

Влияние пробукола и ципрофибрата на перекисное окисление липидов, реологические свойства крови и течение стенокардии

А.Н. Закирова, А.В. Перевалов, Н.Э. Закирова

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

Probucol and ciprofibrate effects on lipid peroxidation, blood rheology, and angina pectoris clinical course.

A.N. Zakirova, A.V. Perevalov, N.E. Zakirova

Bashkir State Medical Institute. Ufa, Russia.

Цель. Изучить гиполипидемические и антиоксидантные эффекты пробукола и ципрофибрата, их влияние на реологические свойства крови и течение стенокардии при раздельном и комбинированном применении в комплексной терапии ишемической болезни сердца (ИБС).

Материал и методы. В исследование включены 112 больных ИБС, из них 39 принимали пробукол, 37 — ципрофибрат, у 36 использовали комбинированную терапию пробуколом и ципрофибратом. В течение 1 месяца до приема препаратов больные получали плацебо. Длительность лечения этими препаратами — 3 месяца. В работе использованы клинико-инструментальные (оценка частоты приступов стенокардии, велоэргометрия) и биохимические (определение уровня липидов, продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), антиоксидантных ферментов, изучение агрегации эритроцитов и тромбоцитов, фибриногена и антитромбина III) методы исследования.

Результаты. Установлено, что на фоне базисной антиангинальной терапии применение пробукола у больных ИБС существенно снижает уровень продуктов ПОЛ, активирует глутатионпероксидазу и супероксиддисмутазу, подавляет агрегацию эритроцитов и тромбоцитов. Ципрофибрат благоприятно влияет на липидный спектр крови, уменьшает степень ПОЛ, снижает уровень фибриногена и повышает концентрацию антитромбина III. При комбинированной терапии пробуколом и ципрофибратом достигнуты более существенные, чем при раздельном применении, гиполипидемические, антиоксидантные, гемореологические и клинические результаты.

Заключение. Пробукол и ципрофибрат могут быть использованы раздельно и в комбинации в комплексной терапии ИБС как препараты, оказывающие не только гиполипидемическое действие, но и существенно влияющие на процессы ПОЛ, реологические свойства крови и клинические проявления стенокардии.

Ключевые слова: пробукол, ципрофибрат, перекисное окисление липидов, реологические свойства крови, стенокардия.

Aim. To investigate hypolipidemic and antioxidant effects of probucol and ciprofibrate, their influence of blood rheology and clinical course of angina pectoris, during monotherapy and combined therapy, as a part of coronary heart disease (CHD) complex management.

Material and methods. The study included 112 CHD patients, who were administered probucol (n=39), ciprofibrate (n=37), or their combination (n=36) for 3 months. Before the treatment, all participants were administered placebo for one month. The authors used clinical, instrumental (angina episodes frequency assessment, veloergometry), and biochemical methods (measuring levels of lipid fractions, lipid peroxidation (LP) products, antioxidant enzymes, fibrinogen and antithrombin III, as well as red blood cell and platelet aggregation).

Results. Combined with standard antianginal therapy in CHD patients, probucol substantially decreased LP product levels, activated glutathione peroxidase and superoxide dismutase, inhibited red blood cell and platelet aggregation. Ciprofibrate improved lipid profile, decreased fibrinogen level, and increased antithrombin III level. Combined therapy by probucol and ciprofibrate demonstrated greater hypolipidemic, antioxidant, hemorheological, and clinical effects than monotherapy.

© Коллектив авторов, 2005

Тел.: (3472) 55-64-53

факс (3472) 23-60-94

e-mail: anna@anrb.ru

Conclusion. Probucol and ciprofibrate can be used as monotherapy and in combination for CHD complex management, as medications that have not only hipolipidemic action , but also antioxidant, hemorheological and antianginal effects.

Key words: Probukol, ciprofibrate, lipid peroxidation, blood rheology, angina pectoris.

Введение

Широкое распространение ишемической болезни сердца (ИБС) среди населения, многообразие ее клинических проявлений, возможность развития тяжелых осложнений и смертельных исходов диктуют необходимость изучения вопросов, связанных с ее патогенезом, диагностикой и лечением [1-4]. Ведущая роль в развитии ИБС принадлежит гиперлипидемии (ГЛП) [5], изменениям в системе тромбоцитарно-сосудистого и плазменно-коагуляционного гемостаза, а также активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), регуляцию которых осуществляет система антиоксидантной защиты с участием антиоксидантных ферментов [6-11].

Важным аспектом изучения ИБС являются поиск и разработка подходов к лечению больных с использованием средств, влияющих на различные механизмы развития заболевания. Статины рассматриваются как наиболее эффективные гиполипидемические препараты, улучшающие прогноз и течение ИБС [2,3]. Однако определенное место в зависимости от особен-

ностей метаболических нарушений занимают фибраты [12,13] и пробуккол, обладающий антиоксидантной активностью [7,14,15].

Согласно литературным данным пробуккол снижает содержание атерогенных липидов, одновременно уменьшая содержание холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) [14]. Ципрофибрат, являясь фибратом третьего поколения, не только значительно снижает уровни общего ХС (ОХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и триглицеридов (ТГ), но и повышает концентрацию ХС ЛВП [12,13]. В связи с разнонаправленным действием препаратов на ХС ЛВП интересным представляется сочетанное использование пробуккола и фибратов, однако в литературе имеются лишь единичные сведения о применении подобной комбинации при ИБС [16].

Целью исследования явилось изучение гиполипидемических и антиоксидантных эффектов пробуккола и ципрофибрата, их влияния на реологические свойства крови и течение стенокардии при раздельном и комбинированном применении в комплексной терапии ИБС.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ИБС

Показатели	Пробуккол	Ципрофибрат	Комбинированная терапия
Количество больных (n)	39	37	36
Средний возраст, годы	54,8±1,30	56,5±1,71	54,5±1,99
Стенокардия ФК I-II	17 (43,6)	16 (43,2)	16 (44,4)
Стенокардия ФК II-III	22 (56,4%)	20 (54,1%)	20 (55,5%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	28 (71,8%)	26 (70,3%)	25 (69,4%)
АГ	20 (51,3%)	18 (48,6%)	18 (50%)
Курение	22 (56,4%)	20 (54,1%)	20 (55,5%)
Индекс Кетле, кг/м ²	25,8±1,13	26,1±1,52	26,9±1,24
Частота ангинозных приступов за неделю	19,1±1,02	18,4±1,12	20,4±1,33
Мощность пороговой нагрузки, кгм/мин	316,7±23,17	315,3±25,14	320,2±25,23
ОХС, ммоль/л	6,8±0,16	6,8±0,14	7,01±0,16
Терапия: аспирин	39 (100%)	37 (100%)	36 (100%)
Бета-блокаторы	30 (76,9%)	29 (78,4%)	28 (77,8%)
Антагонисты кальция	8 (20,5%)	8 (21,6%)	7 (19,4%)
Нитраты	20 (51,3%)	19 (51,4%)	18 (50%)

Примечание: достоверность различий между группами p>0,05

Материал и методы

В исследование включены 112 больных ИБС, мужчин в возрасте 40-60 лет (средний возраст $55,3 \pm 0,82$), из них 54 со стенокардией I–II функциональных классов (ФК) и 58 — со стенокардией III-IV ФК согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов. Для верификации диагноза ИБС и изучения толерантности к физической нагрузке (ТФН) проведена велоэргометрия (ВЭМ) с оценкой мощности пороговой нагрузки и объема выполненной работы [2]. Больные с заболеваниями печени, почек, легких, крови, эндокринной патологией, застойной сердечной недостаточностью (СН) и артериальной гипертензией (АГ) III степени в исследование не включались.

В течение 3 месяцев до исследования больные не пользовались гиполипидемическими препаратами и за 1 месяц до их назначения находились на гиполипидемической диете. В течение 1 месяца до начала приема препаратов больные получали плацебо. Затем больные были рандомизированы случайным методом на 3 группы, которые были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести стенокардии, факторам риска (ФР) ИБС, по частоте назначения антиагрегантов и антиангинальных препаратов (таблица 1). Пробукол в дозе 250 мг 2 раза в сутки принимали 39, ципрофибрат в дозе 100 мг 1 раз в сутки — 37 больных, комбинированная терапия пробуколом и ципрофибратом в тех же дозах была использована у 36 больных ИБС. Длительность лечения гиполипидемическими препаратами составила 3 месяца. В базисную терапию вошли антиагреганты, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция и нитраты. Терапия антиагрегантами и антиангинальными препаратами не менялась в течение всего периода лечения. Оценивали переносимость и побочные эффекты препаратов, критериями которых служили клиническое состояние больного и динамика печеночных ферментов.

Для характеристики системы ПОЛ и антиоксидантной защиты анализировали концентрацию первичных и вторичных его продуктов в эритроцитах, исследовали активность глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы, с помощью методов описанных ранее [6,7]. Концентрации ОХС, ТГ и ХС ЛВП определяли энзиматическим методом, уровень ХС ЛНП рассчитывали по формуле Friedwald W. Для оценки реологических свойств крови изучали индуцированную агрегацию эритроцитов и тромбоцитов [10],

содержание фибриногена и антитромбина III [11].

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием компьютерных программ Excel 7. Количественные переменные представлены в виде среднего (Mean) $\pm$ стандартное отклонение. Для сравнения качественных переменных использовали модель дисперсионного анализа, критерий Ньюмана-Кейлса. Для сравнения качественных данных применялся критерий χ^2 . Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Исходно показатели липидов, ПОЛ и антиоксидантных ферментов, реологических свойств крови были сопоставимы и достоверно не различались в группах больных ИБС независимо от вида гиполипидемической терапии ($p > 0,05$) (таблицы 2,3,4).

Длительный прием пробукола способствовал достоверному снижению уровня ОХС на 17,1%, ХС ЛНП на 12,2% и ТГ на 17%; выявлена тенденция к уменьшению концентрации ХС ЛВП — 11,4% ($p > 0,05$); у больных ИБС (рисунок 1). Содержание первичных продуктов ПОЛ при лечении пробуколом снизилось в 1,8 раза, а концентрация вторичных продуктов уменьшилась в 2 раза ($p < 0,05$) (таблица 2). При использовании пробукола на фоне ингибирования ПОЛ существенно повысилась активность глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы. Агрегация эритроцитов и тромбоцитов под влиянием пробукола достоверно снизилась, однако препарат не действовал на параметры плазменно-коагуляционного гемостаза у больных ИБС. Таким образом, длительный прием пробукола существенно снижает уровни первичных и вторичных продуктов ПОЛ в эритроцитах, активирует ферментные звенья антиоксидантной системы и способствует коррекции

Таблица 2

Влияние пробукола на показатели ПОЛ, активность антиоксидантных ферментов и реологические свойства крови у больных ИБС ($M \pm m$)

Показатели крови	Исходно (n=39)	Плацебо (n=39)	Пробукол (n=39)
Первичные продукты ПОЛ, АД 232/мл эритроцитов	$5,1 \pm 0,67$	$5,0 \pm 0,72$	$2,7 \pm 0,55^a$
Вторичные продукты ПОЛ, ед.флуор/мл эритроцитов	$10,8 \pm 1,73$	$10,4 \pm 1,28$	$5,3 \pm 1,35^a$
Глутатионпероксидаза, ед.акт./мл	$2,9 \pm 0,09$	$3,0 \pm 0,10$	$3,8 \pm 0,11^a$
Супероксиддисмутаза, ед.акт./мл	$213 \pm 8,11$	$214 \pm 9,60$	$238 \pm 8,51^a$
Индукцированная агрегация эритроцитов, ед.опт.пл.	$2,3 \pm 0,11$	$2,25 \pm 0,15$	$1,6 \pm 0,12^a$
Индукцированная агрегация тромбоцитов, %	$38,8 \pm 1,80$	$37,5 \pm 2,41$	$27,3 \pm 2,70^a$
Фибриноген, г/л	$4,2 \pm 0,48$	$4,1 \pm 0,56$	$3,9 \pm 0,41$
Антитромбин III	$70,4 \pm 3,40$	$71,2 \pm 2,91$	$73,3 \pm 3,72$

Примечание: а — достоверность различий с исходными данными при $p < 0,05$.

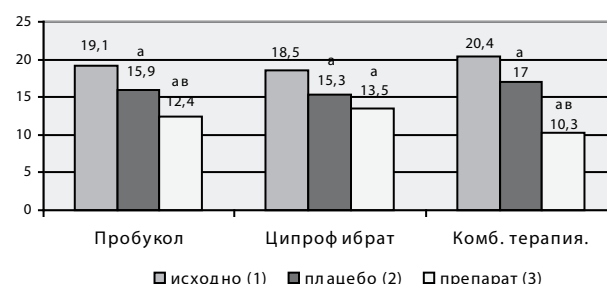


Рис. 1 Влияние пробуккола и ципрофибрат в моно- и комбинированной терапии на уровень липидов у больных ИБС.

реологических нарушений у больных ИБС.

На фоне антиангинальной терапии при использовании как пробуккола, так и плацебо у больных ИБС отмечено достоверное урежение приступов стенокардии за неделю, однако эти изменения были более значимыми у больных, получавших пробуккол (рисунок 2). Применение препарата одновременно способствовало повышению мощности пороговой нагрузки по результатам ВЭМ — $316,7 \pm 23,17$ vs $376,9 \pm 19,95$ кгм/мин ($p < 0,05$).

При длительном приеме ципрофибрат достоверно снизился уровень ОХС на 20%, ХС ЛНП на 17%, ТГ на 26,5% и повысилась концентрация ХС ЛВП на 15,8% по сравнению с исходными данными (рисунок 1). Применение ципрофибрат способствовало уменьшению на 18,4% содержания первичных продуктов ПОЛ ($p < 0,05$), однако уровни вторичных его продуктов и активности антиоксидантных ферментов



Примечание: а – достоверность различий между 1 и 2; 1 и 3; в – 2 и 3; $p < 0,05$.

Рис. 2 Влияние пробуккола и ципрофибрат в моно- и комбинированной терапии на частоту приступов стенокардии у больных ИБС.

значимо не изменились (таблица 3).

Длительный прием ципрофибрат способствовал достоверному снижению фибриногена на 28% ($p < 0,01$) и повышению активности естественного антикоагулянта плазмы — антитромбина III на 14% ($p < 0,05$), но не оказывал влияния на функциональные свойства эритроцитов и тромбоцитов.

Таким образом, ципрофибрат при длительной терапии ИБС не только обладает гиполипидемическим и антиоксидантным эффектами, но и способствует уменьшению состояния гиперкоагуляции, снижая уровень фибриногена и изменяя показатели антитромбина III.

Использование на фоне антиангинальной терапии ципрофибрат способствовало достоверному снижению частоты ангинозных приступов, однако его клинические эффекты были сопоставимы с действием плацебо (рисунок 2). Назначение ципрофибрат

Таблица 3

Влияние ципрофибрат на показатели ПОЛ и антиоксидантных ферментов, плазменно-коагуляционного гемостаза у больных ИБС ($M \pm m$).

Показатели крови	Исходно (n=37)	Плацебо (n=37)	Ципрофибрат (n=37)
Первичные продукты ПОЛ, Δ Д 232/мл эритроцитов	$4,9 \pm 0,32$	$4,8 \pm 0,41$	$4,0 \pm 0,27^a$
Вторичные продукты ПОЛ, ед. флуор./мл эритроцитов	$10,6 \pm 1,61$	$10,1 \pm 1,35$	$9,0 \pm 1,38$
Глутатионпероксидаза, ед. акт/ мл	$3,0 \pm 0,12$	$3,1 \pm 0,09$	$3,3 \pm 0,15$
Супероксиддисмутаза, ед. акт/мл	$212 \pm 8,50$	$213 \pm 9,21$	$215 \pm 8,11$
Фибриноген, г/л	$4,3 \pm 0,39$	$4,2 \pm 0,45$	$3,1 \pm 0,38^a$
Антитромбин III, %	$71,2 \pm 2,91$	$70,6 \pm 3,11$	$81,0 \pm 2,80^a$
Индукцированная агрегация эритроцитов, ед. опт. пл.	$2,4 \pm 0,17$	$2,35 \pm 0,15$	$2,25 \pm 0,19$
Индукцированная агрегация тромбоцитов, %	$38,2 \pm 1,91$	$37,8 \pm 2,50$	$36,4 \pm 2,91$

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

Таблица 4

Влияние комбинированной терапии пробуколом и ципрофибратом на уровень продуктов ПОЛ, активность антиоксидантных ферментов и реологические свойства крови у больных ИБС ($M \pm m$).

Показатели крови	Исходно (n=36)	Плацебо (n=36)	Комбинированная терапия (n=36)
Первичные продукты ПОЛ, $\Delta D 232/\text{мл}$ эритроцитов	$5,0 \pm 0,54$	$4,8 \pm 0,63$	$2,1 \pm 0,65^a$
Вторичные продукты ПОЛ, ед. флуор./мл эритроцитов	$11,0 \pm 1,62$	$10,5 \pm 1,54$	$5,0 \pm 1,49^a$
Глутатионпероксидаза, ед. акт./мл	$2,8 \pm 0,08$	$2,9 \pm 0,12$	$3,9 \pm 0,13^a$
Супероксиддисмутаза, ед. акт./мл	$212 \pm 9,21$	$215 \pm 10,40$	$244 \pm 9,81^a$
Индукцированная агрегация эритроцитов, ед. опт. пл.	$2,5 \pm 0,15$	$2,4 \pm 0,24$	$1,5 \pm 0,29^a$
Индукцированная агрегация тромбоцитов, %	$39,5 \pm 2,01$	$38,4 \pm 2,70$	$25,2 \pm 3,12^a$
Фибриноген, г/л	$4,4 \pm 0,41$	$4,2 \pm 0,47$	$3,0 \pm 0,39^a$
Антитромбин III, %	$70,8 \pm 3,21$	$71,9 \pm 3,92$	$82,1 \pm 3,25^a$

Примечание: а — достоверность различий с исходными данными при $p < 0,05$.

($315,3 \pm 25,14$ vs $345,4 \pm 21,72$ кгм/мин) также как и плацебо ($325,3 \pm 28,05$ vs $339,2 \pm 27,33$ кгм/мин) не оказывало существенного эффекта на параметры мощности пороговой нагрузки по данным ВЭМ у больных ИБС ($p > 0,05$).

При комбинированной терапии достигнуто существенное снижение содержания ОХС на 29%, ХС ЛНП на 26% и ТГ на 29%, повышение ХС ЛВП на 8,1% (рисунок 1). Комбинированная терапия обеспечивала выраженные антиоксидантные эффекты, реализующиеся в максимальном подавлении интенсивности ПОЛ с уменьшением уровня первичных и вторичных продуктов ПОЛ в эритроцитах больных ИБС (таблица 4). Сочетанное лечение пробуколом и ципрофибратом способствовало существенному повышению активности глутатионпероксидазы на 39% и супероксиддисмутазы на 15% по сравнению с исходными данными. При длительном лечении пробуколом в комбинации с ципрофибратом достигнуто значимое снижение степени индуцированной агрегации эритроцитов на 40% и тромбоцитов на 36%, снижение уровня фибриногена на 32% и повышение антитромбина III на 16% по сравнению с исходными данными.

Следует отметить, что применение комбинированной терапии на фоне антиангинальных средств способствовало достоверному уменьшению частоты приступов стенокардии у больных ИБС по сравнению с исходными в 1,9 раза и при плацебо (39,4%) (рисунок 2). На фоне комбинированной терапии увеличилась ТФН: выросли мощность пороговой нагрузки — $389,7 \pm 18,56$ vs $320,2 \pm 25,22$ кгм/мин ($p < 0,05$), и объем выполненной работы —

$1752,5 \pm 113,11$ vs $1421,6 \pm 117,5$ кгм/мин ($p < 0,05$).

Переносимость препаратов при комбинированном лечении была хорошей. У 2 больных имели место умеренные боли в эпигастриальной области, у 1 — головокружение. Эти симптомы прошли самостоятельно без прекращения лечения. Комбинированная терапия пробуколом и ципрофибратом значимо не повышала активность печеночных ферментов: аспаратаминотрансферазы — $7,8 \pm 1,22$ vs $8,2 \pm 0,93$ ед/л ($p > 0,05$), аланинаминотрансферазы — $8,4 \pm 1,14$ vs $8,9 \pm 1,22$ ед/л ($p > 0,05$) и не требовала отмены препаратов.

Обсуждение и заключение

Результаты исследования свидетельствуют, что пробукол при длительном приеме обладает умеренным гиполипидемическим действием, выраженными антиоксидантными и дезагрегационными эффектами. В то же время необходимо отметить негативные стороны препарата: пробукол, уменьшая концентрации атерогенных липидов, снижал содержание ХС ЛВП, не оказывал влияния на состояние плазменно-коагуляционного гемостаза у больных ИБС.

Антиоксидантные свойства препарата, очевидно, обусловлены его способностью встраиваться в окисленные ЛНП, ингибируя их окислительную модификацию [15]. Также они могут реализоваться опосредованно через активацию антиоксидантных ферментов [7]. В основе снижения ХС ЛВП, вероятно, также лежит антиоксидантное действие препарата: пробукол принимает на себя функции перехватчика липидных радикалов, освобождая от этого другие антиоксиданты, такие как ХС ЛВП.

Ципрофибрат существенно снижал уровень атерогенных и повышал концентрацию антиатерогенных липидов, оказывал благоприятное воздействие на показатели фибринолиза и антикоагулянтной системы. Одновременно препарат обладал умеренной антиоксидантной активностью, не влияя на антиоксидантные ферменты и не изменяя агрегацию эритроцитов и тромбоцитов у больных ИБС.

Комбинированная терапия пробуколом и ципрофибратом потенцирует гиполипидемические эффекты препаратов и существенно снижает присутствие атерогенных липидов, способствует повышению концентрации ХС ЛВП, таким образом нивелируя негативные свойства пробукола. Комбинированная терапия достаточно эффективна и по гиполипидемической значимости приближается к действию статинов. Другим преимуществом комбинированной терапии являются ее выраженные антиоксидантные эффекты с торможением интенсивности процессов ПОЛ и активацией ферментных систем антиоксидантной защиты. Установлено ее позитивное влияние на гемостазиологические эффекты. Продолжительная комбиниро-

ванная терапия существенно меняет функциональную активность клеток крови, ингибируя их агрегацию, и таким образом предупреждает возникновение эритроцитарных и тромбоцитарных агрегатов, уменьшает гиперкоагуляцию крови и может предотвращать тромбообразование у больных ИБС. Представляет интерес и то, что на фоне антиангинальной терапии моно- и комбинированное лечение пробуколом и ципрофибратом у больных ИБС благоприятно влияет на клинические проявления стенокардии. Возможно, кардиопротективное действие пробукола и ципрофибрата обусловлено их гиполипидемическими, антиоксидантными и гемореологическими свойствами, которые реализуются при длительной терапии ИБС. Результаты исследования служат обоснованием для возможности использования пробукола и ципрофибрата в комплексной терапии ИБС в качестве препаратов, оказывающих не только гиполипидемическое действие, но и существенно влияющих на процессы ПОЛ, реологические свойства крови и течение стенокардии.

Литература

1. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., Шальнова С.А., Деев А.Д. Значение сердечно-сосудистых и неинфекционных заболеваний для здоровья населения России. Профил заб укреп здор 2002; 2: 3-7.
2. Аронов Д.М. Первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний — интерполяция на Россию. Сердце 2002; 3(3): 109-12.
3. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Стабильная ишемическая болезнь сердца: стратегия и тактика лечения. Москва 2003; 243 с.
4. Hearse DJ. Metabolic Approaches to Ischaemic Heart Disease and Management. Science Press 1998; 1-72.
5. Перова Н.В. Место диагностики атерогенных дислипидотемий в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Сердце 2002; 3(3): 126-7.
6. Закирова А.Н. Корреляционные связи перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и микрореологических нарушений в развитии ишемической болезни сердца. Тер архив 1996; 9: 37-40.
7. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободно-радикальные процессы в норме и при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Москва 2000; 66с.
8. Ambrosio G, Tritto J. How important is oxidative stress in ischemia, reperfusion and heart failure? Dial Cardiovasc Med 1998; 3: 25-31.
9. Ferrari R, Agnoletti L, Comini L, et al. Oxidative stress during myocardial ischemia. Cardiovasc res 1998; 3(28): 295-302.
10. Люсов В.А., Нечипоренко С.Е. Современные тенденции в антитромбоцитарной терапии. РКЖ 1999; 4: 5-11.
11. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии. Москва «Спорт и культура» 1999; 464 с.
12. Сусеков А.В., Кухарчук В.В. Дериваты фиброевой кислоты. Кардиология 2001; 7: 60-6.
13. Charman MJ, Bruckert E. The atherogenic role of triglycerides and small? Dense low density Lipoproteins: unpaict of ciprofibrate. Ther Atheroscler 1996; 124: 921-8.
14. Лупанов В.П. Влияние антиоксиданта пробукола на частоту стенозов после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики. РКЖ 1998; 3: 47-55.
15. Lee YJ, Daida H, Vokoi H. Effectiveness of probucol in preventing restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. J Heart S 1996; 37: 327-32.
16. Нуралиев Э.Ю., Лупанов В.П., Творогова и др. Сравнительная оценка моно- и комбинированной терапии пробуколом и гемфибрилом у больных ишемической болезнью сердца с гиперлипидотемией. Кардиология 1997; 9: 10-4.

Поступила 30/09-2003