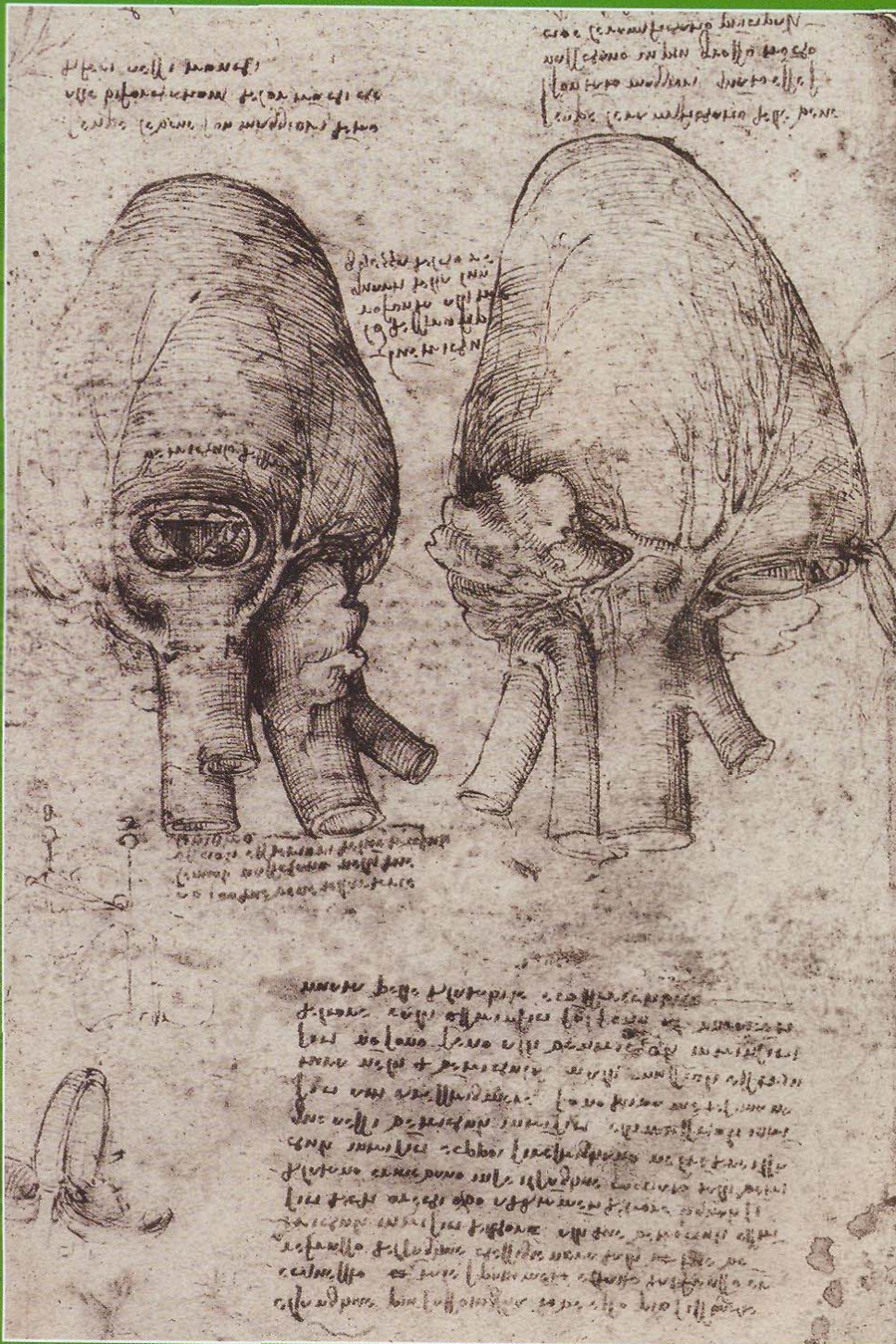




КАРДИОЛОГИЯ / НЕВРОЛОГИЯ

15 [169]
2008



**КОМБИНИРОВАННЫЕ
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ
ПРЕПАРАТЫ**

**АНТИТРОМБО-
ТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ
ПРИ АРИТМИЯХ**

**ДИАГНОСТИКА
ПАРОКСИЗМАЛЬНЫХ
СОСТОЯНИЙ**

**ПРОБЛЕМЫ
ДИАГНОСТИКИ
И ЛЕЧЕНИЯ ИНСУЛЬТА**

**НЕТРАВМАТИЧЕСКИЕ
СУБАРАХНОИДАЛЬНЫЕ
КРОВОИЗЛИЯНИЯ**

ДИСФУНКЦИЯ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ВОЗМОЖНОСТЬ ЕЕ КОРРЕКЦИИ МЕКСИКОРОМ

В.П. Михин, Т.А. Григорьева, Ю.А. Цуканова

ГОУ ВПО "Курский государственный медицинский университет" Росздрава, Курск

Представлены результаты исследования возможности применения цитопротектора Мексикора для коррекции эндотелиальной дисфункции у 80 больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом типа 2. Полученные данные показали, что включение Мексикора в комплексную терапию гипертензии у лиц с диабетом повышает антигипертензивную активность эналаприла, улучшает суточный профиль артериального давления, уменьшает проявления дисфункции сосудистого эндотелия и увеличивает содержание в крови продуктов деградации оксида азота.

Артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД) являются одними из самых агрессивных факторов риска формирования и прогрессирования патологии сердечно-сосудистой системы с поражением органов-мишеней и развитием ассоциированных заболеваний: ишемической болезни сердца, острой и хронической церебральной дисциркуляции, системного атеросклероза, поражения клубочного аппарата почек с развитием нефропатии и почечной недостаточности. В основе формирования указанной патологии лежит прежде всего дисфункция сосудистого эндотелия артериального русла [1], выраженность которой зависит от длительности, степени тяжести АГ, наличия атерогенных дислипидемий, эффективности антигипертензивной терапии и ее ангиопротективной активности [2]. СД также приводит к формированию диабетической ангиопатии, сопровождающейся эндотелиальной дисфункцией [3]. Сочетание АГ и СД кумулирует факторы риска поражения сосудистого русла и потому требует активной коррекции с целью вторичной профилактики поражения органов-мишеней.

Эндотелиальная дисфункция является важным фактором, вносящим существенный вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений [1, 4]. Накопленные за последние 20 лет данные свидетельствуют о том, что в физиологических условиях эндотелий предотвращает адгезию и инвазию воспалительных клеток, осуществляет регуляцию коагуляционных процессов [5].

Большинство функций эндотелия опосредуются синтезируемым в нем оксидом азота (NO) – одним из основных медиаторов эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД), определяющим как физиологическую регуляцию сосудистого тонуса, так и во многом эффективность применения антигипертензивных средств, реализующих свои вазорегулирующие свойства в конечном счете через систему NO [6]. У больных СД эндотелиальная дисфункция считается главным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений [7–9], особенно атеросклероза [2].

Одним из ведущих механизмов нарушения эндотелиальной функции является окислительный стресс, обусловленный значительным повышением уровня свободных радикалов в крови больных СД и АГ, что при СД обусловлено нарушением метаболизма углеводов и липидов [10, 11]. Нарушение ЭЗВД напрямую связано со снижением синтеза эндотелиального NO и/или повышением образования активных кислородных радикалов. При СД окислительный стресс играет ключевую роль в патогенезе сосудистых осложнений, причем эндотелиальная дисфункция считается ранней стадией этих нарушений. Гипергликемия способствует развитию эндотелиальной дисфункции, в т. ч. процессу избыточного образования супероксидов, модифицирующих молекулу NO в пероксинитрит, повреждающий ДНК, и активирующих поли-АДФ-рибозилполимеразу [12], что приводит к снижению уровня митохондриальной НАДН⁺, замедлению внутриклеточно-

го гликолиза, уменьшению синтеза АТФ, подавлению окислительных процессов. Это обуславливает развитие эндотелиальной дисфункции в пораженных сосудах при СД и играет важную роль в патогенезе диабетических осложнений. Таким образом, у больных АГ в сочетании с СД типа 2 развитие ангиопатий во многом определяется двумя факторами: активацией свободнорадикальных процессов и внутриклеточным нарушением энергетического обмена.

В связи с этим применение наряду с традиционными антигипертензивными и сахароснижающими препаратами средств, обладающих антиоксидантной активностью и способных улучшать энергетический обмен, представляется крайне перспективным. Особый интерес представляет отечественный кардиоцитопротектор Мексикор (этилметилгидроксипиридина сукцинат), способный улучшать клеточный энергообмен за счет активации энергосинтезирующей функции митохондрий, переключая его на менее кислородзатратный путь синтеза молекул АТФ. Препарат активирует аэробный гликолиз и восстанавливает угнетенные в условиях гипоксии окислительные процессы в цикле Кребса. Энергосинтезирующий эффект препарата связан с увеличением доставки и потребления клетками сукцината, реализацией феномена быстрого окисления янтарной кислоты сукцинатдегидрогеназой, а также с активацией митохондриальной дыхательной цепи.

Антиоксидантные свойства Мексикора определяются образующимся в

результате диссоциации производным 3-оксипиридина, который благодаря своим антирадикальным свойствам оказывает стабилизирующее воздействие на клеточные мембраны, восстанавливая функциональную активность клеток. Кроме того, он снижает вязкость клеточной мембраны, увеличивает ее текучесть и оказывает модулирующее влияние на мембраносвязанные ферменты, ионные каналы и рецепторные комплексы, что способствует сохранению структурно-функциональной целостности биомембран [13–15].

Клиническое применение Мексикора у больных АГ продемонстрировало его способность улучшать суточный профиль артериального давления (АД), повышать эффективность антигипертензивной терапии [16–18], а предварительный опыт включения препарата в комплексную терапию больных СД типа 2 свидетельствовал об улучшении клинического течения болезни и уменьшении уровня гликированного гемоглобина в крови [19, 20].

Целью настоящего исследования являлась оценка возможности применения цитопротектора Мексикора для коррекции эндотелиальной дисфункции у больных АГ в сочетании с СД типа 2.

Материал и методы

Под наблюдением находились 80 больных АГ II степени тяжести, II стадии [22] в возрасте от 46 до 64 лет, страдающих СД типа 2 средней степени тяжести, скомпенсированным приемом сахароснижающих средств (глибенкламидом в дозе 10–20 мг/сут) в сочетании с гиполипидемической диетой с низким содержанием легкоусвояемых углеводов. До включения в исследование систематической антигипертензивной терапии больные не получали.

Критерии включения:

- добровольное информированное согласие;
- АГ II степени тяжести;
- наличие поражения органов-мишеней [22].

Критерии исключения:

- наличие симптоматической АГ, инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе;
- выраженная недостаточность кровообращения (стадия ПБ и выше);
- почечная и печеночная недостаточность;
- ожирение III–IV степени.

Больные были рандомизированы (по полу и возрасту) в две группы (основную и контрольную) по 40 человек. Пациенты каждой из групп с момента включения в исследование до его окончания получали Тромбо Асс (ацетилсалициловую кислоту) в дозе 100 мг/сут, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) – эналаприл (10–20 мг/сут), причем его доза определялась гипотензивным эффектом в первые 2 недели приема. Терапия в основной группе дополнялась препаратом Мексикор в дозе 0,3 г/сут в течение 3 месяцев. Продолжительность наблюдения составила 5 месяцев. В качестве группы сравнения в исследовании участвовала группа лиц с АГ (20 человек), отвечающих критериям включения, но не страдающих СД, которые с момента включения в исследование получали только антигипертензивную терапию эналаприлом.

До начала лечения и ежемесячно пациентам проводилось суточное мониторирование АД (АВРМ-02, Meditech). Функциональное состояние эндотелия артериального русла оценивали по степени ЭЗВД с помощью манжеточной пробы по изменению диаметра правой плечевой артерии и скоростных параметров кровотока с использованием ультразвукового сосудистого датчика (Ultramark 9, 7МГц) [23]. Рассчитывали изменения диаметра плечевой артерии (Δd) и скорости кровотока в ней (ΔV) при реактивной гиперемии, а также коэффициент эндотелиальной дисфункции (КЭД), характеризующий способность эндотелия инициировать вазодилатацию, обусловленную чувствительностью плечевой артерии к

напряжению сдвига. Значения КЭД рассчитывали по формуле:

$$\text{КЭД} = [(d_0 - d_2) / d_0] / [(\tau_0 - \tau_2) / \tau_0],$$

где d_0 , d_2 – диаметры артерии, а τ_0 и τ_2 – напряжение сдвига на эндотелии ($\tau = 4\eta Vd$, η – вязкость крови) до и после компрессии при манжеточной пробе.

Продукцию NO определяли по суммарному содержанию в плазме нитритов и нитратов [24, 25] с помощью реакторов Nitralyzer™. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

До начала лечения основная и контрольная группы не имели достоверных различий по всем изучаемым параметрам, однако величина Δd в ответ на манжеточную пробу, значение КЭД, а также содержание NO в крови у больных в этих группах были достоверно ниже, чем в группе сравнения (пациенты с АГ без СД).

Применение ИАПФ у больных изолированной АГ сопровождалось умеренными изменениями параметров манжеточной пробы: увеличением Δd на 61 % к 1-му месяцу, возрастанием КЭД* на 55 % к 3-му месяцу, что обусловлено непосредственным влиянием эналаприла на эндотелий артериального русла [26]. У больных контрольной группы влияние эналаприла на параметры эндотелиальной дисфункции было менее выраженным и проявлялось в более поздние сроки; в частности, величина Δd достоверно возрастала только ко 2-му месяцу терапии на 19 %, а КЭД к 3-му месяцу увеличивался на 36 %. У больных основной группы включение в комплексную терапию Мексикора сопровождалось в отличие от контрольной группы существенным увеличением значения Δd (на 70 %), КЭД (на 65 %). Характер динамики эндотелиальных параметров в основной группе на фоне терапии был аналогичен их изменению в группе сравнения; различия

* Величина КЭД отражает чувствительность эндотелия к напряжению сдвига при манжеточной пробе; чем выше значение КЭД, тем больше чувствительность эндотелия и, соответственно, выше функциональная активность эндотелия.

по указанным параметрам между группами достоверны ($p < 0,05$). Позитивные изменения со стороны параметров функциональной активности эндотелия при сочетанном применении эналаприла и Мексикора сопровождались приростом содержания продуктов деградации NO в крови ко 2-му и 3-му месяцам терапии на 47 и 55 % соответственно, в то время как достоверных изменений уровня NO в контрольной группе и группе сравнения не наблюдалось.

Обращает внимание, что отмена Мексикора сопровождалась некоторым снижением значения КЭД, Δd , NO, однако они не достигали исходного уровня. На рисунке приведены результаты изменения параметров дисфункции сосудистого эндотелия в ответ на проводимую терапию. Примечательно,

что различия в динамике параметров эндотелиальной дисфункции между группами достоверны ($p < 0,05$).

При отмене Мексикора эффект последнего препарата сохранялся в отношении большинства параметров функциональной активности сосудистого эндотелия не менее 2 месяцев (табл. 1).

Начало регулярной антигипертензивной терапии ИАПФ в большинстве случаев приводило к достижению целевого уровня АД (табл. 2). Так, у лиц с изолированной АГ (группа сравнения) существенное снижение систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) происходило в первые 10 дней терапии. В контрольной группе больных (АГ + СД) ощутимое снижение АД наблюдалось позднее – к исходу 1-го месяца терапии. При этом в

контрольной группе увеличение первоначальной дозы эналаприла на 10-е сутки терапии для достижения гипотензивного эффекта проведено в 70 % случаев, а в группе сравнения – в 40 %. Окончательная стабилизация АД на целевом уровне происходила в контрольной группе лишь через 2–3 месяца, а в группе сравнения – фактически через месяц терапии. Аналогичным образом на фоне лечения эналаприлом изменялись в группах величины индекса времени (ИВ) САД и ДАД, что свидетельствует о меньшей чувствительности к терапии больных АГ в сочетании с СД.

При сочетанном приеме эналаприла и Мексикора (основная группа) нормализация АД у большинства пациентов происходила в более ранние сроки. Присоединение к антигипер-

Таблица 1. Содержание в крови нитритов и нитратов (NO), изменения диаметра плечевой артерии (Δd), скорости кровотока (ΔV) и КЭД при манжеточной пробе у больных АГ и СД ($M \pm m$)

Параметры	Группа больных	Срок наблюдения, месяцы					
		до лечения	1 месяц	2 месяца	3 месяца	4 месяца	5 месяцев
Δd , %	Мексикор	4,20 ± 0,21	6,11 ± 0,27 *	7,16 ± 0,31 *	7,28 ± 0,30 *	7,11 ± 0,24 *	6,31 ± 0,28 *
	контрольная	4,13 ± 0,18	4,36 ± 0,21	4,91 ± 0,24 *	5,18 ± 0,23 *	5,31 ± 0,22 *	5,24 ± 0,19 *
	сравнения	6,71 ± 0,31	10,80 ± 0,51 *	11,70 ± 0,56 *	11,20 ± 0,47 *	11,40 ± 0,51 *	11,6 ± 0,6 *
ΔV , %	Мексикор	99,4 ± 4,7	93,6 ± 4,5	91,2 ± 4,8	88,1 ± 4,6 *	89,2 ± 4,5 *	94,7 ± 4,3
	контрольная	104,7 ± 5,7	100,1 ± 5,1	96,4 ± 4,9	94,8 ± 5,6	93,7 ± 5,5	96,4 ± 5,1
	сравнения	80,4 ± 4,1	71,3 ± 4,8	69,4 ± 5,2 *	71,3 ± 4,7 *	72,6 ± 5,0 *	70,8 ± 4,4 *
КЭД усл. ед. × 10 ⁻²	Мексикор	3,8 ± 0,5	5,4 ± 0,7 *	6,3 ± 0,8 *	6,6 ± 0,8 *	5,9 ± 0,7 *	5,2 ± 0,6 *
	контрольная	4,1 ± 0,6	3,6 ± 0,2	5,1 ± 0,8	5,6 ± 0,6 *	5,5 ± 0,4 *	5,2 ± 0,6 *
	сравнения	7,1 ± 0,5	8,0 ± 0,5	9,4 ± 1,4	11,0 ± 1,2 *	10,8 ± 1,6 *	5,4 ± 0,5 *
NO, мкмоль/л	Мексикор	15,2 ± 1,0	19,7 ± 1,4	23,4 ± 1,2 *	23,6 ± 1,4 *	21,4 ± 1,3 *	19,6 ± 1,2 *
	контрольная	16,3 ± 0,9	14,9 ± 0,8	17,7 ± 1,1	18,2 ± 1,1	15,8 ± 1,0	17,4 ± 0,9
	сравнения	25,8 ± 1,4	26,7 ± 1,8	27,1 ± 1,7	26,4 ± 1,8	27,4 ± 1,9	24,1 ± 1,7

* $P < 0,05$ – достоверность различий с исходными данными.

Таблица 2. Динамика параметров суточного профиля АД у больных АГ и СД на фоне лечения эналаприлом и Мексикором ($M \pm m$)

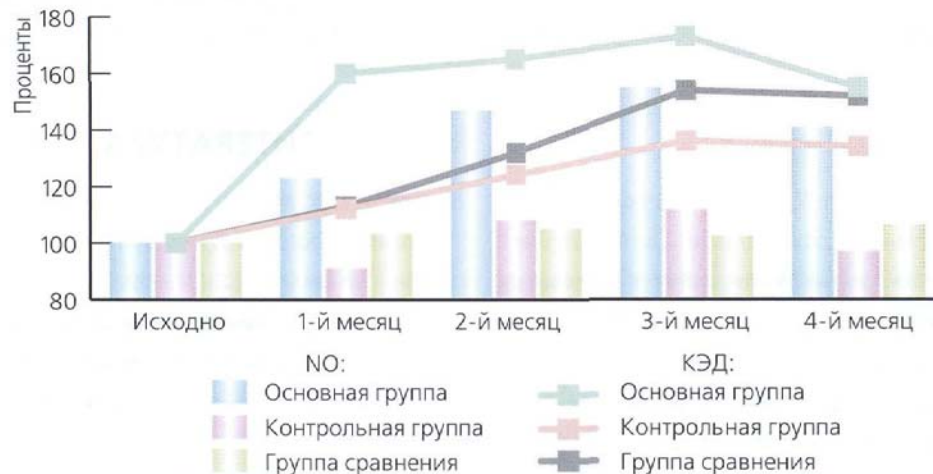
Параметры	Группа больных	Срок наблюдения						
		исходно	10 суток	1 месяц	2 месяца	3 месяца	4 месяца	5 месяцев
САД, мм рт. ст.	Мексикор	174,8 ± 7,2	151,6 ± 6,4 *	145,3 ± 4,1 *	130,8 ± 5,2 *	136,0 ± 3,4 *	129,2 ± 4,2 *	132,4 ± 4,9 *
	контрольная	171,6 ± 6,7	163,7 ± 7,0	152,9 ± 5,2 *	140,8 ± 5,0 *	138,0 ± 4,3 *	142,2 ± 5,6 *	137,4 ± 4,9 *
	сравнения	175,9 ± 10,1	149,3 ± 6,1	141,9 ± 5,7 *	136,1 ± 4,7 *	129,3 ± 2,4 *	131,2 ± 5,2 *	137,4 ± 4,9 *
ДАД, мм рт. ст.	Мексикор	107,9 ± 2,7	99,3 ± 2,3 *	93,2 ± 2,7 *	90,5 ± 3,2 *	88,2 ± 3,0 *	84,2 ± 2,6 *	82,3 ± 2,7 *
	контрольная	105,7 ± 2,8	103,3 ± 3,2	96,4 ± 2,2 *	93,5 ± 2,7 *	90,8 ± 2,4 *	86,2 ± 2,3 *	84,5 ± 2,2 *
	сравнения	106,8 ± 2,4	98,1 ± 2,5 *	92,3 ± 2,4 *	89,4 ± 2,5 *	87,2 ± 2,4 *	82,2 ± 2,2 *	83,7 ± 2,5 *
ИВ САД, %	Мексикор	96,9 ± 4,6	88,7 ± 4,3 *	81,1 ± 3,8 *	54,1 ± 2,2 *	33,5 ± 1,7 *	32,0 ± 1,4 *	24,5 ± 1,1 *
	контрольная	95,7 ± 5,2	91,7 ± 4,7	88,5 ± 3,2 *	67,1 ± 2,1 *	46,5 ± 1,3 *	36,2 ± 1,3 *	30,5 ± 1,2 *
	сравнения	93,9 ± 5,7	83,7 ± 4,5 *	71,1 ± 3,5 *	50,1 ± 2,3 *	36,5 ± 1,5 *	30,4 ± 1,4 *	28,5 ± 1,2 *
ИВ ДАД, %	Мексикор	93,6 ± 4,5	81,4 ± 3,2 *	61,3 ± 3,0 *	45,5 ± 2,3 *	27,6 ± 1,8 *	25,0 ± 2,0 *	29,5 ± 1,1 *
	контрольная	92,0 ± 4,4	88,2 ± 3,7	71,7 ± 3,4 *	61,8 ± 2,4 *	40,6 ± 1,9 *	39,3 ± 1,4 *	36,5 ± 1,4 *
	сравнения	89,6 ± 4,2	78,7 ± 3,2 *	55, ± 2,7 *	35,4 ± 2,4 *	25,7 ± 1,3 *	31,0 ± 1,3 *	30,5 ± 1,2 *

* $P < 0,05$ – достоверность различий с исходными данными.

тензивной терапии Мексикора позволило повысить терапевтическую эффективность эналаприла, что выразилось в ускорении снижения САД и ДАД начиная уже с 10-х суток лечения и более ранней по сравнению с контрольной группой нормализации АД и других параметров суточного профиля (табл. 2). В частности, в основной группе ДАД снизился к 1-му месяцу терапии на 14 %, в контрольной – на 8 %. ИВ САД и ИВ ДАД снизились к 1-му месяцу в основной группе на 16 и 34 % соответственно, а в контрольной – лишь на 9 и 22 %. При этом потребность в увеличении суточной дозы эналаприла на 10-е сутки терапии возникла в основной группе в 45 % случаев. Обращает на себя внимание то, что отмена Мексикора после 3-месячного курса в течение дальнейших 2 месяцев не сопровождалась негативными изменениями суточного профиля АД.

Позитивное влияние Мексикора на гипотензивную эффективность ИАПФ, вероятно, обусловлено улучшением функции сосудистого эндотелия, где ре-

Рис. Изменение значения КЭД и содержание продуктов деградации NO в крови у больных АГ и СД



Примечание. Прием Мексикора в основной группе – 3 месяца.

ализуются антигипертензивные свойства эналаприла.

Таким образом, Мексикор при его применении у больных АГ в сочетании с СД существенно уменьшал проявления эндотелиальной дисфункции, повышал эффективность антигипертензивной терапии с применением ИАПФ. Это, вероятно, обусловлено способностью Мексикора улучшать внутриклеточный энергетический обмен и антиоксидат-

ной активностью препарата [15], позволяющей за счет угнетения свободнорадикальных процессов уменьшать интенсивность деградации молекул NO и снижать степень свободнорадикальной модификации рецепторного аппарата эндотелия и NO-синтазы [6].

Выводы

1. Больные АГ в сочетании с СД имеют более выраженную дисфункцию

сосудистого эндотелия и характеризуются меньшей чувствительностью к антигипертензивной терапии ИАПФ.

2. Включение Мексикора в комплексную терапию АГ у лиц с СД повышает антигипертензивную активность эналаприла, улучшает суточный

профиль АД, уменьшает проявления дисфункции сосудистого эндотелия и увеличивает содержание в крови продуктов деградации NO.

ЛИТЕРАТУРА

- Gokce N, Keaney JF, Hunter LM, et al. Risk stratification for postoperative cardio-vascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study. *Circulation* 2002;105:567–1572.
- Shimokawa H. Endothelial dysfunction in hypertension. *J Atheroscler Thromb* 1998;4(3):118–27.
- Jarvisalo MJ, Raitakari M, Toikka JO, et al. Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Circulation* 2004;109:1750–55.
- Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, et al. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000;101:948–54.
- Harrison DG. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. *J Clin Invest* 1997;100:2153–57.
- Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс. М., 2001.
- Williams SB, Cosco JA, Roddy MA, et al. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:567–74.
- Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1993;88:2510–16.
- De Vriese AS, Verbeuren TJ, Van de Voorde J, et al. Endothelial dysfunction in diabetes. *Br J Pharmacol* 2000;130:963–74.
- Schulz E, Anter E, Keaney JF. Oxidative stress, antioxidants, and endothelial function. *Curr Med Chem* 2004;11:1093–94.
- Schulz E, Keaney JF. Diabetes mellitus and endothelial dysfunction: a central role for oxidative stress. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2003;10:237–44.
- Hink U, Li H, Mollnau H, et al. Mechanisms underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Circ Res* 2001;88:E14–E22.
- Воронина Т.А. Отечественный препарат нового поколения Мексидол® – основные эффекты, механизм действия, применение. М., 2005. 20 с.
- Сернов Л.Н., Смирнов Л.Д., Шапошникова Г.И., Гуранова Н.Н. Клинико-экспериментальное исследование противоишемической и гиполипидемической активности мексикора // Клинические исследования лекарственных средств в России. 2004. № 1. С. 24–28.
- Голиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П. и др. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами // Лечащий врач. 2003. № 4. С. 70–74.
- Полумисков В.Ю., Голиков А.П., Михин В.П. и др. Кардиопротекторы мексикор и эмосипин при лечении ИБС и гипертонического криза // Рязанский медицинский вестник. 2004. № 21 (161). С. 14–18.
- Голиков А.П., Лукьянов М.М., Рябинин В.А. и др. Мексикор в комплексном лечении и профилактике кризов у больных гипертонической болезнью // Клинические исследования лекарственных средств в России. 2003. № 3–4. С. 56–59.
- Хлебодаров Ф.Е., Михин В.П., Мезенцева Н.Л. и др. Влияние сочетанной терапии мексикором и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента на суточный профиль артериального давления и эндотелийзависимую дилатацию плечевой артерии у больных артериальной гипертензией // Медицинский вестник МВД. 2005. Т. 15. № 2. С. 5–8.
- Клебанова Е.М., Балаболкин М.И., Креминская В.М. и др. Липидснижающее и антиоксидантное действие мексикора у больных сахарным диабетом 2 типа // Терапевтический Архив. 2006. № 8. С. 26–29.
- Ефимова Т.Е. Мексикор в комплексном лечении больных сахарным диабетом 2 типа с сосудистыми поражениями нижних конечностей // Поликлиника. 2007. № 2. С. 34–37.
- Nakano S, Fukuda M, Hotta F, et al. Reversed circadian blood pressure rhythm is associated with occurrences of both fatal and nonfatal vascular events in NIDDM subjects. *Diabetes* 1998;47:1501–06.
- Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии: Российские рекомендации (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004. Приложение. 20 с.
- Иванова О.В., Рогозова А.Н., Балахонова Т.В. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертензией // Кардиология. 1998. Т. 38. № 3. С. 37–41.
- Затейщиков Д.А., Минушкина Л.О., Кудряшова О.Ю. и др. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца // Кардиология. 2000. Т. 40. № 2. С. 14–17.
- Drexler H. Nitric oxide and coronary endothelial dysfunction in humans. *Review Cardiovasc Res* 1999;43(3):572–579.
- Prasad A, Husain S. Coronary endothelial dysfunction in humans improves with angiotensin converting enzyme inhibition. *Circulation* 1996;94:1–61.