



КАРДИОЦИТОПРОТЕКТОР МЕКСИКОР

*новое направление в лечении
ишемической болезни сердца
и артериальной гипертонии*
под редакцией проф. В.П. Михина

 **ЭкоФармИнвест**

(495) 612 46 30
www.mexicor.ru

Результаты клинических и экспериментальных исследований, приведенные в настоящем издании, были получены в следующих организациях:

НИИ Скорой помощи им. Н.В.Склифосовского (г. Москва)
Главный военный клинический госпиталь им Н.Н.Бурденко (г. Москва)
Научно-практический центр интервенционной кардиоангиологии (г. Москва)
Медицинский центр управления делами президента РФ (г. Москва)
Военно-медицинская академия (г. Санкт-Петербург)
Научно-исследовательский институт кардиологии им. В. А. Алмазова (г. Санкт-Петербург)
Курский государственный медицинский университет
Мордовский государственный университет (г. Саранск)
Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ (г. Старая Купавна)
Институт биохимической физики РАН им. Н.М.Эмануэля (г. Москва)

ПРЕДИСЛОВИЕ

Лечение и вторичная профилактика ишемической болезни сердца и в XXI веке остается одной из самых актуальных задач современной кардиологии в связи с большой распространенностью, высокой инвалидизацией и смертностью от этого заболевания. Несмотря на очевидные успехи в лечении ИБС, связанные с широким распространением ангиопластики, внедрением высокоэффективных холестеринснижающих препаратов, фибринолитиков, появлением перспективных методов неоангиогенеза, традиционная антиангинальная терапия коронарного атеросклероза по-прежнему остается основополагающей в арсенале кардиологов. Несмотря на совершенствование фармакодинамических и фармакокинетических свойств используемых в настоящее время антиангинальных препаратов (нитраты, антагонисты кальция, селективные бета-адреноблокаторы), перспективы существенного прорыва в лечении ИБС посредством вышеуказанных гемодинамически активных препаратов остаются весьма призрачными, так как появление принципиально новых по механизму действия антиангинальных средств представляется делом будущего. Возможности совершенствования существующих на сегодняшний день фармакологических групп гемодинамически активных антиангинальных средств практически исчерпаны.

1. Метаболизм миокарда в норме и условиях ишемии

В основе ишемической болезни сердца лежит нарушение коронарного кровообращения, в результате которого снижается оксигенация миокарда, что приводит к угнетению окислительно-восстановительных процессов в кардиомиоцитах и нарушению функции миокарда, целостности его клеточных структур. При ишемии миокарда развивается динамический дисбаланс между потребностью миокарда в кислороде и его реальным обеспечением. Несоответствие энергопотребности клетки с возможностями ее внутриклеточной энергопродукции приводит к развитию гипоксии миокарда, сопровождающейся двумя кардинальными патологическими нарушениями внутриклеточного метаболизма: снижением продукции основного энергетического субстрата - молекул АТФ, и активацией процессов свободнорадикального окисления, ведущих к угнетению функциональной активности кардиомиоцитов и непосредственной гибели клеток.

Активация свободнорадикальных процессов при атеросклерозе обусловлена снижением активности естественных антиоксидантных ферментов и дефицитом природных антиоксидантов, а также наличием дислипидемии, при которой содержащиеся в высокой концентрации в крови атерогенные липиды (ЛНП, ЛОНП) служат легким субстратом для перекисного окисления. При стенокардии активация перекисных процессов обусловлена частыми ангинозными приступами, вызывающими гиперкатехоламинемия, что стимулирует липолиз, в результате которого увеличивается содержание свободных жирных кислот, служащих субстратом для окисления.

При гипоксии (ишемии) миокарда окислительные процессы в митохондриях кардиомиоцитов нарушаются (как бы не доходят до конца), в результате чего накапливаются промежуточные метаболиты цикла Кребса, недоокисленные жирные кислоты, крайне легко подверженные перекисному окислению с образованием свободных радикалов, угнетающих систему антиоксидантной защиты. Создается парадоксальная ситуация: уменьшение кислорода в клетке приводит к увеличению кислородных радикалов. Развивающаяся после каждого эпизода транзиторной ишемии реперфузия миокарда сопровождается значительной активацией (в сотни раз) свободнорадикальных процессов, за счет лавинообразного перекисного окисления скопившихся в большом количестве недоокисленных промежуточных метаболитов энергетической цепи окисления жирных кислот.

При остром коронарном синдроме, инфаркте миокарда, локальная активация свободнорадикальных процессов в зоне ишемии значи-

тельно усиливается во время реперфузии (при восстановлении коллатерального кровотока, реканализации при ангиопластике и др.). Продукты деградации свободных радикалов повышают свертываемость крови, увеличивают ее вязкость, агрегацию и адгезию форменных элементов крови. Высокая концентрация пероксидов ускоряет дегенерацию оксида азота (NO) с образованием пероксинитрита - крайне цитотоксичного соединения. Ускоренный распад эндотелиального NO стимулирует ангиоспазм, а окисление экзогенного NO, образующегося в результате метаболизма потребляемых больным нитропрепаратов, уменьшает их терапевтическую эффективность. Свободные радикалы модифицируют эндотелиальные NO-рецепторы, уменьшая их чувствительность, оказывают повреждающее действие на кардиомиоциты (рис.1) оказывают аритмогенный эффект, способствуют распространению зоны некроза и повреждения миокарда. Активация свободнорадикальных процессов при артериальной гипертензии усугубляет дисфункцию сосудистого эндотелия, снижает эффективность большинства гипотензивных средств, реализующих свои вазодилатирующие свойства через рецепторную систему эндотелия и NO.



Рис. 1 Патогенетические последствия окислительного стресса.

2. Метаболические механизмы действия Мексикора

В этой связи особый интерес представляет новое направление в лечении ИБС – миокардиальная цитопротекция. В отличие от традиционных методов лечения, направленных на непосредственное улучшение

коронарного кровообращения, в основе принципов действия современных цитопротекторов лежит их свойство увеличивать способность миокарда переносить ишемию, не теряя или быстро восстанавливая при этом свою функциональную активность. В основе механизма действия современных кардиопротекторов лежит оптимизация энергообмена, ведущего к уменьшению потребности миокарда в кислороде, необходимого для аэробного окисления.

В клетке основными энергетическими субстратами для окисления служат жирные кислоты и глюкоза. Окисление жирных кислот, в отличие от окисления глюкозы, дает значительно большее число молекул АТФ, но и требует большего числа молекул кислорода. Окисление глюкозы менее кислородзатратно, но и обеспечивает образование меньшего числа молекул АТФ. На образование одной молекулы АТФ из глюкозы требуется на 22% кислорода меньше, чем при окислении жирной кислоты, кроме того, транспорт жирных кислот в митохондрии более энергозатратен, чем глюкозы, поэтому окисление последней в итоге позволяет сэкономить до 40% дефицитного в условиях ишемии кислорода (рис.2). Окисление жиров служит основным, а гликолиз - дополнительным путем энергообразования, способным более оперативно и менее энергозатратно среагировать на внезапно возникшие потребности в АТФ. В этой связи основной целью при разработке современных кардиопротекторов было создание препаратов, стимулирующих гликолиз как более кислородсберегающий путь энергообмена.

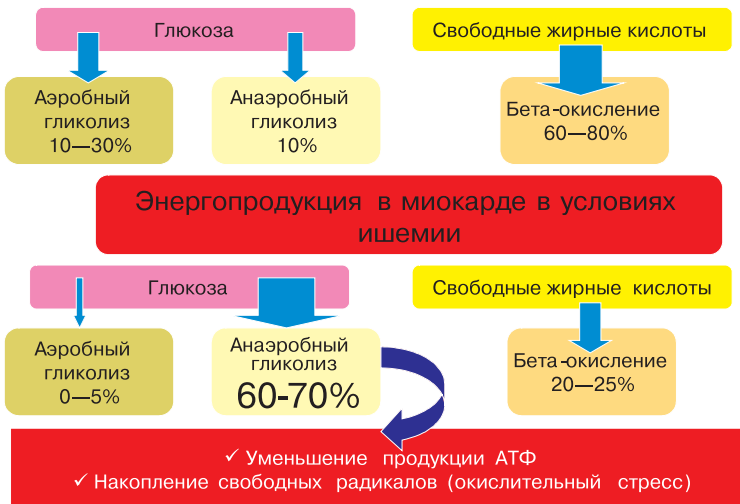


Рис. 2 Энергопродукция в миокарде в норме.

Большинство используемых в настоящее время кардиопротекторов (три-метазидин, ранолазин, милдронат) разными путями блокируют бета-окисление жирных кислот в митохондриях и на альтернативной основе стимулируют окисление глюкозы. Мексикор является первым в своем роде цитопротективным препаратом, стимулирующим ключевые звенья цикла Кребса, сукцинатдегидрогеназный путь окисления, гликолиз, элементы цитохромной цепи, но непосредственно не угнетающим окисление жирных кислот (рис.3).

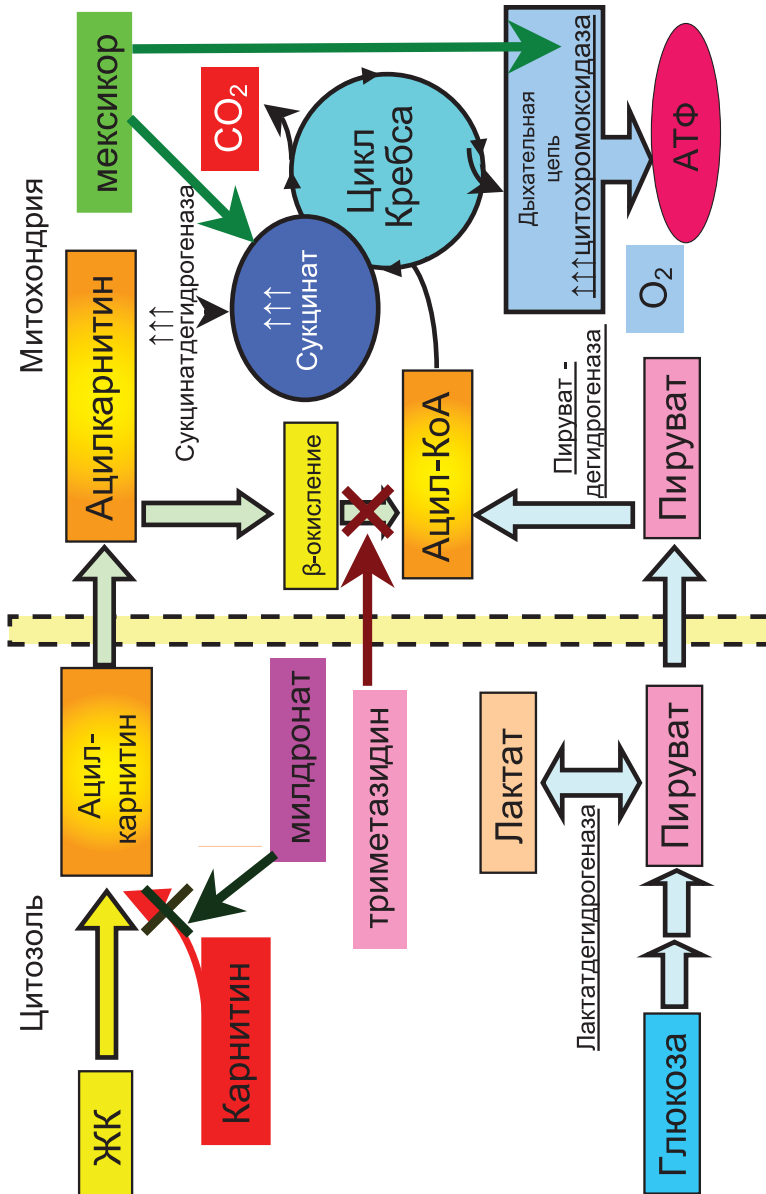


Рис. 3 Точки приложения основных митохондриальных цитопротекторов.
(проф. В.П. Михин)

Другой отличительной чертой Мексикора служит его способность тормозить процессы свободнорадикального окисления, что позволяет использовать Мексикор для защиты ишемизированного миокарда от последствий окислительного стресса. Мексикор, относится к производным 3-оксипиридина, водорастворим, поэтому, наряду с пероральной, имеет инъекционную форму, позволяющую эффективно использовать препарат в неотложных ситуациях.

3. Экспериментальные доказательства кардиопротективной активности Мексикора и его способности повышать вазодилатирующие эффекты нитроглицерина.

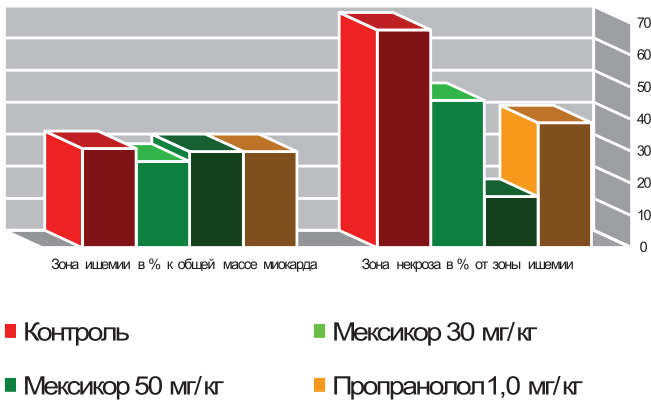


Рис. 4 Влияние Мексикора на размеры зоны некроза через 4 часа после окклюзии коронарной артерии у крыс.

Уникальное сочетание способностей оптимизировать энергообмен клеток и противостоять окислительному стрессу за счет антиоксидантной активности определяет универсальную способность Мексикора улучшать клеточный метаболизм и восстанавливать функциональную активность тканей в условиях нарушения оксигенации.

В эксперименте введение Мексикора значительно сокращает величину отношения зоны некроза миокарда к размерам зоны ишемии (рис.4), повышает эффективность нитроглицерина, повышая тонус изолированных сегментов коронарных артерий (рис.5), улучшая коллатеральный коронарного кровотока в зоне ишемии у наркотизированных собак с моделированной острой окклюзией одной коронарной артерии (рис.6).

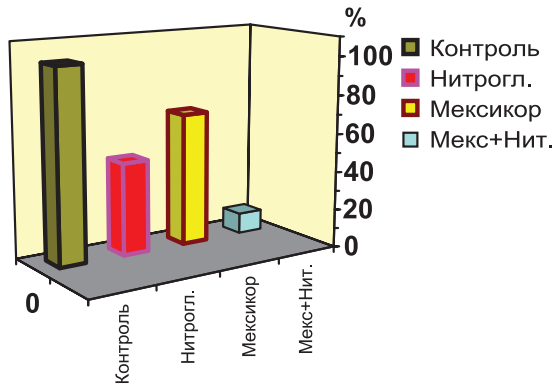


Рис. 5 Состояние коллатерального коронарного кровотока у собаки при введении мексикора и нитроглицерина.

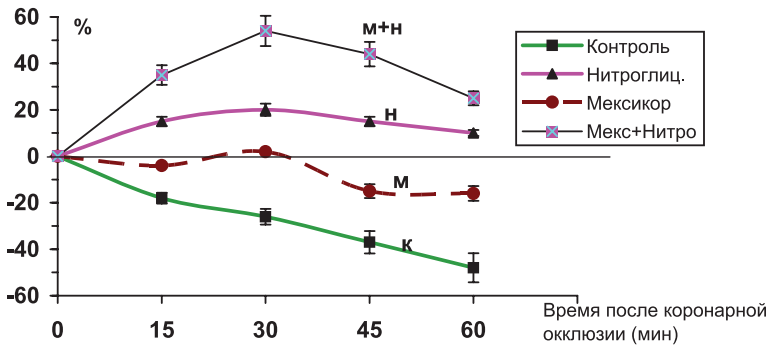


Рис. 6 Состояние коллатерального коронарного кровотока у собаки при введении мексикора и нитроглицерина.

4. Фармакокинетика Мексикора

При парентеральном введении Мексикор определяется в плазме крови в течение 4 час (время достижения max концентрации - 0,5 часа), быстро переходит из кровеносного русла в органы и ткани и элиминируется из организма - среднее время удержания (MRT) препарата в организме составляет 0,7-1,3 часа.

При пероральном введении Мексикор быстро всасывается из ЖКТ с полупериодом абсорбции ($T_{1/2 \text{ abs}}$) 0,08-0,10 часа. Время достижения max концентрации (T_{max}) в плазме крови составляет около 0,50 часа, MRT - 4,9-5,2 часа.

Мексикор в организме человека интенсивно метаболизируется с образованием 5 глюкуронконъюгированных метаболитов. В среднем за

12 час с мочой экскретируется 0,3% неизмененного препарата и 50% в виде глюкуроно-конъюгата от введенной дозы. Высокая липофильность Мексикора и его способность связываться с белками позволяет длительно поддерживать достаточно высокие концентрации препарата в клеточных мембранах (до 72 час).

5. Мексикор повышает физическую толерантность больных стенокардией и снижает потребность в антиангинальных средствах по результатам открытого, рандомизированного перекрестного исследования сравнительной клинической эффективности Мексикора и триметазидина у 42 больных стабильной стенокардией напряжения, постоянно принимающих антиангинальные препараты (продолжительные нитраты и β -адреноблокаторы) в неизменных дозах (рис.7) и слепом плацебоконтролируемом исследовании мексикора у больных стабильной стенокардией II-III функциональных классов (рис.8).

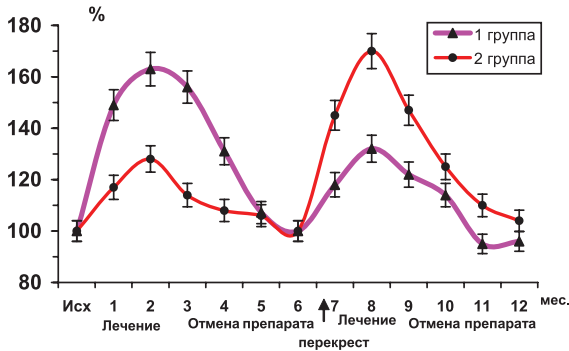


Рис. 7 Изменение величины пороговой мощности на фоне исследования. 1 группа: мексикор-триметазидин; 2 группа: триметазидин-мексикор.

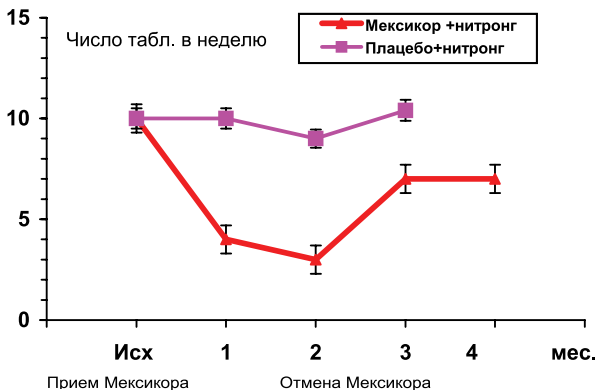


Рис. 8 Количество таблеток нитроглицерина, потребляемых больными ИБС стабильной стенокардией в неделю на фоне сочетанной терапии мексикором и нитратами.

6. Изменения параметров эндотелийзависимой вазодилатации у больных стенокардией на фоне применения Мексикора и триметазидина

При оценке параметров эндотелийзависимой вазодилатации, характеризующих эндотелиальную дисфункцию у больных стенокардией, использовался коэффициент чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига (К) и характеризующей способность артерии к вазодилатации. Это результирующий параметр, учитывающим изменение скорости кровотока и диаметра плечевой артерии при пробах с реактивной гиперемией на фоне применения Мексикора и триметазидина.

Исходное значение К (табл.1) у всех больных, вошедших в исследование было ниже нормы и составило $(5,20 \pm 0,26) \times 10^{-2}$, что соответствовало уровню этого показателя у больных ИБС по данным литературы. Величина К под влиянием терапии кардиопротекторами менялась неоднозначно и зависела не только от используемого кардиопротектора, но и от характера фоновой антиангинальной терапии (рис.9).

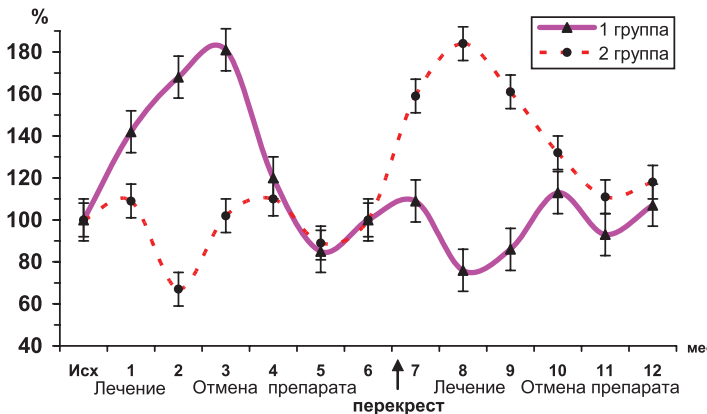


Рис.9 Изменение значения К у больных, принимающих пролонгированные средства на фоне исследования.

1 группа: мексикор-триметазидин; 2 группа: триметазидин-мексикор.

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

У больных, применяющих в качестве антиангинальных средств пролонгированные нитраты и бета-адреноблокаторы одновременно,

применение Мексикора сопровождалось однонаправленными изменениями значения К (рис.10).

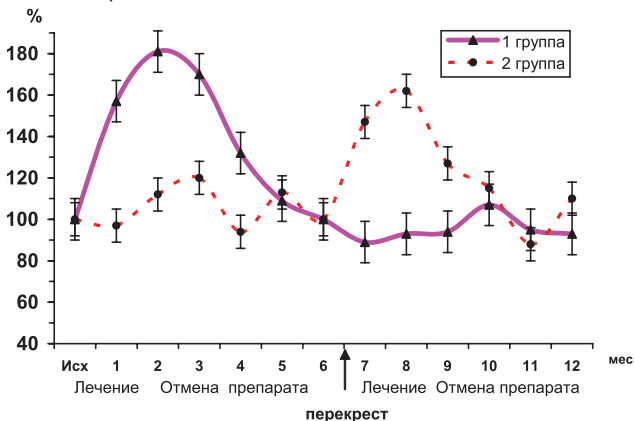


Рис.10 Изменение значения К у больных, принимающих нитраты и бета-адреноблокаторы на фоне исследования.
1 группа: мексикор-триметазидин; 2 группа: триметазидин-мексикор.

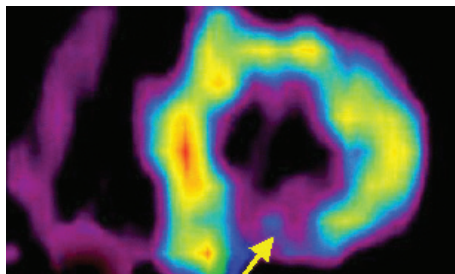
Прием триметазида у больных, получающих монотерапию пролонгированными нитратами, не сопровождался достоверным изменением значения К к 1-му мес. лечения. Ко 2-му мес. лечения отмечено снижение значения К как в первой, так и во второй группах больных, соответственно, на 33% и 24%.

Мексикор способен корригировать эндотелиальную дисфункцию, повышать чувствительность эндотелия плечевой артерии к напряжению сдвига (коэффициент К), что свидетельствует об увеличении вазодилатирующей способности артерий под влиянием Мексикора как на фоне монотерапии пролонгированными нитратами, так и в случае их сочетания с бета-адреноблокаторами (рис.9, 10).

7. Включение Мексикора в комплексную терапию больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения, улучшает окислительный метаболизм ишемизированного миокарда и оптимизирует энергетический обмен в зонах гипоксии, что подтверждается увеличением скорости выведения ^{11}C -бутирата натрия из миокарда и уменьшением накопления недоокисленных продуктов обмена жирных кислот в зонах стресс-индуцированного нарушения перфузии миокарда по данным позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ¹) - результаты открытого исследования 20 больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК, которые на фоне адекватной медикаментозной терапии (дезагреганты, нитраты, β -адреноблокаторы) получали Мексикор

(0,3 г/сут) в течение 2-х мес., ПЭТ проводилась дважды: в покое и на пике физической нагрузки по однодневному протоколу.

Первый скан



Второй скан

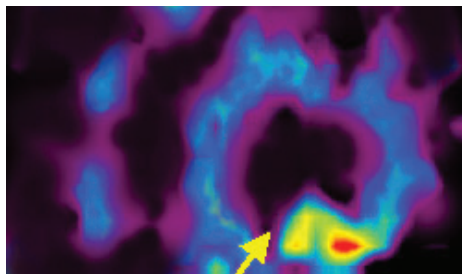


Рис. 11 Пример результатов ПЭТ с ^{11}C -бутиратом натрия

У пациентов с обструктивным поражением коронарных артерий до лечения на первом скане отмечалось снижение накопления РФП в зонах ишемии по сравнению с интактными отделами миокарда. На отсроченных сканах на фоне общего снижения концентрации РФП в миокарде в участках, кровоснабжаемых стенозированными коронарными артериями, выявлялись очаги с более высоким содержанием радиоактивной метки, что объясняется накоплением промежуточных продуктов метаболизма ^{11}C -бутирата натрия в зоне функциональной ишемии (рис.11). На первом скане при исследовании с ^{11}C -бутиратом натрия отмечается уменьшение его захвата в нижней стенке. На втором скане в той же зоне определяется задержка выведения ^{11}C -бутирата натрия, что свидетельствует о замедлении окислительного метаболизма в указанной области. В зонах стресс-индуцированного нарушения перфузии миокарда имеется снижение экстракции РФП и замедления выведения радиоактивной метки в зонах ишемии по сравнению с интактным миокардом (рис.12). В зонах стресс-индуцированного нарушения перфузии миокарда отмечался достоверный прирост среднего значения процента выведения РФП из миокарда, что свидетельствует об улучшении окислительного метаболизма в зонах гипоксии на фоне проводимого лечения (рис.13).

¹ Использование позитронной эмиссионной томографии основанной на регистрации степени захвата или накопления радионуклеида, входящего в состав жирных кислот (^{11}C -пальмитата) в миокарде позволяет оценить степень метаболизма жирных кислот в отдельных зонах миокарда, нарушение которого предшествуют появлению ЭКГ и эхо-кардиографических признаков ишемии миокарда, а также коррелирует с выраженностью нарушения коронарного кровотока (по данным ангиографических исследований) в условиях стресс-индуцированной ишемии. Снижение захвата и замедление клиренса радионуклеида в миокарде связано с нарушением скорости окислительного метаболизма и снижением регионального миокардиального кровотока.

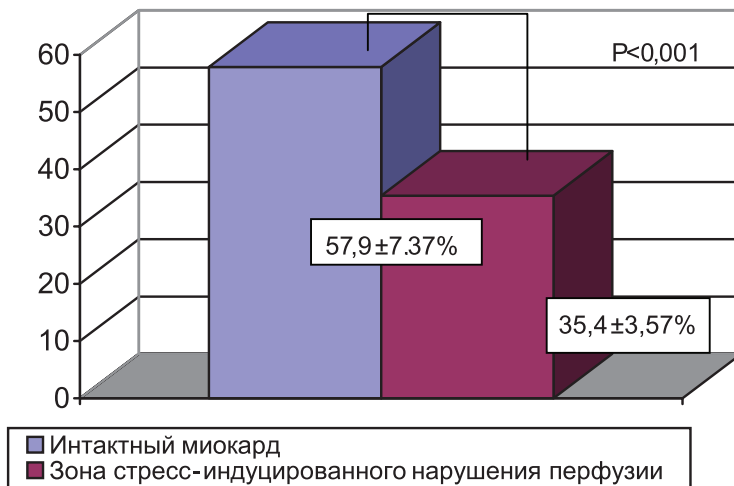


Рис. 12 Выделение РФП из интактного миокарда и участков стресс-индуцированного нарушения перфузии до лечения.

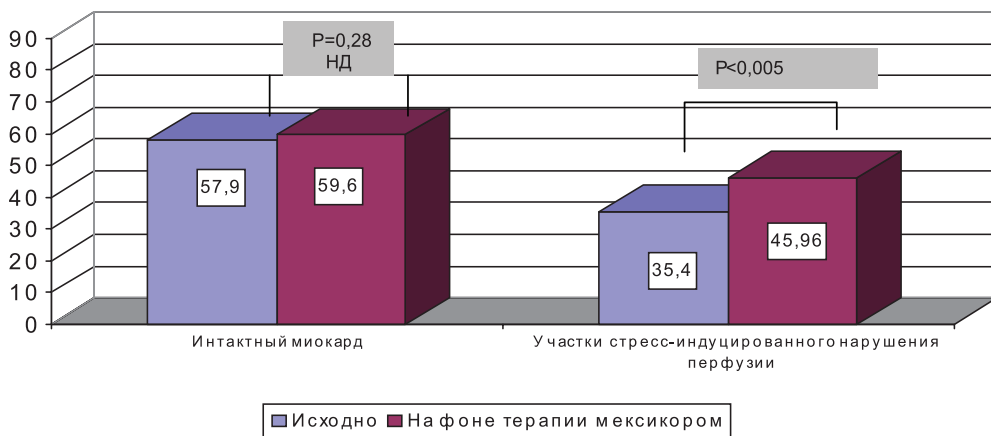


Рисунок 13. Выделение РФП из интактного миокарда и участков стресс-индуцированного нарушения перфузии на фоне терапии Мексикором.

Клиническая иллюстрация.

Больной Б, 59 лет, ИБС, стенокардия напряжения II-III ФК, более 4-х мес до включения в исследование и на протяжении всего исследования принимал изосорбид-мононитрат и аспирин в неизменных дозах. При выполнении ПЭТ с ^{11}C -бутиратом натрия в базальных сегментах боковой и нижней стенок левого желудочка было получено снижение экстракции ^{11}C -бутирата натрия и замедление его выведения, свидетельствующее о гипоксии данной области и накоплении в ней недоокисленных продуктов метаболизма ЖК (процент выведения РФП из миокарда = 38,5%). После курса терапии Мексикором через 2 мес. были проведены повторные ПЭТ (рис.14), показавшие увеличение экстракции ЖК и ускорение выведения радиоактивной метки из зон гипоксии (процент выведения РФП из миокарда составляет 49%).

ОЦЕНКА МЕТАБОЛИЗМА ЖИРНЫХ КИСЛОТ МЕТОДОМ ПЭТ С ^{11}C -БУТИРАТОМ НАТРИЯ У БОЛЬНОГО Б.

ПЭТ с ^{11}C -бутиратом (метаболизм жирных кислот)

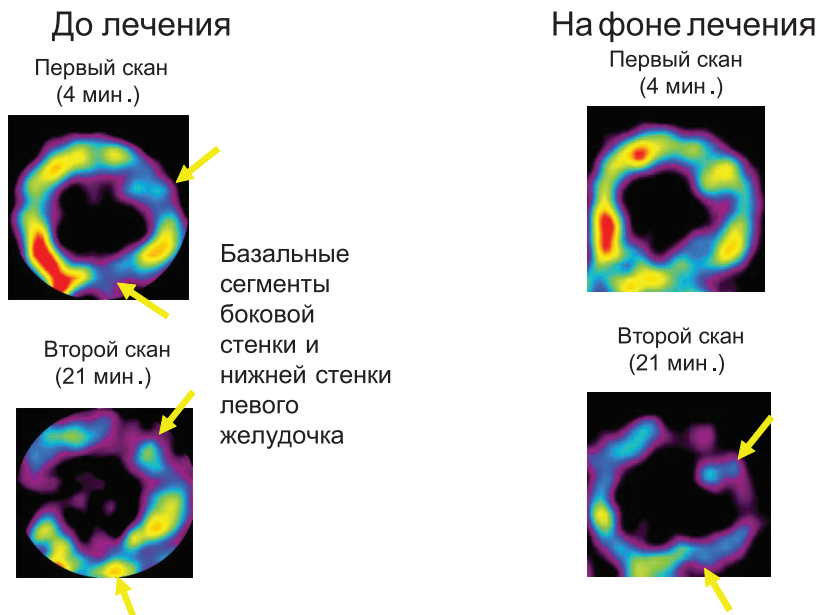


Рис. 14

8. Мексикор уменьшает интенсивность свободнорадикальных процессов у больных хронической ИБС, острым коронарным синдромом и инфарктом миокарда.

Проведенная в изложенном выше исследовании сравнительной эффективности капсулированной формы Мексикора и триметазида у больных стабильной стенокардией напряжения оценка влияния препаратов на содержание в крови продуктов деградации липопероксидов показала высокую эффективность Мексикора как средства, способного противостоять окислительному стрессу (рис.15).

Лечение трех рандомизированных групп больных (по 42 человека) с прогрессирующей стенокардией напряжения и покоя Мексикором (первая группа по 0,3 г/сут парентерально, вторая группа 0,3 г/сут в капсулах) или плацебо в течение 12 дней на фоне традиционной в этой ситуации терапии нитратами, бета-адреноблокаторами, антиагрегантами и прямыми антикоагулянтами показало способность препарата ускорять нормализацию содержания в крови продуктов перекисного окисления липидов [2], в особенности при парентеральном введении (рис.16).

У 120 больных с острым Q-инфарктом миокарда Мексикор вводился парентерально в течение 14 суток, начиная с первых суток развития инфаркта через каждые 8 часов в дозе 6-9 мг/кг/сут. на фоне традиционной терапии, включающей антикоагулянты, аспирин, фибринолитики, нитраты, бета-адреноблокаторы в общепринятых дозах.

Изменение уровня диеновых конъюгатов в крови на фоне исследования.

1 группа: мексикор-триметазидин, 2 группа: триметазидин-мексикор

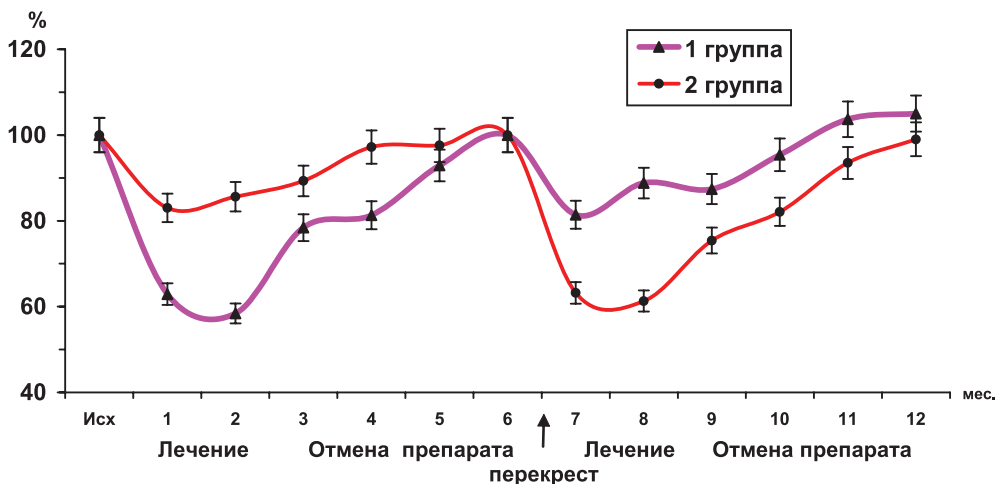


Рис.15

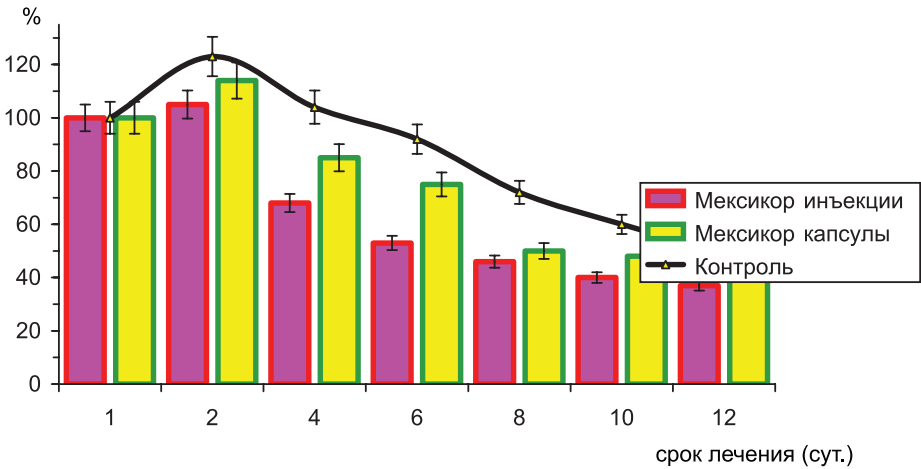


Рис. 16 Содержание диеновых конъюгатов в крови больных нестабильной стенокардией при введении Мексикора

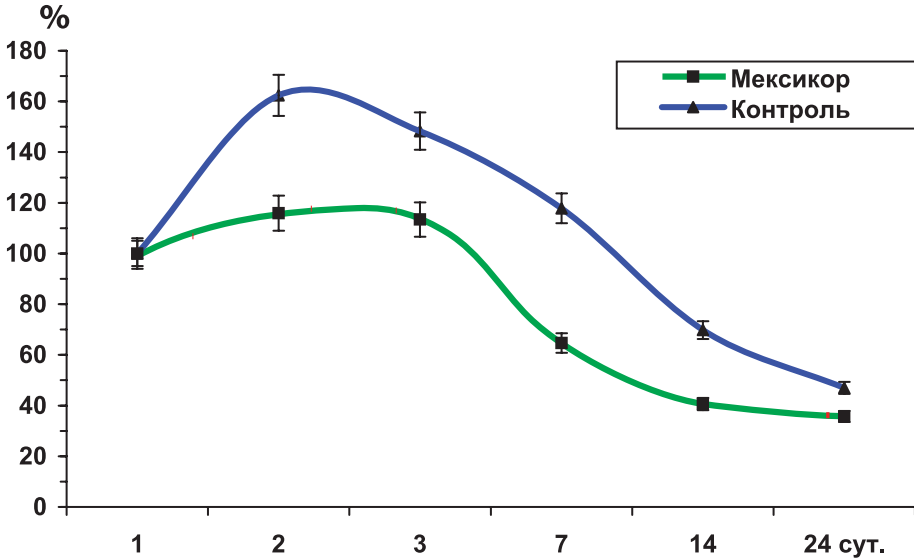


Рис. 17 Изменение содержания диеновых конъюгатов у больных острым инфарктом миокарда на фоне терапии Мексикором (%).

9. Клиническая эффективность Мексикора при остром коронарном синдроме и инфаркте миокарда.

Применение Мексикора у больных с нестабильной стенокардией обеспечивает:

- ускорение стабилизации стенокардии,
- улучшение диастолической функции левого желудочка,
- сокращение числа аритмических эпизодов.

Эффективность Мексикора при остром коронарном синдроме доказана в открытом плацебоконтролируемом исследовании, включающем наблюдение за тремя рандомизированными группами больных ИБС (по 42 человека) с прогрессирующей стенокардией покоя и напряжения без инфаркта миокарда в анамнезе, получавших Мексикор на фоне традиционной терапии нитратами, бета-адреноблокаторами, гепарином, ацетилсалициловой кислотой. Первая группа больных получала Мексикор парентерально (по 0,3 г/сут) в течение 12 дней с последующим переходом на пероральный прием капсул (0,3 г/сут) в течение 12 дней, вторая группа больных - капсулированную форму препарата (0,3г/сут) в течение 24 дней, третья группа - плацебо. Методом доплерэхокардиографии (5 МГц) оценивали параметры трансмитрального потока (значение скорости пика V_e и V_a), отражающих степень диастолической дисфункции левого желудочка.

Включение Мексикора в комплексную терапию прогрессирующей стенокардии привело, в сравнение с плацебо, к уменьшению общего числа эпизодов ишемии, сокращению частоты болевых приступов. Различия между группами больных, принимавших капсулированную форму Мексикора и плацебо по продолжительности периодов ишемии проявились к 5 сут лечения, по частоте развития эпизодов ишемии - к 7 сут. При сравнении групп, получавших инъекционную форму Мексикора и плацебо, такие различия проявились еще раньше: по продолжительности периодов ишемии к 3 сут лечения, по частоте развития эпизодов ишемии - к 5 сут лечения. В обеих группах применение Мексикора сопровождалось уменьшением суммарного интеграла смещения сегмента ST, а также отношения частоты болевых/безболевых периодов ишемии в более ранние сроки терапии, чем в группе плацебо (рис. 18-21). Применение Мексикора позволило к 5 и 10 сут терапии сократить число аритмических эпизодов соответственно на 81,7% и 91,8% (в контрольной группе число аритмических эпизодов сократилось, соответственно на 23,4% и 44,7%). Клиническая стабилизация стенокардии при лечении Мексикором происходила на $7,4 \pm 0,9$ сут., в контрольной группе - на $11,3 \pm 1,1$ сут.

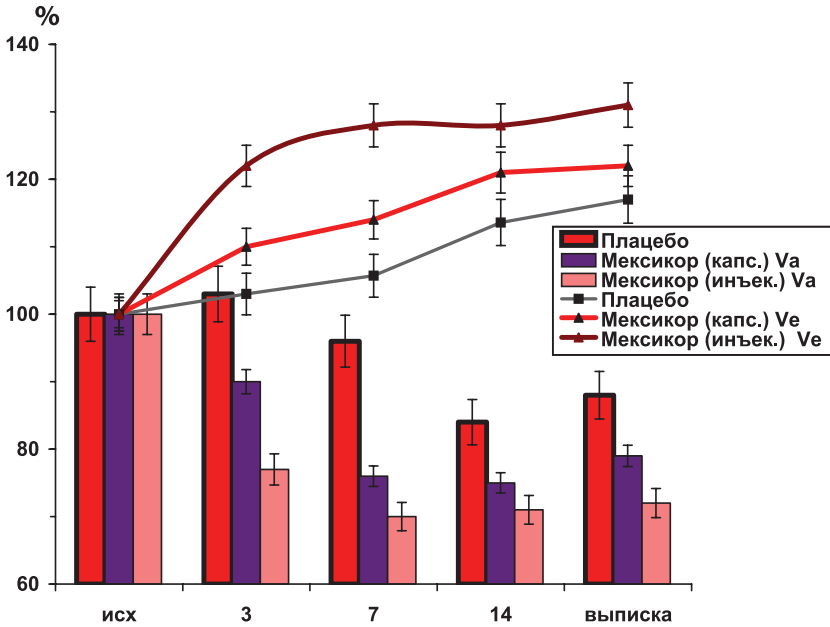


Рис. 18 Изменение параметров трансмитрального потока (VE, VA) у больных нестабильной стенокардией на фоне терапии Мексикором (%).

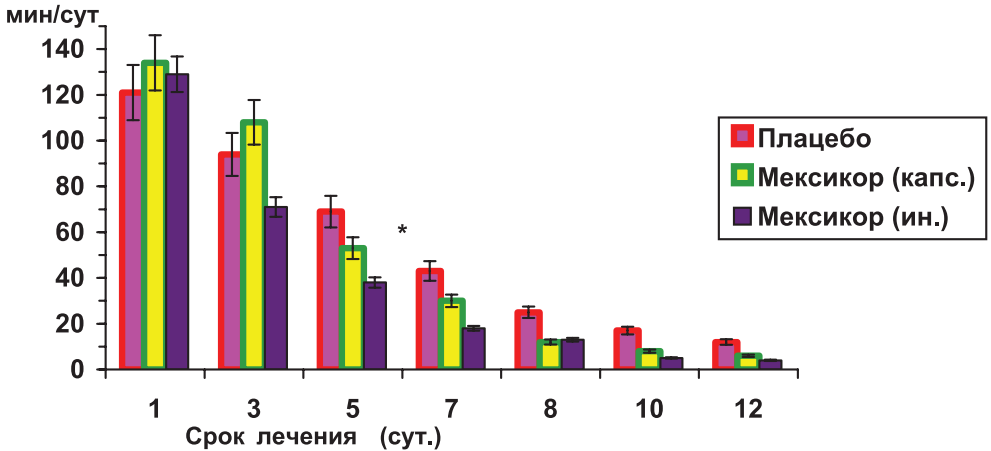


Рис. 19 Продолжительность периодов ишемии у больных нестабильной стенокардией на фоне приема Мексикора (по результатам холтеровского мониторирования)

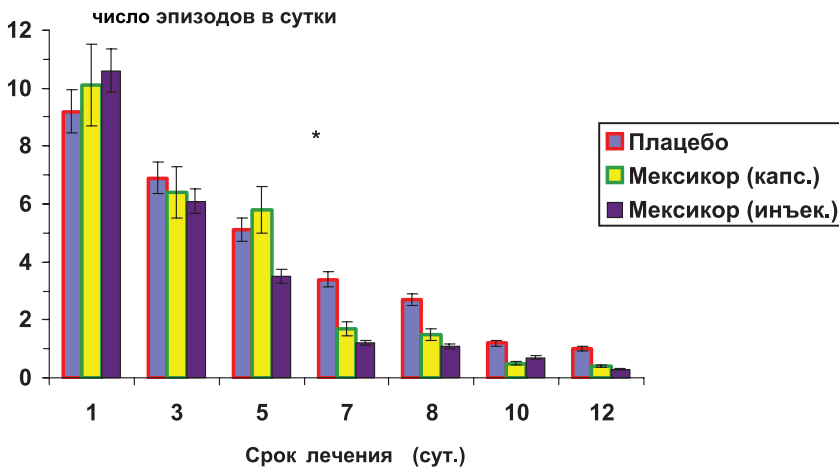


Рис. 20 Частота периодов ишемии у больных нестабильной стенокардией на фоне приема Мексикора

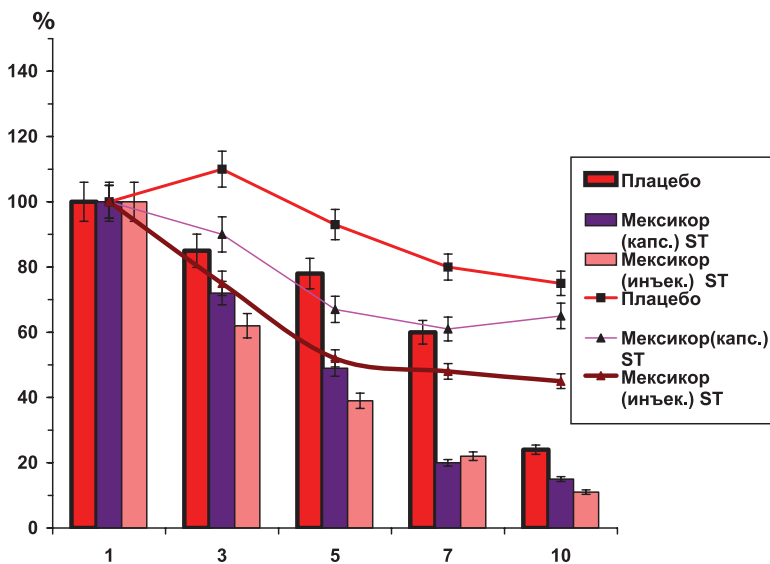


Рис. 21 Изменения суммарного интеграла смещения сегмента ST и отношения частоты болевых/безболевых периодов ишемии у больных нестабильной стенокардией на фоне терапии Мексикором (%).

Включение Мексикора в комплексную терапию острого инфаркта миокарда

- уменьшает зону ишемизированного миокарда,
- улучшает морфофункциональное состояние миокарда,
- ускоряет восстановление функциональной активности миокарда и внутрисердечной гемодинамики,
- снижает частоту ишемических аритмических эпизодов,
- уменьшает частоту рецидивов инфаркта и развития постинфарктных стенокардий,
- улучшает реологические свойства крови,
- улучшает клиническое течение периода постинфарктной реабилитации

Клиническая эффективность Мексикора при инфаркте миокарда была оценена в многоцентровом рандомизированном исследовании в параллельных группах на 240 больных с Q-инфарктом миокарда, получавших наряду с традиционной антиангинальной, антикоагулянтной, фибринолитической терапией Мексикор (6-9мг/к/сут) в течение 14 суток парентерально, с последующим переходом на капсулированную пероральную форму (0,3 г/сут) в течение следующих 14 дней. В контрольной группе Мексикор не назначался. [17,22]. Эффективность терапии оценивали в 1, 3, 14, 24 сут по состоянию систолической и диастолической функции левого желудочка методом доплерэхокардиографии, определялось число зон гипо- дис- и акинезии по 4-х бальной системе. Полость левого желудочка при этом разделялась на 16 сегментов, рассчитывался индекс сократимости (ИС), как Σ баллов по всем сегментам левого желудочка/16 (в норме ИС=1, увеличение значения ИС свидетельствует о снижении сократительной способности миокарда).

У больных с острым инфарктом миокарда Мексикор улучшает энергообмен в периинфарктной зоне, уменьшает последствия окислительного стресса, что в итоге ускоряет переход гибернирующего миокарда в активное состояние (по результатам доплерсонографической оценки сегментарной сократимости левого желудочка при лечении Мексикором отмечен переход зон гипокинеза в нормокинез, акинеза в гипокинез). Клинически противоишемическое действие Мексикора подтверждается ускорением, в сравнении с контрольной группой, восстановления сократительной и диастолической функции левого желудочка, более ранним и выраженным уменьшением периинфарктной ишемии, снижением продолжительности периодов отклонения сегмента ST, уменьшением суммарного интеграла депрессии сегмента ST, сокращением частоты, прежде всего, желудочковых нарушений ритма у больных острым инфарктом миокарда в стационарный период лечения и реабилитации.

При лечении Мексикором общее число зон гипокинезии уменьшилось лишь к 24 сут на 19,5%, в контрольной группе число зон гипокинезии уменьшилось к 14 сут на 23,4%, а к 24 сут - на 28,1% (табл 2, рис.22). Такое специфическое изменение числа зон гипокинезии обусловлено тем, что часть зон акинезии в основной группе под влиянием Мексикора переходило в состояние гипокинеза, а часть зон, находящихся в состоянии гипокинеза в первые сутки инфаркта восстанавливали свою сократительную активность, поэтому общее число зон гипокинезии в основной группе длительное время достоверно не изменялось.

Терапия Мексикором ускоряла нормализацию параметров трансмитрального потока: V_E , V_D , в более ранние сроки стабилизировала расширение пика E, что свидетельствует о благоприятном воздействии мексикора на параметры трансмитрального потока и диастолическую дисфункцию миокарда левого желудочка. Мексикор способствовал сокращению числа зон акинезии и их переходу в состояние гипокинеза, восстановлению нарушенной (зоны гипокинеза) сегментарной сократимости.

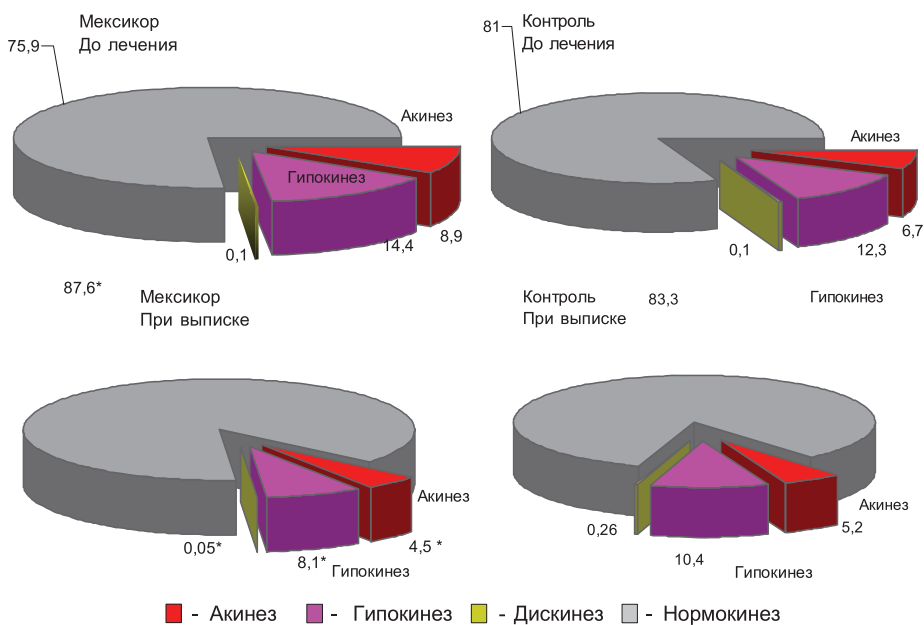


Рис. 22 Динамика соотношения зон гипо и акинезии (в %) у больных острым инфарктом миокарда на фоне терапии Мексикором и в контрольной группе.

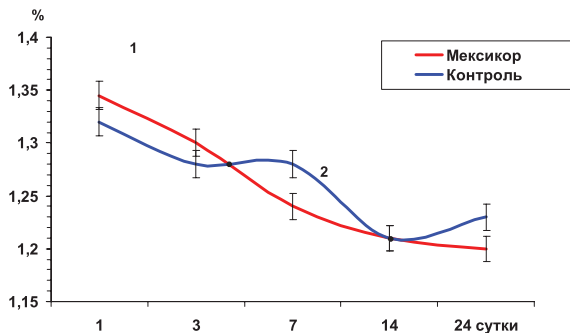


Рис. 23 Величина индекса сократимости левого желудочка у больных острым инфарктом миокарда.

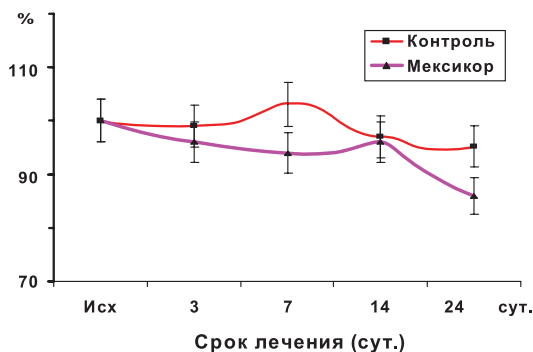


Рис. 24 Динамика индекса сократимости у больных острым инфарктом миокарда на фоне терапии мексикором и в контрольной группе.

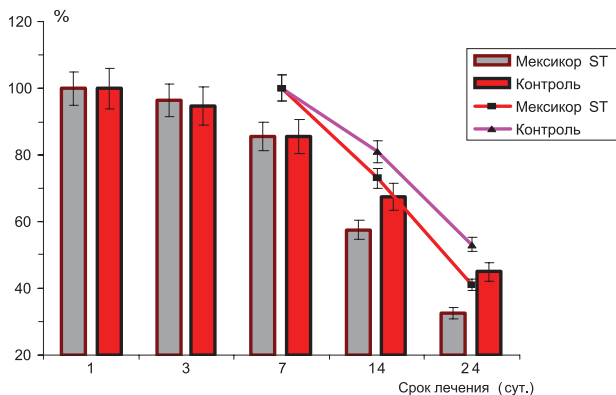


Рис. 25 Изменения величины интеграла смещения ST и длительности ишемических эпизодов у больных инфарктом миокарда при лечении Мексикором.

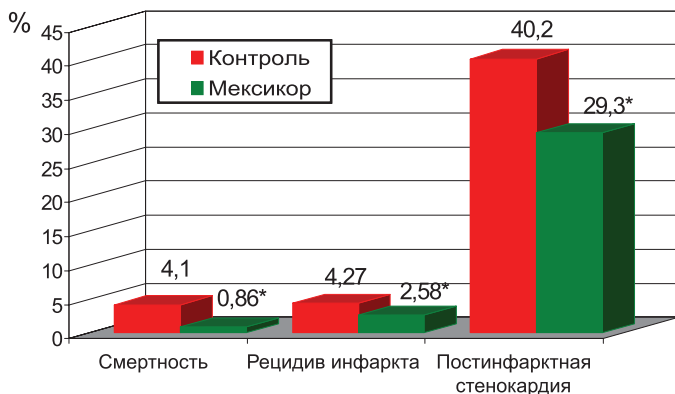


Рис. 26 Оценка течения подострого периода острого инфаркта миокарда (30 сут.) на фоне лечения Мексикором.

10. Применение Мексикора при коронарной ангиопластике у больных с острым инфарктом миокарда.

Применение кардиоцитопротектора Мексикор начиная с догоспитального этапа острого инфаркта миокарда и его внутривенное введение после восстановления кровотока в инфаркт-ответственной коронарной артерии с первых часов развития острого инфаркта миокарда ограничивает реперфузионное повреждение миокарда, что подтверждается уменьшением после введения Мексикора ферментемии, повышением сегментарной сократимости, фракции выброса, уменьшением конечно-диастолического и конечно-систолического объемов ЛЖ (КДО, КСО), в контроле отмечено увеличение КДО и умеренное снижение КСО (табл.1, рис.29,30).

В рандомизированное исследование, выполненное в Научно-практическом центре интервенционной кардиоангиологии, г.Москва [16], были включены 51 больной с ОИМ с полной окклюзией коронарной артерии в проксимальной или средней её трети, с антеградным кровотоком (TIMI 0), которым в первые 6 часов от начала заболевания была выполнена селективная коронарография, левая вентрикулография, успешная процедура реканализации и ангиопластики инфаркт-ответственной артерии (ТЛАП). После первой дилатации инфаркт-ответственной артерии, в нее вводили Мексикор (200 мг на 150 мл физ. раствора), а после окончания процедуры осуществляли внутривенное (в течение 5 дней 3 раза в сут), а затем внутримышечное введение препарата (в течение 9 дней 3 раза в

сут) по стандартной схеме, с последующим переходом на пероральную форму (капсулы по 0,1 г 3 раза в сут в течение 1 мес). Пациенты основной группы поступили в стационар в среднем спустя 4,7 часа от начала ангинозного приступа и через 4,5 часа в группе сравнения.

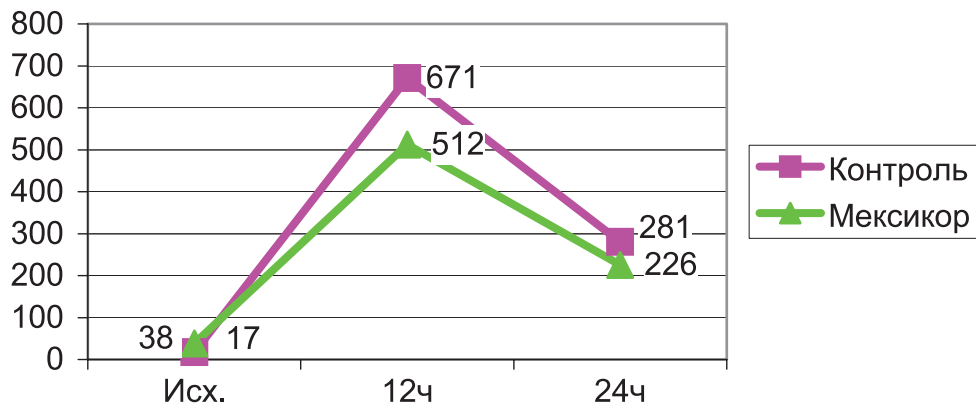


Рис. 27 Концентрации тропонина I (нг/мл) в обследуемых группах.

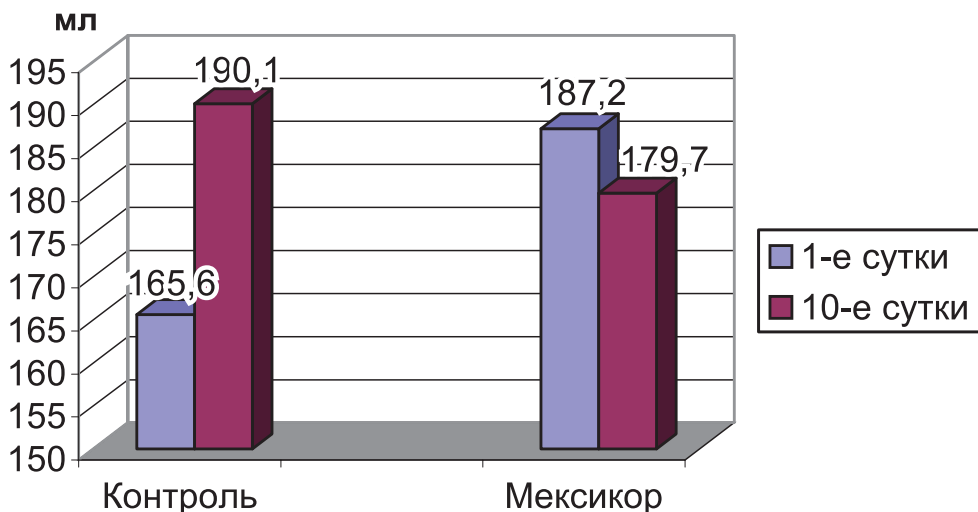


Рис. 28 Динамика КДО в исследуемых группах (мл).

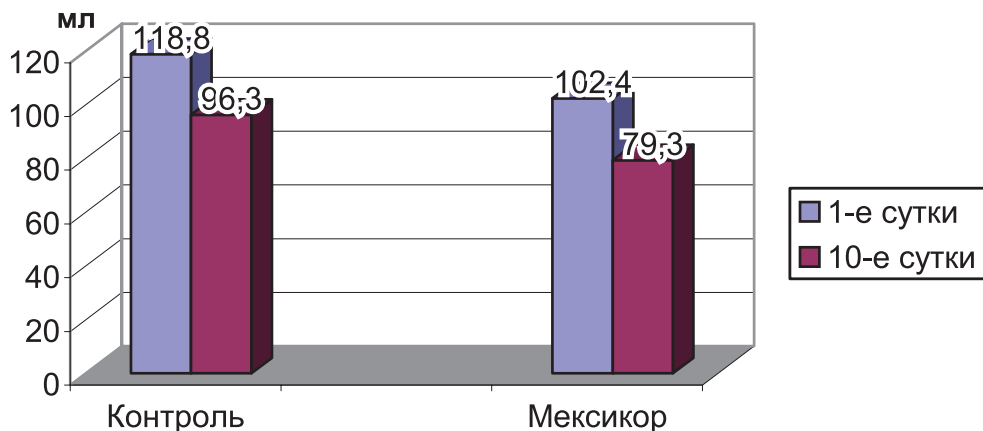


Рис. 29 Динамика КСО в исследуемых группах (мл)

Таблица 1.

Параметры общей и сегментарной сократимости ЛЖ в исследуемых группах (при левой контрастной вентрикулографии, исходно и на 10-е сутки, M+m)

		Исходно	10-е сутки	p
ФВ ЛЖ(%)	Мексикор	36,5±6,1	45,4±5,4	<0,05
	Контроль	43,4±5,8	45,2±7,2	Нд
КДО ЛЖ(мл)	Мексикор	187,2±11,4	179,7±15,3	<0,05
	Контроль	165,6±9,2	190,1±12,5	<0,05
КСО ЛЖ(мл)	Мексикор	118,4±9,8	96,3±10,3	<0,05
	Контроль	76,6±9,6	85,1±11,4	Нд
Сегментарная сократимость ЛЖ (%)				
I сегмент	Мексикор	41,2±6,1	53,6±5,4	<0,05
	Контроль	62,3±5,8	64,8±7,2	Нд
II сегмент	Мексикор	13,1±6,1	32,6±5,4	<0,001
	Контроль	36,7±5,8	38,3±7,2	Нд
III сегмент	Мексикор	4,1±6,1	11,6±5,4	<0,05
	Контроль	15,4±5,8	17,5±7,2	Нд
IV сегмент	Мексикор	32,5±6,1	34,4±5,4	Нд
	Контроль	35,6±5,8	33,2±7,2	Нд
V сегмент	Мексикор	31,3±6,1	41,7±5,4	<0,05
	Контроль	40,4±5,8	40,1±7,2	Нд

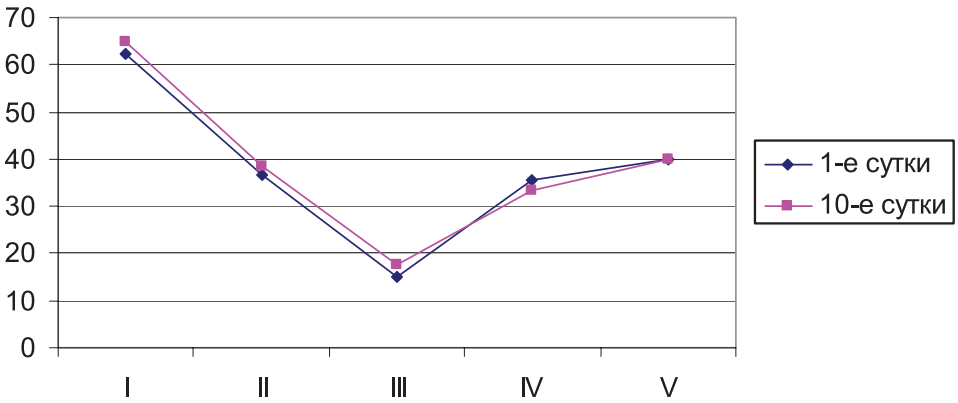


Рис. 30 Изменение сегментарной сократимости в группе контроля (%).

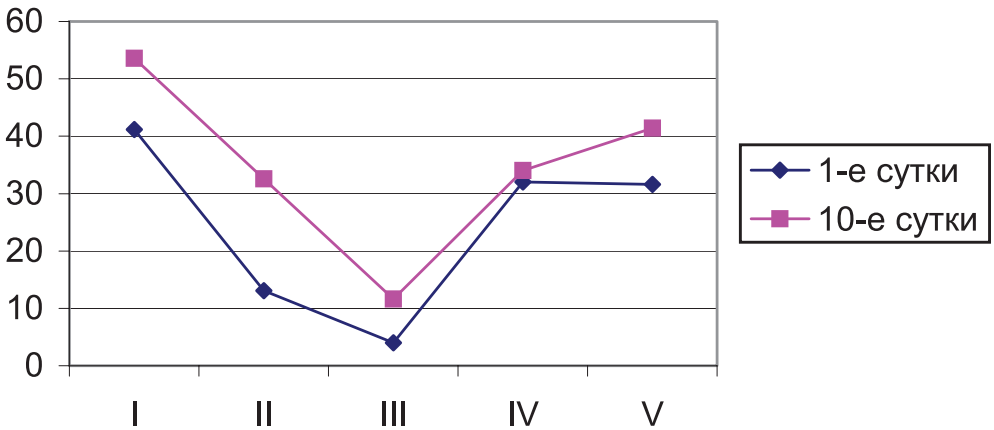


Рис. 31 Изменение сегментарной сократимости в группе мексикора (%).

11. Мексикор уменьшает частоту возникновения преимущественно желудочковых нарушений ритма ишемического генеза у больных как острой, так и хронической коронарной патологией, в частности уменьшает частоту желудочковой эктопической активности при велоэргометрических пробах.

Антиаритмическая активность Мексикора, описанная выше при острой коронарной патологии, проявляется и при хронической коронарной недостаточности. В исследовании [21], проведенном на 20 больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения II-III функциональных классов, получавших антиангинальную терапию нитратами и бета-адреноблокаторами была выполнена велоэргометрическая проба для верификации функционального класса стенокардии, во время которой у всех 20 пациентов (100%) до лечения отмечалось появление и/или нарастание желудочковой эктопической активности (ЖА), служившей главным критерием для прекращения пробы. После 2 месяцев лечения Мексикором (0,3 г/сут) появление и/или нарастание ЖА как критерий для прекращения велоэргометрической пробы отмечалось значительно реже (табл.2)

Таблица 2.

Абсолютное число аритмических эпизодов у больных хронической ИБС при велоэргометрическом тесте на фоне 2-х месячной терапии Мексикором

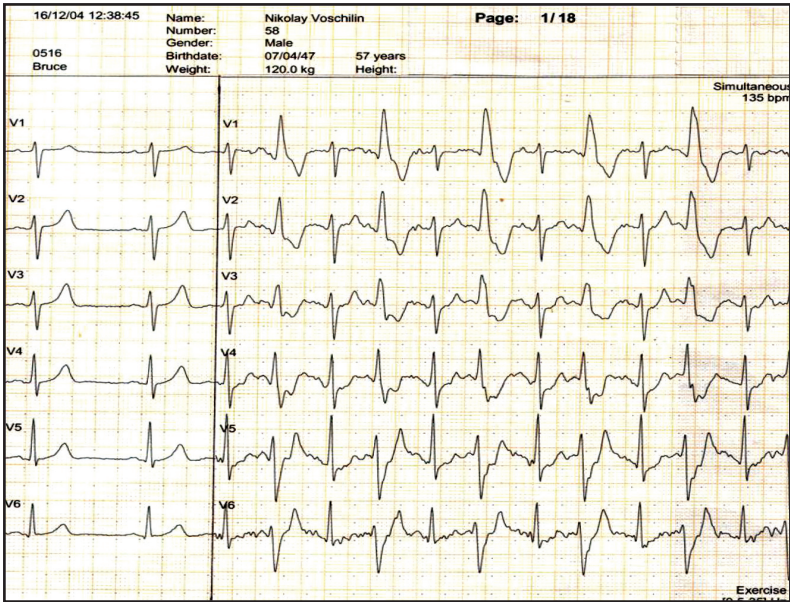
	Виды аритмий			
	Единичные желудочковые экстрасистолы	полиморфные ЖЭК	парные ЖЭК	желудочковая тахикардия
До лечения	20	4	14	9
После лечения	2*	4	1*	3*

* - достоверность различий ($p < 0,05$) до и после лечения.

Указанные результаты свидетельствуют о высокой антиаритмической активности Мексикора в отношении ЖЭК нагрузочного ишемического генеза.

Клинический пример (рис.32) - результаты нагрузочных проб больного В, 49 лет с диагнозом ИБС, ишемическая желудочковая аритмия до и после 2-х месячной терапии Мексикором (0,3г/сут).

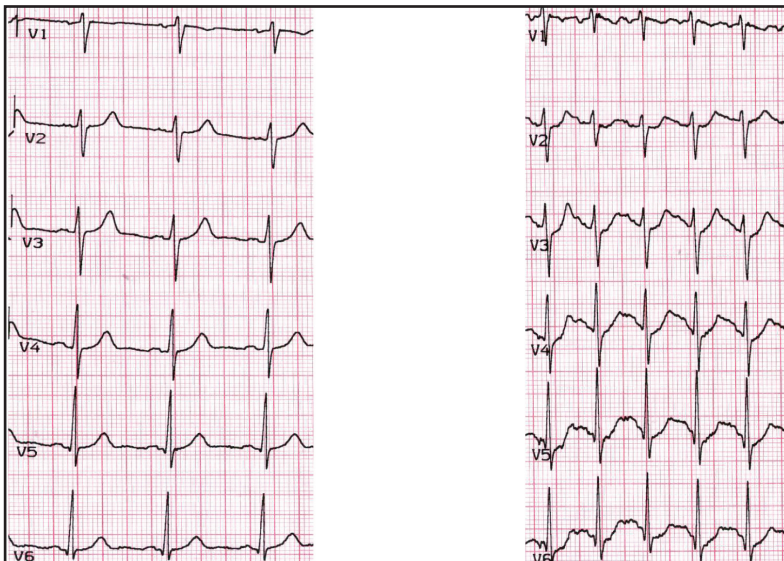
До лечения мексикором



До нагрузки

Пик нагрузки

2 месяца лечения мексикором



До нагрузки

Пик нагрузки

Рис. 32

12. Мексикор уменьшает агрегацию тромбоцитов и вязкость крови у больных с острым инфарктом миокарда.

Использование Мексикора в комплексном лечении больных с острым коронарным синдромом сопровождается снижением функциональной активности тромбоцитов, приводит к уменьшению повышенной вязкости крови, что улучшает перфузию периинфарктной зоны, предупреждает расширение области некроза миокарда.

Рандомизированное исследование [18] 51 больного с острым коронарным синдромом, получавших на фоне традиционной терапии, (нитраты, бета-адреноблокаторы, фибринолитики, гепарин) Мексикор. Функция тромбоцитов оценивалась на 5 день лечения.

Таблица 3.

Функциональная активность тромбоцитов у больных с острым коронарным синдромом при лечении Мексикором, (M±m)

Показатели	Основная группа (n=27)		Контрольная группа (n=24)		P
	До лечения	После лечения (через 5 сут)	До лечения	После лечения	
Количество тромбоцитов x10 ⁹ /л	245,4±36,2	231,9±38,9	247,8±37,6	239,9±41,2	Нд
Скорость агрегации, ед.экст/мин	5,56±0,61	4,42±0,68	5,64±0,71	7,47±10,53	0,001
Скорость дезагрегации, ед. экст/мин	0,74±0,04	2,44±0,06	0,72±0,06	1,15±0,07	0,001
Степень дезагрегации тромбоцитов, %	11,38±1,31	25,31±1,07	11,49±1,42	11,88±1,19	0,001

Примечание: P - различие между группами после лечения.

13. Антиатерогенные эффекты Мексикора. Терапия Мексикором у больных стенокардией с умеренной гиперхолестеринемией оказывает антиатерогенное влияние на липидный состав сыворотки крови: уменьшает содержание в крови триглицеридов (до 19%), повышает уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (на 12,6%).

Слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование больных стенокардией (90 человек), получавших на фоне постоянной длительной терапии пролонгированными нитратами и ацетилсалициловой кислотой капсулы Мексикора (0,3 г/сут) в течение 2-х мес.

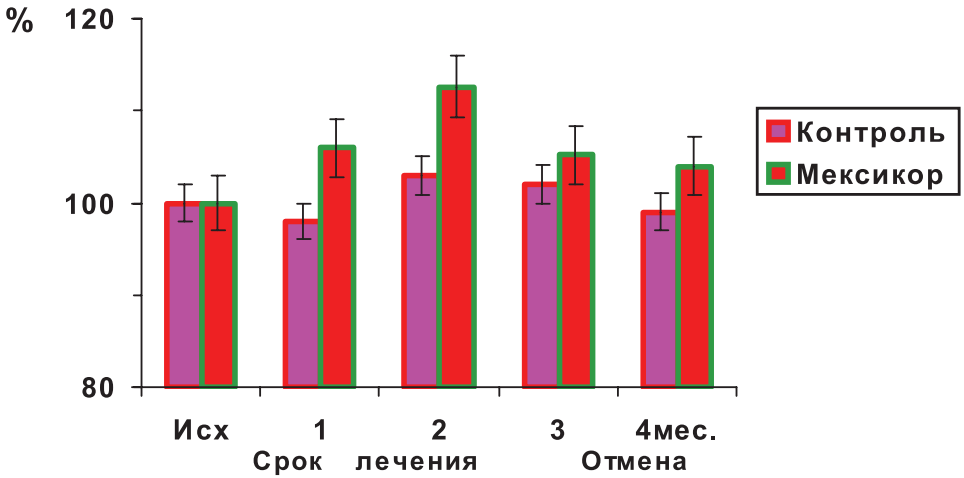


Рис. 33 Содержание холестерина липопротеидов высокой плотности в крови больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения при пероральном применении Мексикора и пролонгированных нитратов

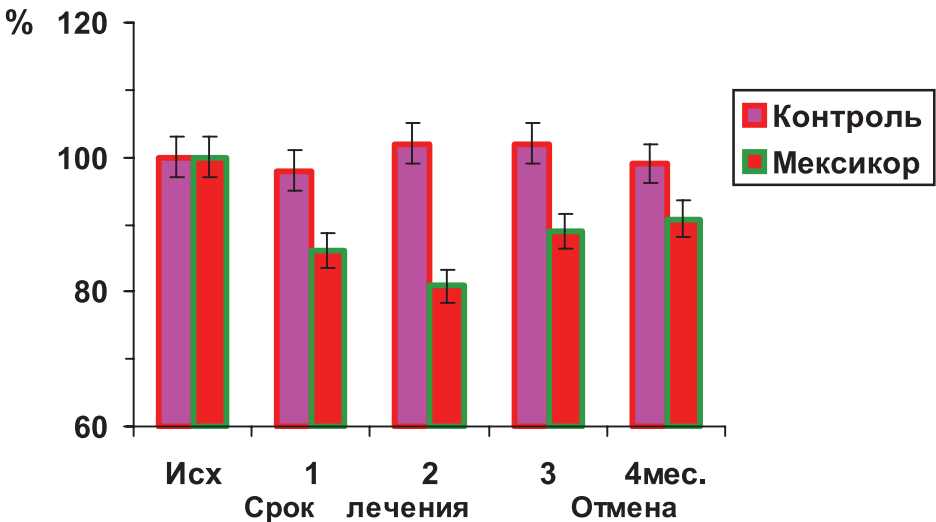


Рис. 34 Содержание триглицеридов в крови больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения при пероральном применении Мексикора и пролонгированных нитратов

14. Мексикор улучшает течение гипертонических кризов

- ускоряет стабилизацию АД,
- повышает эффективность гипотензивной терапии при осложненных кризах,
- уменьшает риска повторных гипертонических кризов и сердечно-сосудистых осложнений.

Открытое рандомизированное исследование в параллельных группах у 119 больных с гипертоническими кризами (ГК), ГБ 2-3 стадии [1,4,7] без острой коронарной или церебральной патологии. Купирование ГК проводилось внутривенным введением эналаприла 1,25 мг либо клофелина 1 мкг, в качестве поддерживающей терапии использовали: атенолол 25-100 мг/сутки, эналаприл 10-20 мг/сутки, гипотиазид 25-50 мг/сут. Терапия больных основной группы дополнялась Мексикором (300 мг/сут) внутривенно капельно ежедневно в течение 7 сут, с последующим переходом на прием капсулированной формы (300 мг/сут) в течение 40 сут.

Таблица 4.

Эффективность лечения на госпитальном и постгоспитальном этапах больных с гипертоническими кризами, (%)

КРИТЕРИЙ	Основная группа		Контрольная группа	
	10 сут.	40-50 сут.	10 сут.	40-50 сут.
Нормализация АД	76,1	83,3	68,8	76,6
Отсутствие повторных ГК, госпитализаций	—	95,2*	—	90,9
Нормализация суточного профиля АД	64,3*	73,8	50,6	66,2
Нормализация variability ритма сердца	78,5*	83,3	61,0	76,7

* - достоверно ($p < 0,05$), по сравнению с контрольной группой

**Эффективность лечения на госпитальном и постгоспитальном
этапах у больных с гипертоническими кризами,
осложненными отеком легких, (%).**

КРИТЕРИЙ	Основная группа		Контрольная группа	
	10 сут.	40-50 сут.	10 сут.	40-50 сут.
Нормализация АД	78,1*	84,1	61,1	76,3
Отсутствие повторных ГК, госпитализаций	–	100 *	–	83,3
Нормализация суточного- профиля АД	64,3*	71,4*	50,0	55,6
Нормализация вариабель- ности ритма сердца	71,4*	78,6*	55,6	61,1

* - $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой .

При лечении Мексикором, достоверно реже, чем в контроле отмечались пониженные значения суточного индекса АД и вариабельности ритма сердца на 10-50 сутки наблюдения. В контрольной группе достоверно чаще имели место повторные ГК и госпитализации в постгоспитальном периоде лечения.

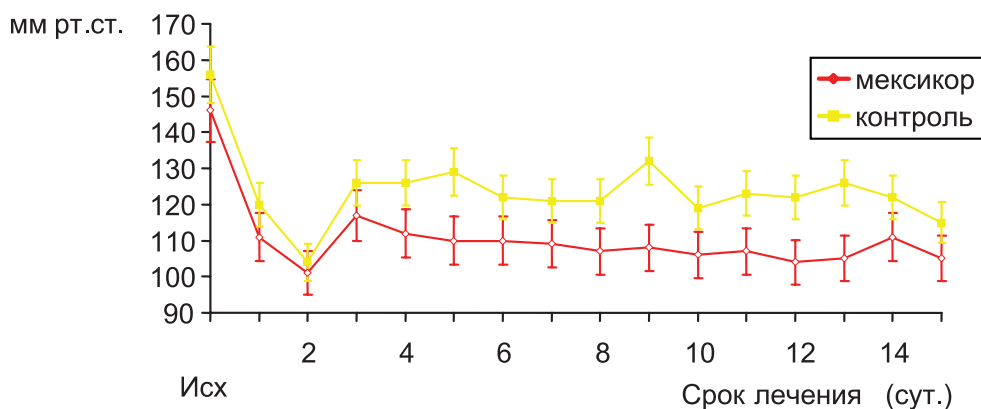


Рис. 35 Динамика среднего АД при лечении гипертонического криза

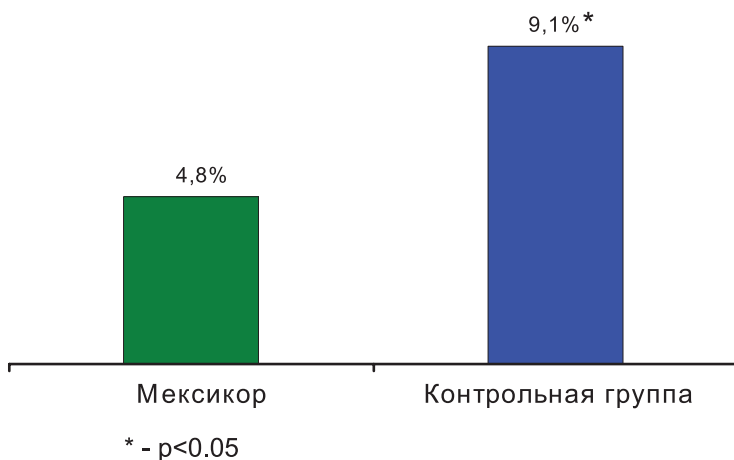


Рис. 36 Частота рецидивирования гипертонических кризов в течение 30 суток после выписки больных из стационара.

15. Эффективность Мексикора в комплексной терапии артериальной гипертензии.

Мексикор у больных гипертонической болезнью

- повышает гипотензивную эффективность иАПФ,
- улучшает суточный профиль артериального давления
- улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию плечевой артерии.

Открытое рандомизированное параллельное исследование двух групп больных (40 человек 48,7±2,5лет) со II ст. тяжести артериальной гипертензии. До исследования больные лечение не получали, при включении в исследование начинали прием эналаприла (20-30 мг/сут) в течение 1-го мес., терапия основной группы дополнялась приемом Мексикора (0,3г/сут).

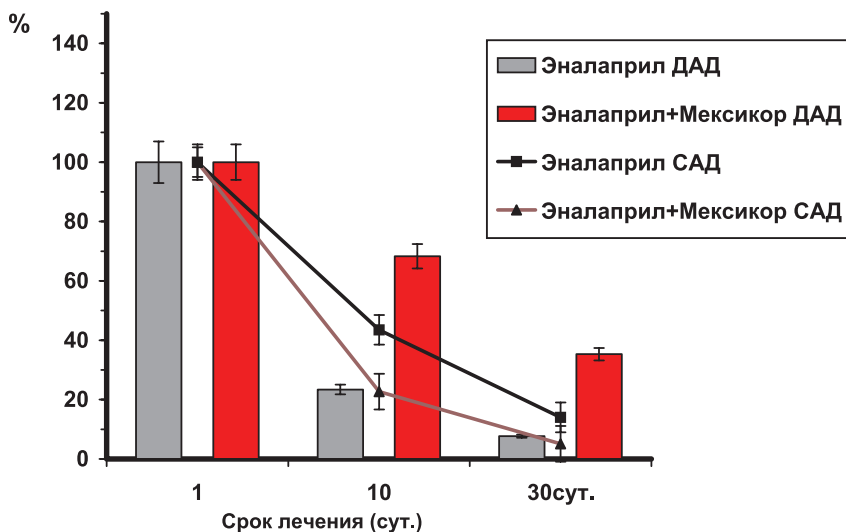


Рис. 37 Изменение суточного индекса площади САД и ДАД у больных артериальной гипертензией на фоне лечения эналаприлом и Мексикором.

Таблица 6.

Прирост диаметра плечевой артерии в результате пробы с реактивной гиперемией у больных артериальной гипертензией ($M \pm m$, %).

Проводимая Терапия	Сроки лечения		
	До лечения	10 сут.	30 сут.
Мексикор+ эналаприл	5,2±0,4	10,9±0,8*#	13,4±1,3*#
Эналаприл	5,7±0,6	8,1±0,7*	9,4±1,2 *

* - $p < 0,05$, достоверность различий с показателями до лечения.

- $p < 0,05$, достоверность различий по сравнению с контрольной группой.

16. Мексикор нормализует вариабельность ритма сердечной деятельности у больных с коронарной патологией.

Оценка вариабельности ритма сердца проведена по результатам приведенных выше исследований.

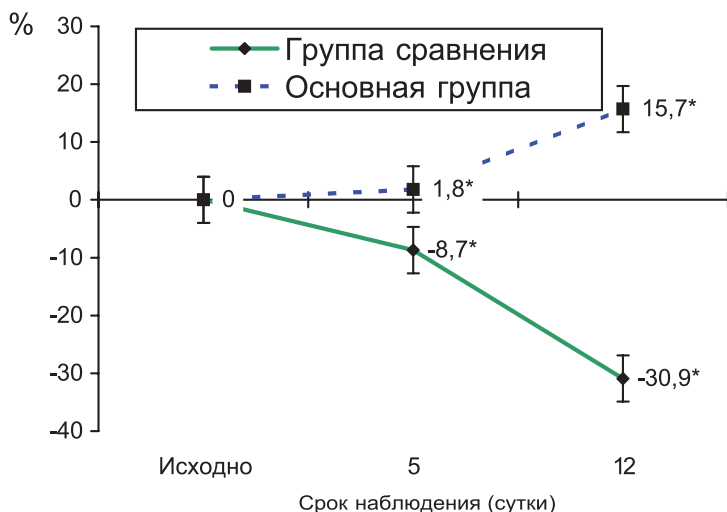


Рис. 37 Относительное изменение параметра SDNN у больных острым инфарктом миокарда при лечении Мексикором

Примечание: * - достоверность различий при $p < 0,05$.

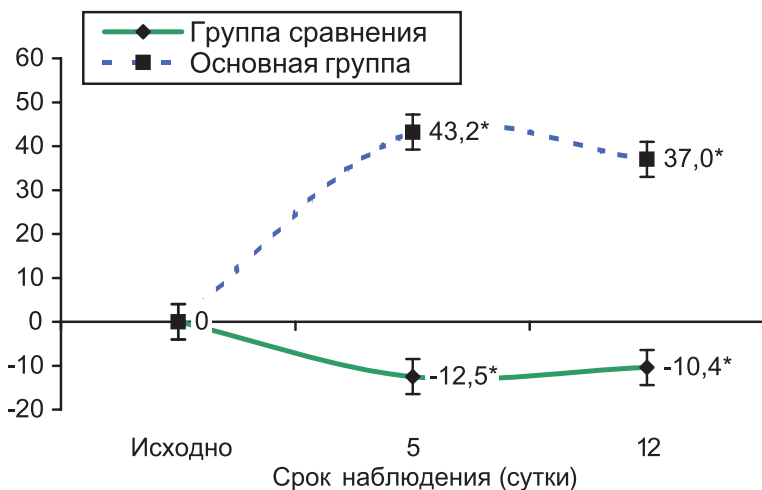


Рис. 38 Относительное изменение параметра HF у больных острым инфарктом миокарда при лечении Мексикором

Примечание: * - достоверность различий при $p < 0,05$.

Применение Мексикора с первых суток у больных с острой коронарной патологией на фоне традиционной терапии оказывало позитивное влияние на вариабельность ритма сердца и приводило (в сравнении с контрольными группами) к повышению ряда временных (SDNN, рNN50, RMSSD) и высокочастотных (HF) параметров, что свидетельствует об уменьшении риска развития терминальных аритмий и внезапной смерти.

17. Новые перспективы клинического применения Мексикора – лечение хронической сердечной недостаточности

- Мексикор улучшает клиническое течение ХСН у больных ИБС, увеличивая их физическую толерантность;
- Включение Мексикора в комплексную терапию больных ИБС с ХСН приводит к улучшению внутрисердечной гемодинамики и диастолической функции левого желудочка.

Открытое рандомизированное плацебоконтролируемое исследования эффективности Мексикора у больных ИБС с хронической сердечной недостаточностью (ХСН): 50 больных ИБС, ХСН IIIA, II-III ФК с постинфарктным кардиосклерозом в сочетании со стенокардией I-II ф.кл., длительно (более 3-мес.) принимавших до включения в исследование и продолжающих в течение всего периода наблюдения прием эналаприла (5-10 мг/сут), фуросемида 40-120 мг/нед , а также изосорбида-5-монинитрата 20-40 мг/сут (у 30 больных со II ф.кл. стенокардии в 60% случаев) получили в течение 2-х мес Мексикор (0,3г/сут).

Рис. 39

Схема исследования

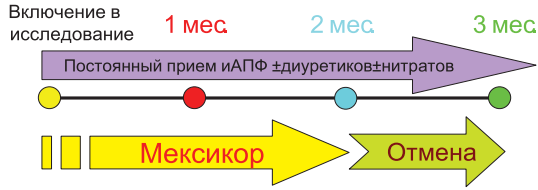


Рис. 40

Изменение параметров физической толерантности по результатам ТШХ у больных ИБС, ХСН (пройденный путь – S; скорость ходьбы – V)

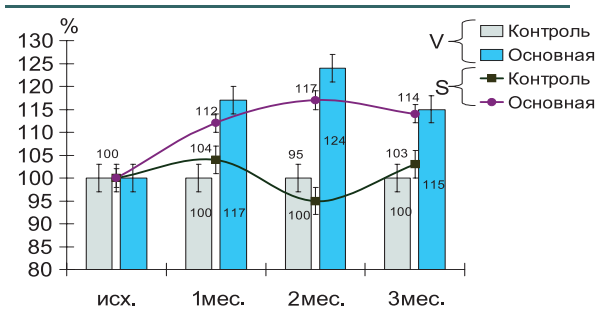
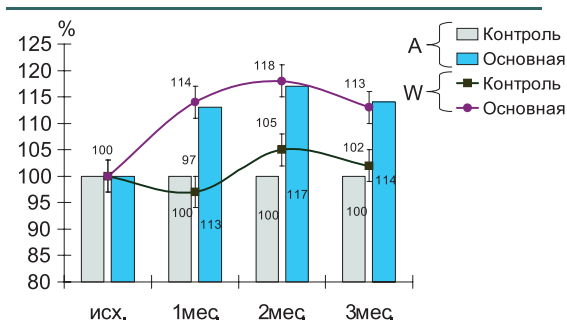


Рис. 41

Изменение параметров физической толерантности по результатам ТШХ у больных ИБС, ХСН (выполненная работа – A; Мощность - W)



Оценка физической толерантности больных проводилась с помощью теста с 6-ти минутной ходьбой (ТШХ), путем регистрации изменения параметров трансмитрального потока (отношение V_e/V_a), характеризующих диастолическую функцию левого желудочка, в ответ на динамическую и изометрическую нагрузку (подъем и удержание нижней конечности под углом 30^0).

Рис. 42

Динамика Е/А у больных ИБС, ХСН, I типом диастолической дисфункции на фоне лечения мексикором после динамической и изометрической нагрузок

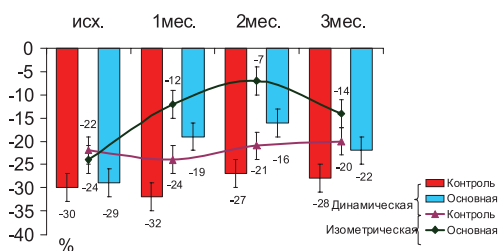
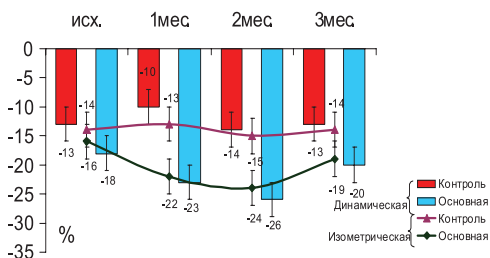


Рис. 43

Динамика Е/А у больных ИБС, ХСН, с псевдонормальным типом диастолической дисфункции при изометрической и динамической нагрузках на фоне лечения мексикором



Таким образом Мексикор улучшает внутрисердечную гемодинамику у больных ХСН в покое, при физической нагрузке и эффективен как при гипертрофическом, так и при псевдонормальном типе диастолической дисфункции левого желудочка

Список опубликованных исследований по препарату Мексикор

1. Голиков А.П., Лукьянов М.М., Рябинин В.А., Голиков П.П., Давыдов Б.В., Полумисков В.Ю. Мексикор в комплексном лечении и профилактике кризов у больных гипертонической болезнью // Клинические исследования лекарственных средств в России. - 2003. - №3-4. - С.56-59.
2. Голиков А.П., Полумисков В.Ю., Михин В.П., Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Давыдов Б.В., Руднев Д.В., Фролов А.А., Богословская Е.Н. Антиоксиданты-цитопротекторы в кардиологии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2004. - Ч.2. - №6. - С. 66-74.
3. Голиков А.П., Михин В.П., Полумисков В.Ю., Бойцов С.А., Богословская Е.Н., Весельева Н.В., Лукьянов М.М., Руднев Д.В., Фролов А.А. Эффективность цитопротектора мексикора в неотложной кардиологии // Терапевтический архив. - 2004. - Т.76. - №4. - С.60-65.
4. Голиков А.П., Давыдов Б.В., Руднев Д.В., Клычникова Е.В., Быкова Н.С., Рябинин В.А., Полумисков В.Ю., Николаева Н.Ю., Голиков П.П. Влияние мексикора на окислительный стресс при остром инфаркте миокарда // Кардиология. - 2005. - Т.45. - №7. - С.21-26.
5. Голиков А.П., Полумисков В.Ю., Михин В.П., Михайлова Т.Ю., Шарова В.Г., Зуева О.Н., Панькова Е.О., Спасский А.А. Метаболический цитопротектор мексикор в терапии стабильной стенокардии напряжения / Агрокурорт. - 2005. - №2. - С.13-20.
6. Голиков А.П., Лукьянов М.М., Полумисков В.Ю., Голиков П.П., Давыдов Б.В., Руднев Д.В. Новые возможности лечения и профилактики гипертонических кризов у больных с сочетанием гипертонической болезни и ишемической болезни сердца // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2005. Ч1, №3. - С.10-16.
7. Полумисков В.Ю., Голиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П., Шляхто Е.В., Трешкур Т.В., Иоселиани Д.Г., Колединский А.Г., Балаболкин М.И., Лукьянов М.М., Руднев Д.В., Спасский А.А. Мексикор® - новый подход к терапии сердечно-сосудистых заболеваний // Агрокурорт (Научно-практический журнал). - 2006. - №2 (24). - С.20-32
8. Еремин П.А., Михин В.П., Сумин С.А., Монахова Н.Е., Долгина И.И., Волкова Н.А., Яворский А.Ф., Косолапов А.Н. Уменьшение токсического повреждения миокарда при лечении синдрома эндогенной интоксикации // Журнал «Вестник интенсивной терапии», 2005, №6 - С.30-32.
9. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. М: Изд. Института биомедицинской химии РАН; 1995
10. Лукьянова Л.Д. Метаболические эффекты 3-оксипиридина сукцината.

Хим. фарм. журнал 1990; 8: 8-11.

11. Михин В.П., Михайлова Т.Ю., Харченко А.В., Прасолов А.В. Эффективность пролонгированных нитратов у больных стабильной стенокардией напряжения на фоне сочетанного применения мексикора // Клинические исследования лекарственных средств в России. - 2003. - N2. - С23-26.

12. 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.

13. Савельева В.В., Михин В.П., Николенко Т.А., Харченко А.В. 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

14. Савельева В.В., Михин В.П., Николенко Т.А., Харченко А.В., Зуева О.Н. Влияние мексикора на диастолическую функцию левого желудочка больных хронической сердечной недостаточностью на фоне изометрической нагрузки / Нижегородский медицинский журнал 2006. - N5. - С.143-147.

15. Сернов Л.Д. Клинико-экспериментальное исследование противоишемической и гиполипидемической активности мексикора / Клинические исследования лекарственных средств в России. - 2004. - N1. - С24-28.

16. Хлебодаров Ф.Е., Михин В.П., Мезенцева Н.Л., Забелина И.В. Влияние сочетанной терапии мексикором и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента на суточный профиль артериального давления и эндотелийзависимую вазодилатацию плечевой артерии у больных артериальной гипертензией / Медицинский вестник МВД. - 2005. - N2. - С.9-11.

17. Д.Г. Иоселиани, А.Г. Колединский, Н.В. Кучкина. Возможно ли ограничение реперфузионного повреждения кардиомиоцитов при эндоваскулярном восстановлении кровотока в инфарктотетственной артерии путем внутривенного введения метаболических цитопротекторов? // Международный журнал интервенционной кардиологии. 2006. - № 11. - С.11

18. 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 кардиологии, 2004-2005 г. – 16с.

19. 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 г. – 38с.

20. 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 – 8с.

21. 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 – 7с.

22. 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.

23. 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 гг. – 43с.

24. 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.

25. Краткий отчет о клиническом исследовании эффективности мексикора у больных ишемической болезнью сердца \ Пермь: Пермская государственная медицинская академия МЗ РФ - 2с.

26. Отчет о клинической апробации препарата мексикор у больных ишемической болезнью сердца \ Каменева Н.В. – Курск: МУЗ Городская больница №1, 2004 г. – 14с.

27. Отчет по клинической апробации препарата Мексикор у больных ишемической болезнью сердца \ проф. Придачина Л.С. – Белгород: МУЗ Городская больница №2, 2004 г. – 12с.

28. Отчет по клинической апробации препарата Мексикор у больных ишемической болезнью сердца. \ Лопырев В.А. - Старый Оскол: МУЗ Городская больница №2 2004 г. – 23с.