

УДК 616.12-005.4-008-08:615.22

**И.И. Ермакович,
В.А. Чернышов****ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ВАЗОНАТ В
ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ
СИНДРОМОМ***ГУ “Институт терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины ”
г. Харьков***Ключевые слова:** ишемическая
болезнь сердца,
метаболический синдром,
миокардиальная ишемия,
антиангинальная терапия,
вазонат**Key words:** ischemic heart disease,
metabolic syndrome, myocardial
ischemia, antianginal therapy

Резюме. У дослідженні здійснено визначення додаткових клінічних і антиішемічних ефектів вазонату при ішемічній хворобі серця (ІХС), зокрема стенокардії напруження, що існує на тлі метаболічного синдрому (МС). 46 пацієнтів (30 чоловіків і 16 жінок), середній вік яких відповідно складав $(45,6 \pm 1,8)$ і $(49,3 \pm 2,1)$ року, що страждали на ІХС, стабільну стенокардію напруження II, III функціональних класів і мали ознаки повної чи неповної форми МС, розподілено на дві групи: основну і контрольну. До основної групи залучено 26 (56,5%) пацієнтів (18 чоловіків і 8 жінок), котрим окрім базової терапії, що налічувала нітрати, бета-блокатори, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, дезагреганти і статини, додатково призначено вазонат 1000 мг/добу (у 2 приймання) на термін 12 тижнів. Контрольну групу склали 20 (43,5%) хворих (12 чоловіків і 8 жінок), які отримували тільки перелічені препарати базової терапії. Всім пацієнтам виконано антропометричні вимірювання, визначення частоти серцевих скорочень і артеріального тиску, вміст ліпідів у сироватці крові (загального холестерину, тригліцеридів, α -холестерину) ферментативним методом, концентрації глюкози натще – глюкозооксидазним методом. Для об'єктивізації клінічних і антиішемічних ефектів вазонату застосовано електрокардіографію (ЕКГ), велоергометрію (ВЕМ) і холтеровське моніторування (ХМ) ЕКГ. Як свідчать результати, вазонат у складі комбінованої терапії з гемодинамічними засобами продемонстрував досить високу антиангінальну і антиішемічну дію. Препарат підвищував толерантність до фізичного навантаження, що підтверджувалося зростанням порогової потужності і загального об'єму виконаної роботи при ВЕМ відповідно на 27,6% ($p < 0,01$) та 18,8% ($p < 0,05$). За даними ХМ ЕКГ, включення вазонату до базової терапії сприяло вірогідному зменшенню кількості і тривалості болювих та безболювих епізодів ішемії міокарда, суттєвому скороченню сумарної тривалості міокардіальної ішемії за добу на 53,4% ($p < 0,001$), зменшенню загальної кількості надшлуночкових і шлуночкових екстрасистол відповідно на 37,9% ($p < 0,01$) і 20,6% ($p < 0,05$). Вазонат продемонстрував хороший профіль толерантності, не спричиняв побічних ефектів, таких як гіпотензія чи тахікардія, зумовлених його впливом на гемодинаміку при поєднаному застосуванні з гемодинамічними засобами, не погіршував показники ліпідного та вуглеводного обміну.

Summary. A definition of some additional clinical and antiischemic effects of vasonate in ischemic heart disease (IHD), particularly angina pectoris, which exists on the background of the metabolic syndrome (MS) was done in the present study. 46 patients (pts) (30 males and 16 females) with corresponding average age of $(45,6 \pm 1,8)$ and $(49,3 \pm 2,1)$ years suffering from IHD, particularly angina pectoris of II, III functional classes and objective signs of the full or notfull form of MS were divided into two groups: basic and control. The basic group included 26 (56,5%) pts (18 males and 8 females) who were given 1000 mg of vasonate daily in two intakes for 12 weeks in addition to the basic therapy including nitrates, β -blockers, ACE inhibitors, antiagregates and statins. The control group included 20 (43,5%) pts (12 males and 8 females) receiving basic therapy only. The examination of the pts included anthropometrical measurings, registration of heart rate and arterial blood

pressure, evaluation of blood lipid concentrations (total cholesterol, triglycerides, α - cholesterol) by enzymatic method and fasting glucose concentration - by glucosooxidative method. The clinical and antiischemic effects of vasonate were objectived by electrocardiography (ECG), exercise test and Holter ECG monitoring. Data obtained showed that vasonate combined with hemodynamic agents demonstrated rather high antianginal and antiischemic action. Vasonate increased tolerance to physical load evidenced by an increase in threshold power and total volume of performed work by 27,6% ($p<0,01$) and 18,8% ($p<0,05$) correspondingly. Holter ECG monitoring data testified that inclusion of Vasonate into the basic therapy promoted a reliable decrease in number and duration of painful and painless episodes of myocardial ischemia as well as an essential shortening of its total duration by 53,4% ($p<0,001$). Vasonate also promoted a decrease in total daily number of supraventricle and ventricle extrasystoles by 37,9% ($p<0,01$) and 20,6% ($p<0,05$) correspondingly. Vasonate demonstrated a good profile of tolerance without such adverse effects as hypotension and tachycardia caused by its hemodynamic action in combined application with hemodynamic agents. Vasonate did not aggravate lipid and carbohydrate parameters.

Метаболический синдром (МС), или синдром инсулинорезистентности, - это комплекс обменных нарушений, который может проявляться абдоминальным ожирением, артериальной гипертензией, дислипидемией, ишемической болезнью сердца (ИБС), сахарным диабетом (СД) 2 типа [13]. Соответственно современным представлениям, основой всех проявлений МС является первичная инсулинорезистентность и связанная с ней системная гиперинсулинемия [5]. Известно, что инсулинорезистентность способствует изменению чувствительности миокарда к ишемии и, как следствие, у больных СД 2 типа чаще, чем у лиц без СД, встречается безболевая ишемия миокарда [12].

У больных с МС и СД 2 типа наблюдается снижение метаболизма глюкозы в миокарде, повышение обмена свободных жирных кислот (СЖК), накопление потенциально токсичных промежуточных продуктов их окисления, увеличение потребности миокарда в кислороде [11]. Это в свою очередь определяет необходимость повышения эффективности утилизации кислорода миокардиальной тканью. Ингибирование окисления СЖК и стимуляция окисления глюкозы может способствовать улучшению энергетического обеспечения миокарда без каких-либо изменений показателей гемодинамики [4].

Для контроля симптомов стабильной стенокардии применяются три основных класса лекарственных препаратов: нитраты, бета-адреноблокаторы и антагонисты кальция, оказывающие антиишемическое действие посредством изменения гемодинамических параметров. При этом комбинация нитратов и бета-адреноблокаторов является наиболее распространенной и применяется у 43-50% пациентов [3]. Однако у

части больных даже суммарные эффекты классических антиангинальных препаратов оказываются недостаточными для предупреждения приступов стенокардии, в том числе и после коронарной ангиопластики/стентирования. Больные стенокардией не только не избавляются от ангинозных приступов, но и имеют высокий риск развития коронарных событий.

Другой, альтернативный, путь лечения ишемии миокарда, получивший название цитопротективного или метаболического, - повышение эффективности утилизации кислорода миокардиальной тканью без влияния на показатели гемодинамики.

В лечении стабильной стенокардии метаболические препараты могут применяться как дополнительная или самостоятельная терапия (при непереносимости стандартных антиангинальных препаратов) - уровень доказательности В [8]. Реальные перспективы в лечении больных с МС и СД 2 типа, страдающих ИБС, стабильной стенокардией напряжения, связаны именно с применением цитопротективных средств.

Целью данного исследования было определение дополнительных клинических и антиишемических эффектов вазоната при ИБС, стенокардии напряжения и покоя, что может расширить спектр показаний для применения препарата в кардиологической практике.

Ранее была изучена и доказана биоэквивалентность препаратов вазонат и милдронат [6].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В динамике лечения препаратом вазонат обследовано 46 больных ИБС, стабильной стенокардией II, III функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов [3], 30 мужчин и 16 женщин. Средний

возраст мужчин составлял $45,6 \pm 1,8$ года, женщин – $49,3 \pm 2,1$ года. Стабильная стенокардия II ФК диагностирована у 18 (39,1%) больных, III ФК – у 28 (60,9%) обследованных. Длительность стенокардии напряжения, по данным анамнеза, колебалась от 2 до 14 лет и в среднем составляла $8,6 \pm 2,3$ года. У 12 (26,1%) пациентов перенесен ранее инфаркт миокарда, давностью не менее 1 года. Обследование и лечение больных проходило в отделе популяционных исследований ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины».

Все включенные в исследование пациенты имели признаки МС, наличие которого устанавливали по известным диагностическим критериям Международной диабетической ассоциации (2005) [14]. Среди обследованных гипертонической болезнью II ст. страдали 36 (78,3%) больных; СД 2 типа в стадии компенсации углеводного обмена – 16 (34,8%) пациентов, у 11 (23,9%) обследованных выявлены нарушения толерантности к углеводам. У остальных 10 (21,7%) пациентов не выявлена артериальная гипертензия, и у 19 (41,3%) среди признаков метаболического синдрома отсутствовала гликемия, превышающая 5,6 ммоль/л.

Комплекс обследования больных включал: антропометрические измерения с определением роста, массы тела, окружности талии; измерение артериального давления (АД) по методу М.С. Короткова; определение содержания в крови общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности иммуноферментным методом на автоанализаторе „Numareader” (Германия) с использованием наборов фирмы „Human” (Германия); определение концентрации глюкозы в венозной крови натощак глюкозооксидантным методом [7].

Клинико-инструментальное обследование включало: оценку клинического состояния пациентов; физикальное обследование; инструментальные исследования – электрокардиографию (ЭКГ) покоя, пробу с дозированной физической нагрузкой – велоэргометрию (ВЭМ), при отсутствии противопоказаний, а также холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ.

ЭКГ регистрировали в 12 общепринятых отведениях на электрокардиографе BIOSET 6000 (Германия). ВЭМ проводили по известной методике непрерывной, ступенеобразно нарастающей нагрузки на велоэргометре фирмы SECA (Германия) [1]. При этом анализировали следующие показатели: пороговую мощность нагрузки (Вт), общий объем выполненной работы (кДж), «двойное произведение» (усл. ед.). ХМ ЭКГ проводили

с помощью системы кардиомониторирования „РИТМ” научно-технического общества „БЕТА” (Украина, г. Кировоград) по стандартной методике [10]. Анализировали суммарную продолжительность ишемии (мин/сут); среднее суточное количество и продолжительность эпизодов ишемии (мин) – болевых и безболевых; среднюю амплитуду смещения сегмента ST (мм); суточное количество экстрасистол – наджелудочковых и желудочковых. Практически все больные, кроме ангинозных приступов, имели эпизоды безболевой ишемии миокарда.

В исследование не включали больных со стенокардией напряжения IV ФК, тяжелой артериальной гипертензией, застойной сердечной недостаточностью, тяжелыми нарушениями ритма сердца (фибрилляция предсердий, пароксизмальная тахикардия, частая желудочковая экстрасистолия), нарушениями функции печени и почек.

Все больные, включенные в исследование, были распределены на 2 группы: основную и контрольную. В основную группу вошли 26 (56,5%) пациентов (18 мужчин и 8 женщин), которым дополнительно к базовой терапии (нитраты, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, антиагреганты, статины) назначали вазодилататоры 1000 мг в сутки (в 2 приема) в течение 12 недель. В контрольную группу вошли 20 (43,5%) больных (12 мужчин и 8 женщин), которые получали только вышеперечисленные группы препаратов базовой терапии. Все больные при необходимости принимали нитроглицерин для купирования приступов стенокардии.

В динамике наблюдения пациенты вели дневники, в которых отмечали количество приступов стенокардии за неделю и число принятых таблеток нитроглицерина для купирования приступов стенокардии.

Критериями антиангинальной и антиишемической эффективности проводимой терапии считали: уменьшение количества приступов стенокардии на 20% и более; прирост толерантности к физической нагрузке на 50% и более от исходного уровня; уменьшение общего числа эпизодов смещения сегмента ST на 3 и более за сутки.

Статистическая обработка полученных данных проведена на персональном компьютере с помощью прикладной программы Excel (Statistica). Полученные данные приведены в виде средних арифметических значений и ошибки средней величины ($M \pm m$). Достоверность отличий оценивали по критерию t-Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что гиперинсулинемия при МС приводит к гипертрофии мышечной стенки артерий. Гипертрофированная медиа коронарных артерий сужает устье мелких ветвей и сосудов сердца, отходящих от основного ствола. Это приводит к значительному ухудшению кровоснабжения миокарда даже при отсутствии гемодинамически значимых атеросклеротических изменений (бляшек) в коронарных артериях [9].

Метаболические средства – класс лекарственных препаратов, которые непосредственно модифицируют использование в тканях энергетических субстратов, уменьшая ишемическое повреждение и улучшая работу органов при ишемии. Общим в механизмах действия этих препаратов является способность повышать эффективность утилизации кислорода миокардом [5].

Вазонат, являясь ингибитором γ -бутиробета-ингидроксилазы, снижает содержание карнитина и замедляет перенос активированных СЖК к месту окисления в митохондриях, что приводит к стимуляции гликолиза в зоне ишемии. С одной стороны, этот подход позволяет избежать неблагоприятных последствий при увеличении доз гемодинамических препаратов, прежде всего снижения АД и брадикардии. С другой стороны, метаболически действующие препараты потенциально могут сохранять жизнеспособность миокарда - «спящего», гибернирующего, со сниженной функцией вследствие длительной гипоперфузии.

В нашем исследовании антиангинальный эффект в большей степени был выражен в группе больных, применявших вазонат. Так, дополнительное назначение вазоната способствовало через 12 недель лечения уменьшению числа приступов стенокардии с $16,8 \pm 4,2$ до $7,5 \pm 1,1$ в

неделю (на 55,4%; $p < 0,05$), в том числе в покое с $9,2 \pm 2,3$ до $3,0 \pm 0,5$ (на 66,3%; $p < 0,01$), а также к сокращению потребности в приеме нитроглицерина с $13,3 \pm 3,1$ до $5,6 \pm 0,9$ таблеток в неделю (на 57,9%; $p < 0,05$) среди больных основной группы. В то же время у пациентов контрольной группы, где проводилась только стандартная терапия, динамика указанных показателей была менее выраженной - число приступов стенокардии уменьшилось на 38,6% (из них в покое на 50,1%), прием таблеток нитроглицерина сократился на 42,2%.

Причем достоверных отличий АД (систолического и диастолического), частоты сердечных сокращений при сравнении двух групп обследованных не зарегистрировано ни до, ни после лечения. То есть, применение препарата вазонат в комбинации с антиангинальными средствами разных классов и статинами способствовало дополнительному уменьшению количества приступов стенокардии (как напряжения, так и покоя), потребности в приеме нитроглицерина для их купирования, не приводило к резкому снижению АД вследствие синергизма к стимуляции синтеза окиси азота (NO) при сочетанном применении вазоната с нитратами, ингибиторами АПФ и статинами, а также рефлекторной тахикардии в ответ на вазодилатацию.

Данные ВЭМ у больных основной и контрольной групп в динамике лечения (таблица 1) подтверждают, что назначение препарата вазонат в составе комбинированной терапии способствовало повышению толерантности к физической нагрузке – увеличилась мощность пороговой нагрузки и общий объем выполненной работы. При этом «двойное произведение» на высоте физической нагрузки существенно не изменилось, то есть работа была выполнена без дополнительного напряжения.

Таблица 1.

Показатели велоэргометрии у больных ИБС с МС основной и контрольной групп в динамике лечения ($M \pm m$)

Показатель	Группа больных			
	основная (n = 26)		контрольная (n = 20)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Мощность пороговой нагрузки, Вт	$78,2 \pm 6,1$	$99,8 \pm 7,0^*$	$72,1 \pm 5,0$	$88,6 \pm 6,0^*$
Общий объем выполненной работы, кДж	$39,4 \pm 2,2$	$47,8 \pm 3,4^*$	$37,2 \pm 2,6$	$42,5 \pm 3,1^-$
"Двойное произведение", усл. ед.	$226 \pm 9,0$	$231 \pm 12^-$	$234 \pm 10,0$	$221 \pm 8,2^-$

Примечания: достоверность различия показателей до и после лечения $^- p > 0,05$; $*p < 0,05$.

В контрольной группе тенденция к снижению «двойного произведения» на 5,5% ($p>0,05$) была обусловлена, по-видимому, увеличением доз антиангинальных средств для достижения необходимого эффекта и, соответственно, уменьшением прироста АД при физической нагрузке.

Особенности ХМ ЭКГ в динамике лечения представлены в таблице 2. Под влиянием вазоната значительно снижалась суммарная продолжительность ишемии миокарда, преимущественно за счет уменьшения средней продолжительности и среднего суточного количества как болевой (на 34,3% и 28,9% соответственно), так

и безболевой ишемии миокарда (на 28,6% и 47,7% соответственно). Препарат способствовал достоверному снижению средней амплитуды депрессии сегмента ST (болевой) и средней амплитуды элевации сегмента ST (безболевой). Отмечено также достоверное урежение под влиянием вазоната числа суправентрикулярных (на 37,9%) и желудочковых (на 20,6%) экстрасистол. Такой эффект препарата может быть, прежде всего, обусловлен его достаточным антиишемическим действием, снижением пред- и постнагрузки вследствие уменьшения периферического сосудистого сопротивления.

Таблица 2

Показатели холтеровского мониторирования ЭКГ у больных ИБС с МС основной и контрольной групп в динамике лечения ($M \pm m$)

Показатель	Группа больных			
	основная (n = 26)		контрольная (n = 20)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Суммарная продолжительность ишемии, мин/сут	35,4 ± 4,7	16,5 ± 2,3***	34,9 ± 4,1	25,1 ± 2,8*
Средняя продолжительность эпизодов ишемии, мин				
- безболевая	2,8 ± 0,2	2,0 ± 0,3*	3,1 ± 0,3	2,6 ± 0,4 ⁻
- болевая	3,5 ± 0,5	2,3 ± 0,2*	3,3 ± 0,4	2,4 ± 0,2*
Среднее суточное количество эпизодов ишемии				
- безболевая	8,8 ± 0,8	5,9 ± 0,5***	9,0 ± 0,9	7,0 ± 0,5*
- болевая	4,5 ± 0,4	3,2 ± 0,3*	5,1 ± 0,6	3,6 ± 0,3*
Средняя амплитуда депрессии сегмента ST, мм				
- безболевая	1,6 ± 0,2	1,3 ± 0,2 ⁻	1,8 ± 0,3	1,5 ± 0,5
- болевая	2,0 ± 0,3	1,3 ± 0,2**	2,8 ± 0,2	2,0 ± 0,4*
Средняя амплитуда элевации сегмента ST, мм				
- безболевая	2,7 ± 0,3	2,0 ± 0,1*	2,8 ± 0,3	2,4 ± 0,2 ⁻
- болевая	2,5 ± 0,2	2,1 ± 0,1 ⁻	2,4 ± 0,1	2,2 ± 0,1 ⁻
Суточное кол-во экстрасистол				
- суправентрикулярные	412 ± 32	256 ± 20**	374 ± 35	278 ± 22*
- желудочковые	512 ± 45	403 ± 30*	613 ± 52	536 ± 44 ⁻

Примечания: достоверность различия показателей до и после лечения ⁻ $p>0,05$; * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$

Побочные действия проводимой терапии (расстройство сна, легкое возбуждение) отмечены у 4 (15,4%) больных, были нерезко выраженными и не требовали отмены препарата. Достоверных отличий показателей липидного обмена, глюкозы крови при сравнении основной и контрольной групп (соответственно до и после лечения) не выявлено, то есть вазонат не оказывал существенного влияния на гомеостатические параметры.

Таким образом, вазонат обеспечивает достаточный антиангинальный и антиишемический эффект не только за счет уменьшения числа приступов стенокардии, но также благодаря нивелированию безболевой ишемии миокарда, что может свидетельствовать об отсутствии синдрома «обкрадывания» на фоне применения препарата у больных стенокардией. Препарат можно комбинировать с другими антиангинальными средствами. Нельзя исключить, что вазонат способ-

ствует усилению эффектов классических антиангинальных препаратов (нитратов, бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция) у больных стенокардией в отношении их антиишемического действия благодаря влиянию на различные патофизиологические механизмы формирования ишемии. Необходимо дальнейшее изучение клинических и гуморальных эффектов вазоната, что позволит разработать наиболее эффективные схемы медикаментозной коррекции выявленных нарушений у больных с МС, а также обосновать применение препарата в комбинации с другими антиангинальными средствами у больных стенокардией, в том числе рефрактерной, к лечению. Известно, что эффективность комбинированной терапии, включающей в себя препараты гемодинамического и цитопротективного действия, может быть сопоставима с эффективностью реваскуляризации миокарда, хотя и уступает последней [2].

ВЫВОДЫ

1. Выявлено достаточно высокое антиангинальное и антиишемическое действие вазоната у больных ИБС с МС при применении его в дозе 1000 мг/сут (в 2 приема) в течение 12 недель в составе комбинированной терапии с гемодинамическими средствами.

2. Препарат способствует повышению толерантности к физической нагрузке: по данным ВЭМ, под влиянием вазоната пороговая мощность и общий объем выполненной работы достоверно увеличиваются на 27,6% ($p < 0,01$) и 18,8% ($p < 0,05$) соответственно.

3. Дополнительное назначение вазоната к стандартной противоишемической терапии способствует достоверному уменьшению количества и продолжительности болевых и безболевых эпизодов миокардиальной ишемии, а также значительному снижению суммарной продолжительности ишемии миокарда - на 53,4% ($p < 0,001$), частоты суправентрикулярных - на 37,9% ($p < 0,01$) и желудочковых - на 20,6% ($p < 0,05$) экстрасистол по данным ХМ ЭКГ, что может существенно снижать риск развития возможных осложнений.

4. Вазонат обладает хорошим профилем переносимости, не оказывает существенных побочных эффектов, связанных с его воздействием на гемодинамику и обусловленных синергизмом к стимуляции синтеза NO при сочетанном применении с нитратами, ингибиторами АПФ, статинами (тахикардия, снижение артериального давления). Вазонат не ухудшает показатели липидного и углеводного обмена у пациентов с метаболическим синдромом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 296с.
2. Гордеев И.Г., Люсов В.А., Бекчий Е.А. и др. // Российский кардиологический журнал. – 2006. – №1 (57). – С.33-39.
3. Денисюк В.И., Серкова В.К., Малая Л.Т. Стенокардия: достижения проблемы, перспективы. – Винница; Харьков: ДП «Державна картографічна фабрика», 2002. – 512с.
4. Ефективність триметазидину при ішемічній хворобі серця / Никула Т.Д., Мойсеєнко В.О., Хомазюк В.А. та ін. // Здоров'я України. – 2007. – №15-16(172-173). – С.68.
5. Ена Л.М., Христофорова А.М., Кондратюк В.Е. Артериальная гипертензия и сопутствующая сосудистая патология: роль метаболической терапии // Здоров'я України. – 2007. – №21 (178). – С.75-77.
6. Зупанец І.А., Безуглая Н.П., Подпрудников Ю.В. Изучение биоэквивалентности препаратов Вазонат и Милдронат: основа доказательной медицины и фармации // Ліки України. – 2009. – №5. – С.72-75.
7. Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф., Меньшиков В.В. Биохимические исследования в клинике. – Элиста: Джангар, 1999. – 250с.
8. Нетяженко В.З., Ташук В.К. Лікування стабільної стенокардії згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів. Зміни та сучасні положення // Новості медицини і фармації. – 2007. – №11(217). – С.14-17.
9. Рунихин А.Ю. Синдром гипергликемии в практике кардиолога // Кардиология. – 2005. – №10. – С.85-90.
10. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Мониторирование ЭКГ с анализом variability ритма сердца. – М.: Медпрактика, 2005. – 222с.
11. Стронгин Л.Г., Корнева К.Г., Панова Е.И. Нарушения ритма сердца и метаболический контроль у больных сахарным диабетом 2 типа // Кардиология. – 2005. – №11. – С.46-49.
12. Терещенко С.Н., Голубев А.В. Клинические аспекты поражения сердца при сахарном диабете (диабетическая болезнь сердца) // Кардиология. – 2003. – №11. – С.106-110.
13. Целуйко В.И., Чернышов В.А., Малая Л.Т. Метаболический синдром Х.-Х.: Гриф, 2002. – 250с.
14. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. The metabolic syndrome – a new worldwide definition // Lancet. – 2005. – Vol.366. – P.1059-1062.