоверность различий с исходными данными;
**- p<0,05 достоверность различий с параметрами 1 мес стандартной терапии.

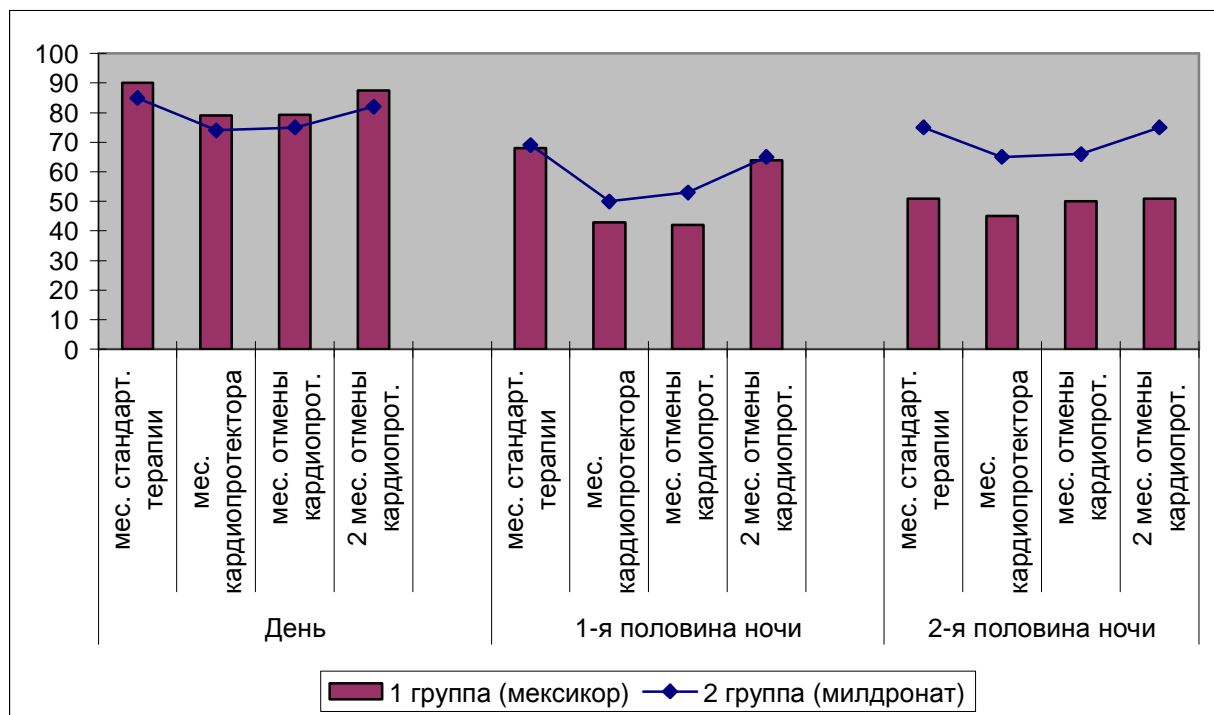


Рис.17. Динамика показателя LF на фоне комплексной терапии мексикором (милдронатом) у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения II, III ФК, ПИКС.

Параллельно на фоне традиционной антиангинальной терапии произошло уменьшение уровня LF в ранний утренний период в группах с милдронатом и сравнения, соответственно на 49% и 25% (p<0,05). Однако, 1 месяц лечения мексикором не привел к достоверному изменению показателя LF (по отношению к 1 мес. стандартной терапии). Терапия милдронатом уменьшила параметр LF на 35% (p < 0,05 по отношению к 1 мес. стандартной терапии). Эффект последствия препаратов сохранялся 2 месяца после отмены кардиопротекторов (таб. 18, рис.17).

Как видно из приведенных данных, мексикор в большей степени, чем милдронат подавляет активность симпатической нервной системы, тем самым усиливая антиаритмический эффект проводимой терапии, стабилизируя вариабельность сердечного ритма.

2.3.3. Влияние мексикора и милдроната на динамику показателя HF у больных с коронарогенными нарушениями ритма сердца.

Динамика изменений показателя HF, отражающего активность парасимпатической нервной системы, на фоне комплексной антиангинальной и метаболической терапии представлена в таб. 19, 20, 21.

Исходно повышенная активность симпатической нервной системы во всех наблюдаемых группах, проявлявшаяся высоким значением параметра LF, сопровождалась угнетением парасимпатической модуляции, проявлявшейся низким уровнем параметра HF. Все это сопровождалось сниженной вариабельностью сердечного ритма и повышением электрической нестабильности миокарда.

Таблица 19

Динамика показателя HF на фоне комплексной терапии мексикором (милдронатом) у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения

П Ф К

| Период суток | Время исследования | 1 группа (мексикор) | 2 группа (милдронат) |
|--------------------------------------|---------------------------|---------------------|----------------------|
| Д Е Н Б | до лечения | 177,5±12,87 | 173,7±24,14 |
| | мес. стандарт. терапии | 200,5±12,9 | 184,6±21,33 |
| | мес. кардиопротектора | 320,3±12,27** | 264,8±33,71** |
| | мес. отмены кардиопрот. | 271,9±11,30 | 209,3±25,48 |
| | 2 мес. отмены кардиопрот. | 222,0±11,21 | 196,7±21,81 |
| 1 ^{1/2} Н О Ч И | до лечения | 310,6±10,36 | 421,9±30,13 |
| | мес. стандарт. терапии | 359,6±10,07* | 504,8±35,89* |
| | мес. кардиопротектора | 446,5±9,39** | 727,3±69,71** |
| | мес. отмены кардиопрот. | 430,4±8,99 | 636,7±63,33 |
| | 2 мес. отмены кардиопрот. | 351,9±10,11 | 594,8±62,21 |
| 2 ^{1/2} Н О Ч И | до лечения | 276,5±14,12 | 283,1±21,22 |
| | мес. стандарт. терапии | 305,9±13,54 | 353,6±29,4* |
| | мес. кардиопротектора | 385,9±16,89** | 525,6±47,33** |
| | мес. отмены кардиопрот. | 383,7±16,23 | 484,2±37,27 |
| | 2 мес. отмены кардиопрот. | 316,7±13,94 | 393,6±21,47 |

Примечание: *- p<0,05 достоверность различий с исходными данными;

** - p<0,05 достоверность различий с параметрами 1 мес. стандартной терапии;

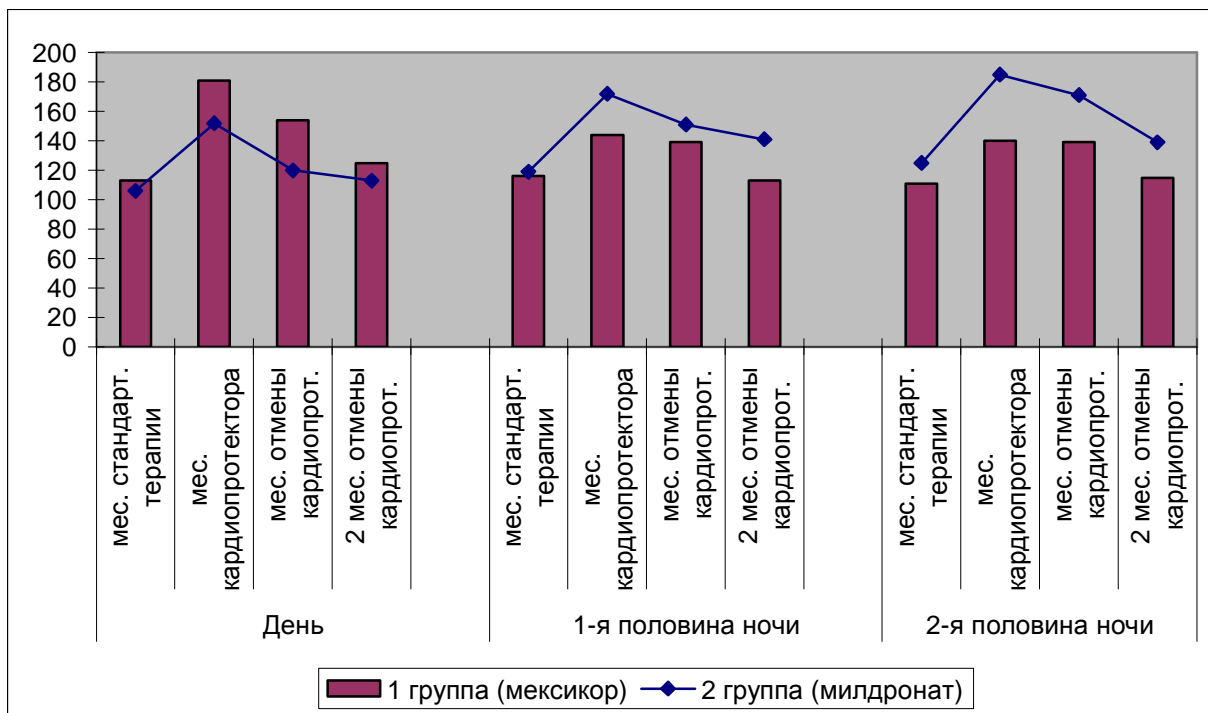


Рис.18. Динамика показателя HF на фоне комплексной терапии мексикором (милдронатом) у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения II ФК.

При анализе динамики показателя HF в подгруппе больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения II ФК выявлено тенденция к повышению уровня HF в дневной период в обеих подгруппах сравнения на 13% и 6% ($p > 0,05$), (табл.19). Комплексная терапия мексикором привела к дальнейшему росту параметра HF на 81% ($p < 0,05$), (рис.18). Эффект последействия сохранялся в течение 2х месяцев после отмены кардиопротектора. Комплексная терапия β -блокатором и милдронатом увеличила исследуемый показатель на 52% ($p < 0,05$). Эффект последействия милдроната сохранялся в течение 1 месяца после его отмены (табл.19).

Наряду с этим выявлено уменьшение параметра HF в первую половину ночи. Так, на фоне традиционной антиангинальной терапии произошло увеличение показателя в обеих группах сравнения на 16% и 19% ($p < 0,05$). Присоединение к стандартной терапии кардиопротекторов привело к росту HF через 1 месяц в группе мексикора на 44%, в группе милдроната на 72% ($p < 0,05$). Эффект последействия кардиопротекторов сохранялся в течение 2-х месяцев после их отмены.

В ранний утренний период (вторая половина ночи) также наблюдалось повышение парасимпатической активности через 1 месяц традиционной терапии β -блокатором. Показатель HF вырос в основной группе и группе сравнения, соответственно, на 11% ($p < 0,05$) и 25% ($p < 0,05$), (рис.18). Через 1 месяц комплексной терапии мексикором зарегистрировано дальнейшее достоверное увеличение HF на 40%. В группе милдроната значение HF выросло на 85% ($p < 0,05$). Снижение исследуемого параметра до уровня 1 месяца традиционной терапии произошло в каждой из групп через 2 месяца после отмены кардиопротекторов.

При анализе изменений параметра HF в подгруппах ИБС. Стабильной стенокардии напряжения III, IV ФК в дневной период суток выявлен рост рассматриваемого показателя через месяц терапии β -блокатором в основной, сравнения и контрольной группах, соответственно, на 36%, 45% и 23% ($p < 0,05$). На фоне лечения мексикором данный показатель дополнительно вырос в 2,7 раза ($p < 0,05$). Через 1 месяц терапии милдронатом HF увеличился на 70%. Эффект последствия сохранялся до 2х месяцев после отмены цитопротекторов. В контрольной группе при дальнейшем наблюдении изменения параметра HF были недостоверны (таб. 20, рис.19).

В ночной и ранний утренний периоды также выявлена положительная динамика показателя парасимпатической модуляции. Через 1 месяц стандартной антиангинальной терапии в подгруппе мексикора выявлена тенденция к повышению параметра HF на 10% и 25% ($p > 0,05$), в подгруппе милдроната – на 4% ($p > 0,05$) и 37% ($p < 0,05$), в контрольной группе – на 17% ($p > 0,05$) и 36% в ночной и ранний утренний периоды соответственно ($p < 0,05$). Терапия мексикором привела к дальнейшему увеличению исследуемого показателя на 45% и 65% ($p < 0,05$). Лечение милдронатом сопровождалось ростом HF ночью на 13% (изменения недостоверны), в ранний утренний период - на 68% ($p < 0,05$). Наряду с этим имел место эффект последствия в течение 2х месяцев после отмены кардиопротекторов. При дальнейшем наблюдении достоверных изменений параметра HF в группе контроля не выявлено (таб. 20, рис.19).

Динамика показателя НФ на фоне комплексной терапии мексикором (милдронатом) у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения

III - IV ФК

| Период суток | Время исследования | 1 группа (мексикор) | 2 группа (милдронат) | Контроль |
|-----------------------|---------------------------|---------------------|----------------------|--------------|
| ДЕНЬ | до лечения | 130,9±19,40 | 104,8±13,64 | 122,3±14,27 |
| | мес. стандарт. терапии | 177,3±20,05* | 153,1±14,81* | 149,5±14,82* |
| | мес. кардиопротектора | 351,5±34,25** | 179,23±15,27 | 152,3±17,31 |
| | мес. отмены кардиопрот. | 337,6±34,01 | 165,8±14,33 | 151,8±17,26 |
| | 2 мес. отмены кардиопрот. | 197,6±31,00 | 161,7±13,84 | 149,4±16,25 |
| 1 ^{1/2} НОЧИ | до лечения | 143,1±22,17 | 174,3±14,81 | 158,2±21,93 |
| | мес. стандарт. терапии | 156,8±24,1 | 181,4±16,95 | 185,3±23,41 |
| | мес. кардиопротектора | 302,5±37,02** | 197,1±17,41 | 183,5±23,94 |
| | мес. отмены кардиопрот. | 308,8±36,13 | 189,8±14,73 | 186,3±23,55 |
| | 2 мес. отмены кардиопрот. | 176,5±22,92 | 181,8±14,75 | 182,8±22,61 |
| 2 ^{1/2} НОЧИ | до лечения | 101,2±11,98 | 107,4±12,31 | 105,3±12,24 |
| | мес. стандарт. терапии | 126,4±12,22 | 147,3±13,40* | 142,4±15,65* |
| | мес. кардиопротектора | 233,5±26,48** | 180,3±21,75** | 148,6±16,13 |
| | мес. отмены кардиопрот. | 227,1±27,89 | 174,4±17,40 | 147,4±16,03 |
| | 2 мес. отмены кардиопрот. | 132,7±13,73 | 155,2±16,01 | 148,5±18,35 |

Примечание: *- $p < 0,05$ достоверность различий с исходными данными;

** - $p < 0,05$ достоверность различий с параметрами 1 мес. стандартной терапии.

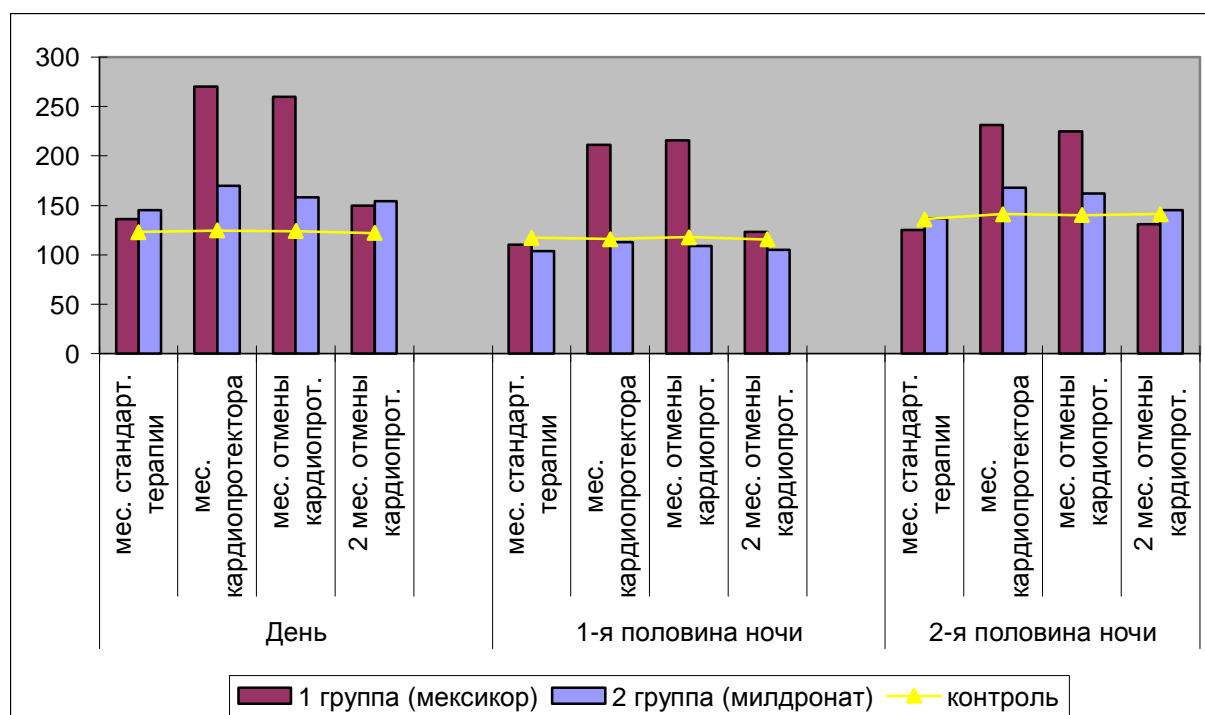


Рис.19. Динамика показателя НФ на фоне комплексной терапии мексикором (милдронатом) у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения III - IV ФК.

Через 1 месяц стандартной антиангинальной терапии в подгруппах больных ИБС. Стабильной стенокардией напряжения II, III ФК. ПИКС. зарегистрирован рост показателя НФ в дневной период на 21% и 15% ($p > 0,05$), в первую половину ночи на 22% и 30% ($p > 0,05$) и в ранний утренний период на 33% и 34% ($p < 0,05$) в первой и второй подгруппах, соответственно (табл.21). Через 1 месяц комплексной терапии мексикором исследуемый параметр дополнительно вырос днем в 2,1 раза, в первую половину ночи на 45%, во вторую половину ночи на 65% ($p < 0,05$) (рис20). Эффект последствия мексикора отмечался в течение 2х месяцев после его отмены. Один месяц терапии милдронатом также привел к росту показателя НФ в дневное время на 61% ($p < 0,05$), в ранний утренний период на 75% ($p < 0,05$), в первую половину ночи изменения не достоверны. Аналогично имел место эффект последствия (таб. 21).

Таблица 21

Динамика показателя НФ на фоне комплексной терапии мексикором (милдронатом) у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения II - III ФК, ПИКС

| Период суток | Время исследования | 1 группа (мексикор) | 2 группа (милдронат) |
|--------------------------------------|---------------------------|---------------------|----------------------|
| Д Е Н Б | до лечения | 148,4±21,3 | 162,3±25,47 |
| | мес. стандарт. терапии | 179,6±26,1 | 186,7±29,81 |
| | мес. кардиопротектора | 311,6±40,30** | 261,3±30,03** |
| | мес. отмены кардиопрот. | 295,4±37,1 | 248,2±29,45 |
| | 2 мес. отмены кардиопрот. | 226,4±32,4 | 196,3±28,45 |
| 1 ^{1/2} Н О Ч И | до лечения | 185,4±16,3 | 163,3±26,15 |
| | мес. стандарт. терапии | 225,6±25,1 | 213,4±31,35 |
| | мес. кардиопротектора | 268,8±26,3 | 242,4±34,21 |
| | мес. отмены кардиопрот. | 220,5±21,4 | 238,6±32,45 |
| | 2 мес. отмены кардиопрот. | 233,8±27,4 | 215,5±29,63 |
| 2 ^{1/2} Н О Ч И | до лечения | 214,2±23,6 | 207,3±28,47 |
| | мес. стандарт. терапии | 284,9±26,7* | 278,1±35,27* |
| | мес. кардиопротектора | 353,1±42,1** | 326,2±41,45 |
| | мес. отмены кардиопрот. | 302,6±43,6 | 312,5±39,23 |
| | 2 мес. отмены кардиопрот. | 281,3±24,6 | 285,5±34,28 |

Примечание: *- $p < 0,05$ достоверность различий с исходными данными;

** - $p < 0,05$ достоверность различий с параметрами 1 мес. стандартной терапии.

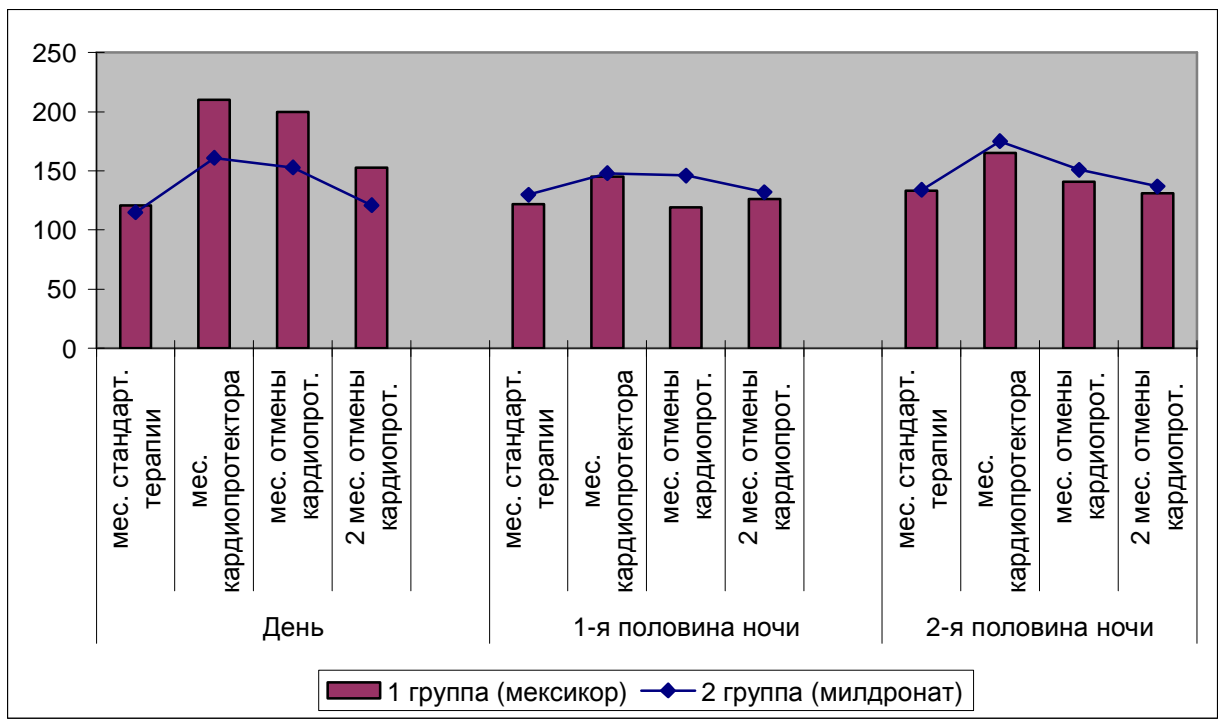


Рис.20. Динамика показателя HF на фоне комплексной терапии мексикором (милдронатом) у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения II- III ФК. ПИКС.

Таким образом, при анализе динамики показателей ВСР во всех исследуемых группах выявлено исходное преобладание активности симпатической нервной системы над парасимпатической, причем в любое время суток показатель LF был выше в группах с тяжелой коронарной патологией и также преобладал в дневной и ранний утренний периоды. На фоне традиционной антиангинальной терапии появляется незначительный рост активности парасимпатической нервной системы на фоне угнетения симпатии. Присоединение к традиционной терапии кардиопротекторов мексикор или милдронат привело к улучшению показателей ВСР. Зарегистрирован достоверный рост активности парасимпатических влияний и угнетение симпатии. Причем данная картина более выражена в группе мексикора в дневной и ранний утренний периоды, а также у пациентов с более тяжелой коронарной патологией. В то же время отмечается высокая антиаритмическая активность мексикора в подгруппах больных ИБС. Стабильной стенокардией напряжения III, IV ФК, а также у пациентов с ПИКС. При этом антиаритмическая

активность мексикора более выражена, чем у милдроната. Вместе с тем положительная динамика показателей HF и LF привела к росту параметра SDNN также более выраженному в подгруппе мексикора.

2.4. Влияние мексикора и милдроната на уровень содержания продуктов перекисного окисления липидов в крови больных с ИБС с желудочковыми аритмиями

Одним из механизмов антиаритмического действия препарата может являться снижение активности ПОЛ, и, как следствие, ограничение повреждения клеточных мембран. В связи с этим, необходимым представлялось изучение влияния мексикора и милдроната на содержание продуктов перекисного окисления липидов. Результаты оценки изменения содержания продуктов ПОЛ в сыворотке крови больных, включенных в исследование, представлены в таб. 22. Как видно из приведенных данных во всех исследуемых группах 1 месяц стандартной терапии не привел к достоверным изменениям продуктов ПОЛ (ДК и МДА). Месяц терапии кардиопротекторами привел к снижению содержания продуктов ПОЛ в сыворотке, что подтверждает сокращение концентрации липопероксидов в крови и снижение интенсивности процессов СРО. На фоне терапии мексикором концентрация ДК снизилась на 37% ($p < 0,05$). При отмене мексикора, низкий уровень ДК сохранялся в течение 2х месяцев периода отмывки. В результате лечения мексикором в течение 1 месяца содержание вторичных продуктов ПОЛ (МДА) уменьшилось на 30% ($p < 0,05$), в последующий период отмены концентрация МДА в плазме сохранялась на невысоком уровне и приближалась к исходному уровню через 2 месяца отмывки. Комплексная терапия милдронатом в течение 1 месяца привела к сокращению содержания ДК на 17% ($p < 0,05$). Терапия милдронатом также привела к снижению концентрации МДА на 22% ($p < 0,05$). Данный эффект милдроната менее выражен, чем у мексикора. Отмена милдроната сопровождалась более ускоренным восстановлением уровня продуктов деградации липопероксидов в

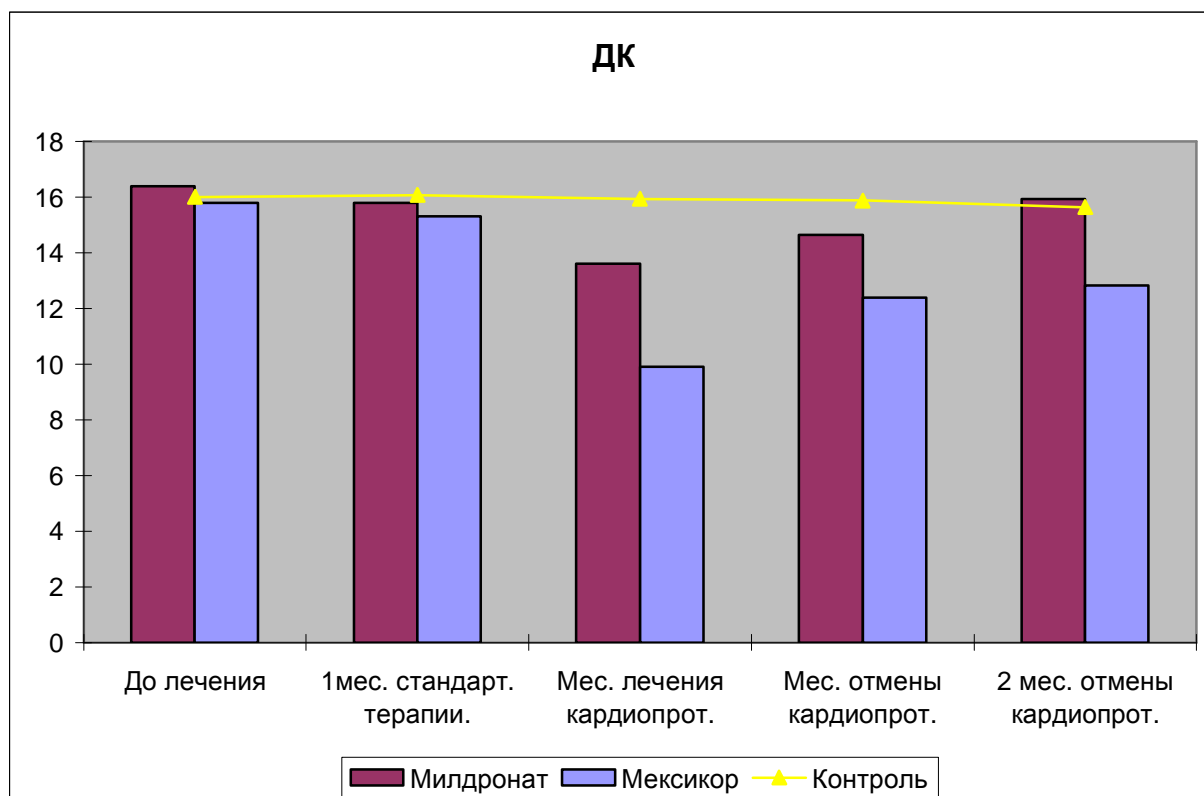
крови. В группе контроля в течение всего периода наблюдения, изменений концентрации продуктов ПОЛ не выявлено.

Таблица 22

Влияние мексикора и милдроната на содержание ДК и МДА в плазме у больных ИБС, желудочковыми нарушениями ритма (M±m)

| Название препарата | Исследуемый показатель | Контрольная точка исследования | | | | |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|---------------------------|
| | | До лечения | 1мес. стандарт. терапии. | Мес. лечения Кардиопрот. | Мес. отмены кардиопрот. | 2 мес. отмены кардиопрот. |
| Милдронат | ДК, | 16,4±1,01 | 15,8±0,91 | 13,61±0,92* | 14,64±0,68* | 15,94±0,81 |
| Мексикор | Нмоль/л | 15,8±0,86 | 15,31±0,83 | 9,91±0,71* | 12,39±0,74* | 12,84±0,78* |
| Контроль | | 16,01±0,96 | 16,08±0,95 | 15,94±0,81 | 15,88±0,94 | 15,64±1,03 |
| Милдронат | МДА, | 14,8±0,86 | 14,1±1,1 | 11,5±0,93* | 12,87±0,88* | 13,65±0,88 |
| Мексикор | Нмоль/л | 13,2±0,80 | 12,63±0,80 | 9,28±0,68* | 10,80±0,74* | 11,19±0,77* |
| Контроль | | 14,22±0,94 | 14,10±0,86 | 14,38±0,92 | 14,04±0,73 | 14,77±0,96 |

Примечание: p < 0,05 – достоверность различий с исходными данными.



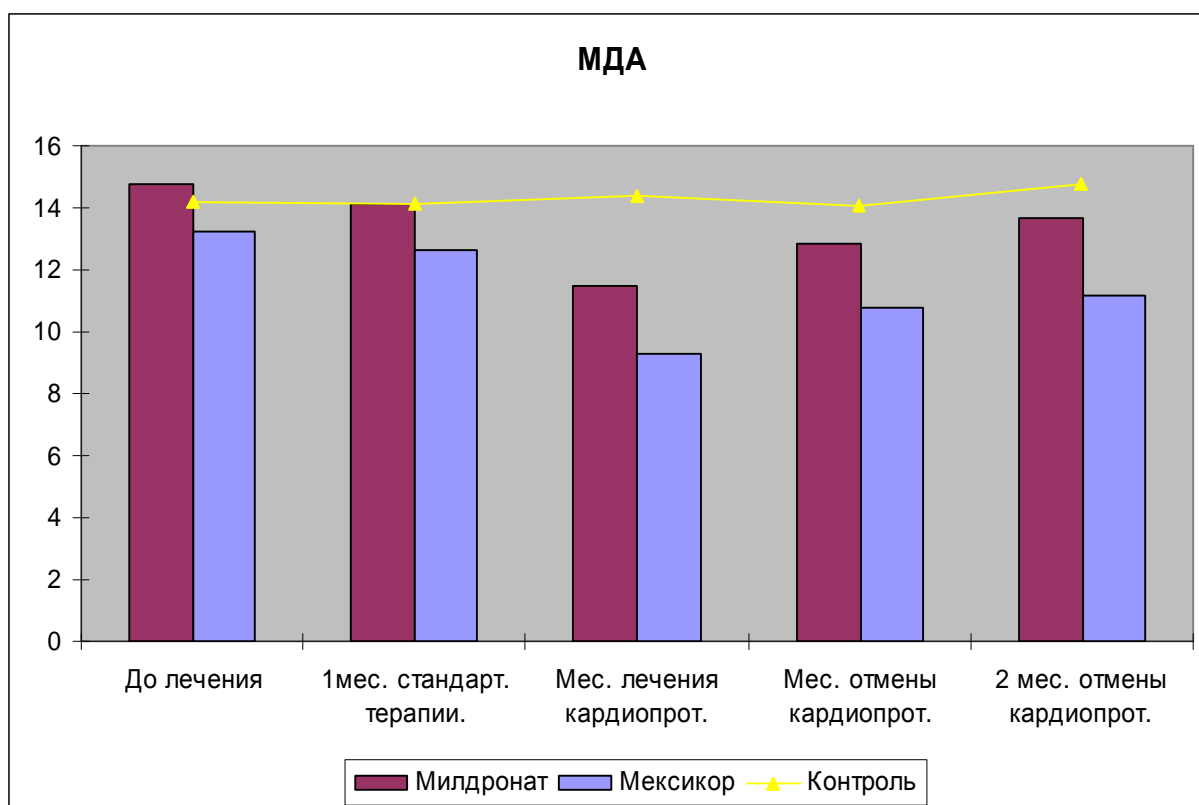


Рис.21. Влияние мексикора и милдроната на содержание ДК и МДА в плазме крови у больных ИБС, желудочковыми нарушениями ритма ($M \pm m$).

2.5 Оценка безопасности препарата и побочные эффекты

Анализируя представленные выше результаты клинических и параклинических исследований, субъективного статуса больных, можно заключить, что у больных острым коронарным синдромом Мексикор:

- не вызывал негативного воздействия на субъективный статус больных,
- не вызывал каких либо нежелательных явлений со стороны общеклинического статуса больных,
- не приводил к каким либо нарушениям со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной систем, не вызывал изменений на ЭКГ, головных болей, диспептических явлений.
- не оказывал влияния на состояние свертывающей системы, систему крови и кроветворение,
- не влиял на функцию почек и уровень креатинина в крови,

- не влиял на функцию печени, уровень печеночных трансаминаз, обмен билирубина,
- препарат не оказывал влияния на психосоматический статус, не вызывал сонливость, чувства тревоги или раздражительности,
- не вызывал нарушений со стороны белкового, углеводного, липидного обмена, не влиял на уровень электролитов в плазме
- аллергических реакции зарегистрировано не было
- обострений сопутствующих соматических заболеваний не отмечено.

Побочные эффекты

При лечении Мексикором в 2-х случаях наблюдались признаки легкой кишечной диспепсии на 2 сут. приема препарата. Указанные явления прошли самостоятельно через 2 сут. и не потребовали отмены мексикора или применения каких-либо специфических средств.

Указанные побочные эффекты носили легкий характер и не вызывали желание пациентов прекратить применение препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

При клиническом применении Мексикора у больных хронической ИБС стабильной стенокардией напряжения с желудочковыми нарушениями ритма на фоне традиционной терапии (нитратами, бета-адреноблокаторами, аспирином, иАПФ) выполненном в рамках рандомизированного открытого в параллельных группах клинического изучения антиаритмической эффективности капсулированной формы Мексикора (100мг) установлено.

Выводы

1. Применение мексикора (300мг/сут) в течение 1 месяца в составе комплексной терапии у больных хронической ИБС с желудочковыми нарушениями ритма сердца приводит к усилению антиаритмического эффекта β -блокаторов: уменьшает количество желудочковых

экстрасистол, купирует желудочковые экстрасистолы высоких градаций. Мексикор в большей степени, чем милдронат усиливает антиаритмическую активность β -блокаторов.

2. Мексикор при комбинации с антиангинальной терапией метопрололом 200мг/сут, эналаприлом 10-20мг/сут, пектролом 40-60мг/сут, тромбо АСС 100мг/сут. в течение 1 месяца способствует стабилизации баланса вегетативной нервной системы, нормализует показатели variability сердечного ритма у больных хронической ИБС с желудочковыми нарушениями ритма, что усиливает антиаритмический эффект бета-адреноблокаторов.
3. Терапия мексикором в течение 1 месяца больных хронической ИБС с желудочковыми нарушениями сердечного ритма сопровождается выраженным снижением концентрации липопероксидов в крови. По антиоксидантной активности мексикор превосходит препарат сравнения милдронат.
4. Наибольшая антиаритмическая эффективность мексикора проявляется в отношении желудочковых экстрасистол высоких градаций, в дневной и ранний утренний период, а также у пациентов с высоким функциональным классом стенокардии.
5. Мексикор у больных ишемическими желудочковыми аритмиями оказывает более выраженное чем препарат сравнения милдронат антиаритмическое действие, обладает более продолжительным, чем милдронат, периодом последствия в отношении частоты желудочковой аритмии, параметров variability сердечного ритма и свободнорадикального окисления липидов.
6. Применение мексикора у больных хронической ИБС с желудочковыми нарушениями ритма не вызывало каких-либо негативных эффектов, не сопровождалось ухудшением состояния по основному или сопутствующим заболеваниям. Мексикор является

безопасным средством у больных ИБС с желудочковыми нарушениями ритма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных исследований показали способность мексикора оказывать антиаритмический эффект у больных хронической ИБС с желудочковыми нарушениями ритма, усиливать антиаритмическую эффективность селективных бета-адреноблокаторов. Мексикор улучшает параметры вариабельности сердечного ритма, что снижает вероятность возникновения желудочковых аритмических эпизодов. Установлено, что наибольший антиаритмический эффект мексикор оказывает в предутренние и дневные часы. Такой эффект позволяет успешно реализовывать антиаритмическую активность препарата в тот период суток, когда больной ИБС, за счет выполнения физических нагрузок, наиболее подвержен риску развития желудочковых аритмий ишемического генеза. Учитывая, что аритмическая активность миокарда во многом провоцируется активацией свободнорадикальных процессов в миокарде в период рецидивирующей ишемии у больных хронической ИБС, наличие антиоксидантных свойств у мексикора выгодно отличает препарат от традиционных антиаритмиков и других цитопротекторов.

Выявлено, что мексикор у больных ИБС, желудочковыми аритмиями обладает более продолжительным, чем милдронат, периодом последействия в отношении частоты желудочковой аритмии, параметров вариабельности сердечного ритма и активности свободнорадикального окисления липидов.

Результаты настоящего исследования позволяют клинически обоснована целесообразность применения мексикора у больных ИБС, с желудочковыми нарушениями сердечного ритма в течение 1 мес. в качестве средства, усиливающего антиаритмическую эффективность традиционной терапии.

Практические рекомендации

Мексикор в дозе 300мг/сут следует применять у больных с ишемическими желудочковыми нарушениями ритма на фоне традиционной терапией β -блокаторами, пролонгированными нитратами, ингибиторами АПФ, дезагрегантами в течение не менее 1 месяца. Прием кардиопротектора позволяет повысить антиаритмическую эффективность традиционной терапии, снизить частоту желудочковой экстрасистолии, купировать экстрасистолию высоких градаций, стабилизировать баланс вегетативной нервной системы, нормализовать показатели variability ритма сердца, уменьшить проявление хронического окислительного стресса.

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

Ответственный исполнитель:

Заведующий кафедрой внутренних болезней N2

ГОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет»

д.м.н, профессор

В.П. Михин

Подпись проф. В.П.Михина

Удостоверяю

Начальник управления кадрами КГМУ

Н.Н.Сорокина

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Амосова Е.Н.** Метаболическая терапия повреждений миокарда, обусловленных ишемией: новый подход к лечению ИБС и сердечной недостаточности / Е.Н. Амосова; Серия «В помощь практическому врачу» - Киев: 2000. – Вып. 2.- 8с.
2. **Веверис М.М., Х.З. Цирум.** Исследование антиаритмической активности милдроната // Экспериментальная и клиническая фармакотерапия – Рига: Зинатне. – 1991. – Вып. 19. – С.23-29.
3. **Виноградов А.В, Совчук В.И., Серегин Е.О.** Использование милдроната в лечении сердечной недостаточности // Экспериментальная и клиническая фармакология – Рига: Зинатне – 1991. – Вып. 19. – С.118-126.
4. **Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И.** Спектрофотометрическое определение гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело – 1983. – с.33-38.
5. **Голиков А.П.** Влияние мексикора на окислительный стресс при остром инфаркте миокарда / А.П.Голиков, Б.В.Давыдов, Д.В.Руднев, Е.В.Клычникова // Кардиология. –2005. – Т.45, №7. – С. 21-26..
6. **Голиков А.П., Полумисков В.Ю., Давыдов Б.В.**Перекисное окисление липидов и основные факторы его активации у больных инфарктом миокарда. // Кардиология. - 1989. - №7.- С.53-58.
7. **Голиков А.П., Полумисков В.Ю., Михин В.П., Михайлова Т.Ю.** Метаболический цитопротектор мексикор в терапии стабильной стенокардии напряжения.//Агрокурорт.- 2005. - №2. - С.13-20.
8. **Голицин С.П., Малахов В.И., Бокалов С.А. и др.** Диагностика и возможности противоаритмического лечения злокачественных желудочковых нарушений ритма сердца // Тер. архив. – 1991. - 938-44.
9. **Голоколенова Г.М.** Опыт применения милдроната у больных ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью // Экспериментальная и клиническая фармакотерапия – Рига: Зинатне. – 1991. – Вып. 19. – С.159-163.

10. **Земцовский Э.В.**, Тихоненко В.М., Реева С.В., Демидова М.М. Функциональная диагностика состояния вегетативной нервной системы. // ИНКАРТ. С.Пб. – 2004. – 80с.
11. **Кечкер М.И.**, Лебедева Е.Л. Антиаритмический эффект триметазидина у больных ИБС с экстрасистолией и парасистолией // Вестник аритмологии – 2003; 31:26:26-31.
12. **Люсов В.А.**, Савчук В.И., Дудаев В.А. Влияние милдроната на электрическую нестабильность миокарда // Экспериментальная и клиническая фармакотерапия – Рига: Зинатне. – 1991. - №19. – С.153-158.
13. **Люсов В.А.**, Савчук В.И., Серегин В.О. и др. Применение милдроната в клинике для лечения нарушений ритма сердца у больных ишемической болезнью сердца и в эксперименте // Экспериментальная и клиническая фармакотерапия – Рига: Зинатне. – 1991 – Вып. 19. – С.108-112.
14. **Н.Ф. Сорока**, О.В. Ласкина, А.М. Борис, И.В. Головач. Эффективен ли милдронат в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности у больных ИБС? // Рецепт. – 2000. - №5. – С.131-134.
15. **Неверов И.В.** Место антиоксидантов в комплексной терапии пожилых больных ИБС / И.В. Неверов // Русский медицинский журнал – Т 9, №18. – 2001. - С.3-8.
16. **Оковитый С.В.** Клиническая фармакология антигиппоксантов (Ч.2). Фарминдекс-Практик, вып. 2004;7:48-63.
17. **Шляхто Е.В.**, Новикова И.В., Рудаков М.М., Трешкур Т.В. Желудочковые аритмии у больных ИБС: современные концепции этиопатогенеза, диагностики и лечения. // Вестник аритмологии: 2002.- №30. - С.72-78.
18. **Aengevaeren W.R.** Beyond lipids – the role of the endothelium in coronary artery disease / W.R. Aengevaeren // Atherosclerosis – 1999 – Vol. 147 - №1. – P.11-16.
19. **Buxton A.E.**, Lee K.L., Hafley G.E. et al. Relation of ejection fraction and inducible ventricular tachycardia to mode of death in patients with coronary artery

- disease: an analysis of patients enrolled in the multicenter unsustained tachycardia trial. // *Circulation*, 2002 Nov 5;106 (19): 2466-72.
20. **Mihelson E.L.**, Morganroth J. Spontaneous variability of complex ventricular arrhythmias detected by long-term electrocardiographic recording // *Circulation*, 1980, 61, 690.
21. **Sami M.** A new method for evaluating antiarrhythmic drug efficacy // *Circulation*, 1980, 62, 1172.
22. **Schmidt G.**, Barthel P. Problems relating to the spontaneous variability of ventricular arrhythmia in controlling an antiarrhythmic therapy // *J. Amb. Mon.*, 1991, 4, 43.
23. Голиков А.П. и соавт. Эффективность цитопротектора мексикора в неотложной кардиологии // *Терапевтический архив.*- 2004.- Т.76.- N4.- С.60-65.
24. Голиков А.П. и соавт. Антиоксиданты –цитопротекторы в кардиологии // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.*-2004.- Ч.2.- N6. – С. 66-74.

Список опубликованных исследований по препарату Мексикор

1. Голиков А.П. и соавт. Мексикор в комплексном лечении и профилактике кризов у больных гипертонической болезнью//*Клинические исследования лекарственных средств в России.* –2003.- N3-4.- С.56-59.
2. Голиков А.П. и соавт. Антиоксиданты –цитопротекторы в кардиологии // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.*-2004.-Ч.2.-N6. – С. 66-74.
3. Голиков А.П. и соавт. Эффективность цитопротектора мексикора в неотложной кардиологии// *Терапевтический архив.*- 2004.-Т.76.-N4. - С.60-65.
4. Голиков А.П. и соавт. Влияние мексикора на состояние окислительного стресса у больных гипертонической болезнью, осложненной гипертоническим кризом по церебральному варианту. *Кардиология* 2002; 3: 25-29.

5. Голиков и соавт. Влияние мексикора на окислительный стресс при остром инфаркте миокарда // Кардиология.- 2005.-Т45.- N7.- С.21-26.
6. Голиков А.П. и соавт. Метаболический цитопротектор мексикор в терапии стабильной стенокардии напряжения /Агрокурорт. – 2005.- N2.- С.13-20.
7. Голиков А.П. и соавт. Новые возможности лечения и профилактики гипертонических кризов у больных с сочетанием гипертонической болезни и ишемической болезни сердца//Кардиоваскулярная терапия и профилактика.-2005.- Ч1, N3.- С.10-16.
8. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. М: Изд. Института биомедицинской химии РАМН; 1995
9. Лукьянова Л.Д. Метаболические эффекты 3-оксипиридина сукцината. Хим. фарм. журнал 1990; 8: 8-11.
10. Михин В.П. и соавт. Эффективность пролонгированных нитратов у больных стабильной стенокардией напряжения на фоне сочетанного применения мексикора // Клинические исследования лекарственных средств в России.- 2003.- N2. - С23-26.
11. Михин В.П. Сравнительная эффективность влияния кардиопротекторов на функциональное состояние эндотелия сосудов у больных ИБС стабильной стенокардией напряжения / Нижегородский медицинский журнал 2006.- N5.- С.137-143.
12. Савельева В.В. и соавт. Влияние мексикора на физическую толерантность и структуру диастолического наполнения левого желудочка на фоне статической нагрузки у больных хронической сердечной недостаточностью / Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».2006.N1.- С.69-76
13. Савельева В.В. и соавт. Влияние мексикора на диастолическую функцию левого желудочка больных хронической сердечной недостаточностью на

фоне изометрической нагрузки / Нижегородский медицинский журнал 2006.- N5.- С.143-147.

14. Сернов Л.Д. Клинико-экспериментальное исследование противоишемической и гиполипидемической активности мексикора / Клинические исследования лекарственных средств в России.- 2004.-N1.- С24-28.
15. Хлебодаров и соавт. Влияние сочетанной терапии мексикором и ингибиторами ангиотензинпревращающего ферментана суточный профиль артериального давления и эндотелийзависимую вазодилатацию плечевой артерии у больных артериальной гипертензией / Медицинский вестник МВД.-2005.- N2.- С.9-11.
16. Отчёт о результатах клинической апробации лекарственного средства «Мексикор» у больных с неотложной кардиологической патологией / д.м.н., профессор Иоселиани Д.Г. – Москва: Научно-практический центр интервенционной кардиоангиологии, 2004-2005 г. – 16 с.
17. Клиническое изучение терапевтической эффективности препарата "Мексикор" (mexicogum) в качестве противоишемического средства у больных острым инфарктом миокарда (отчет) / проф. Абакумов М.М. – Москва: Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского, 2002. – 38 с.
18. Отчет о научно-исследовательской работе по оценке непосредственных и отдаленных результатов применения лекарственного препарата МЕКСИКОР (капсулы 0,1 и 5% раствор для инъекций в ампулах по 2 мл, регистрационный номер Р № 001245/01) и его безопасности в комплексной терапии больных острым коронарным синдромом. / проф. Ипатов П.В. – Москва: ГВКГ им. Бурденко – 8 с.
19. Отчет о научно-исследовательской работе по оценке непосредственных и отдаленных результатов применения лекарственного препарата МЕКСИКОР (капсулы 0,1 г, производства ООО "ЭкоФармИнвест",

- регистрационный номер Р №001245/01) и его безопасности в комплексной терапии больных хронической ишемической болезнью сердца / проф. Ипатов П.В. – Москва: ГВКГ им. Бурденко – 7 с.
20. Отчет о результатах клинического исследования “Сравнительная эффективность мексикора и предуктала МВ в лечении стабильной стенокардии напряжения” / проф. Лазарев А.И. – Курск: Курский государственный медицинский университет, - 2004 г. – 29с.
21. Отчет «Эффективность терапии препаратом «Мексикор» (экофарминвест) в суточной дозе 300 мг пациентов с ишемической болезнью сердца и желудочковыми нарушениями ритма» / проф. Шляхто Е.В. - Санкт-Петербург: НИИ кардиологии СПб, - 2004-2005. – 43 с.
22. Отчет по клиническому изучению препарата Мексикор у больных острым инфарктом миокарда в качестве противоишемического средства. / проф. Бойцов С.А. - Санкт-Петербург: Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова, - 2002 г. – 29с.
23. Краткий отчет о клиническом исследовании эффективности мексикора у больных ишемической болезнью сердца / Пермь: Пермская государственная медицинская академия МЗ РФ - 2с.
24. Отчет о клинической апробации препарата мексикор у больных ишемической болезнью сердца./ Каменева Н.В. – Курск: МУЗ Городская больница №1, 2004 г. – 14с.
25. Отчет по клинической апробации препарата Мексикор у больных ишемической болезнью сердца. / проф. Придачина Л.С. – Белгород: МУЗ Городская больница №2, 2004 г. – 12 с.
26. Отчет по клинической апробации препарата Мексикор у больных ишемической болезнью сердца.\ Лопырев В.А. - Старый Оскол: МУЗ Городская больница №2 города, 2004 г. – 23 с.