УДК 615.225:616.731-005

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НА ИНТЕРВАЛ QT ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

Прекина В.И., Самолькина О.Г.

ФГБОУ ВПО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Саранск, e-mail: dep-general@adm.mrsu.ru

Обследовано 104 больных артериальной гипертензией и ишемическим инсультом в остром периоде. Оценивали влияние препаратов метаболического действия в составе комплексной базовой терапии на динамику показателей интервала QT по данным холтеровского мониторирования через 10 дней курсового применения. Выявлена положительная динамика интервала QT при лечении базовыми препаратами, проявляющаяся в уменьшении суммарной продолжительности удлиненного нитервала QTc. Отмечено отсутствие влияния препарата с антиоксидантным действием – 3-оксипиридина сукцината на продолжительность интервала QT, свидетельствующее о безопасности его применения в остром периоде ишемического инсульта. Установлена корреляционная связь уменьшения суммарной продолжительности эпизодов удлиненного интервала QTc с уменьшением общего количества желудочковых экстрасистол, их плотности и количества ранних экстрасистол в динамике через 10 дней лечения, свидетельствующая об уменьшении электрической нестабильности миокарда на фоне проводимой терапии. Применение магния сульфата и калия хлорида не увеличивало положительный эффект базовой терапии на интервал QT, вероятно, вследствие отсутствия таких электролитных нарушений, как гипокалиемия и гипомагниемия.

Ключевые слова: ишемический инсульт, интервал QT, 3-оксипиридина сукцинат, магния сульфат, калия хлорид

ANALYSIS OF EFFECT OF METABOLIC DRUGS ON THE QT INTERVAL IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE

Prekina V.I., Samolkina O.G.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «Mordovian state university named after N.P. Ogaryov», Saransk, e-mail: dep-general@adm.mrsu.ru

104 patients with arterial hypertension and ischemic stroke in the acute period were surveyed. Effect of metabolic drugs, as components of complex background therapy, on the dynamics of indices of the QT interval, according to the Holter monitoring results in 10 days term use, was evaluated. It is detected that the QT interval has a positive effect when used with background preparations, which leads to the reduction of the total duration of the extended QTs interval. It is noted that there's no effect of the preparation with the antioxidant effect – 3-oksipiridina succinate on the length of the QT interval. It indicates that the usage of the preparation is completely safe during the acute period of ischemic stroke. It is established that there is a correlation between the reduction of the total duration of episodes of the prolonged QTc interval and the reduction of the total number of ventricular extrasystoles, their density and the number of the early extrasystoles in dynamics after 10 days medication. It testifies the decrease of the electric instability of myocard during the ongoing therapy. The use of magnesium sulfate and potassium chloride did not increase the positive effect of the background therapy on the QT interval, probably due to the lack of elektrolytic violations, such as hypokalemia and hypomagnesemia.

Keywords: ischemic stroke, the interval QT, 3-oksipiridina succinate, magnesium sulfate, potassium chloride

Одним из факторов электрической нестабильности миокарда является удлиненный интервал QT, при котором повышается риск внезапной сердечной смерти вследствие развития желудочковых аритмий [6]. Острый инсульт ассоциируется с удлинением интервала QT [3, 7–9], поэтому важным является оценка влияния лекарственных препаратов на его продолжительность, с целью не только эффективности, но и безопасности лечения.

Цель работы – изучить влияние 3-оксипиридина сукцината, магния сульфата и калия хлорида в комплексной базовой терапии острого ишемического инсульта на продолжительность интервала QT.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на базе неврологического отделения ГБУЗ РМ «РКБ № 4» г. Саранска. В исследование включено 104 больных с артериальной гипертензией (АГ) и острым ишемическим инсультом в возрасте от 40 до 84 лет, средний возраст – 61,23 ± 1,23 года, мужчин – 53 (50,96%), женщин – 51 (49,04%). Критерии включения: АГ и ишемический характер поражения вещества головного мозга (по данным нейровизуализации) с давностью развития острой очаговой неврологической симптоматики не более 3-х суток. Атеротромботический инсульт диагностирован у 86 (82,69%) пациентов; лакунарный инсульт – у 20 (19,23%). Тяжесть инсульта оценивалась к моменту окончания лечения в стационаре по классификации Гусева Е.И. (1962 г.). Легкий инсульт был у 18 (17,31%), средней тяжести – у 79 (75,96%), тяжелый – у 7 (6,73%) больных. Критерии исключения: хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК, нарушения внутрижелудочковой проводимости по данным электрокардиограммы; прием препаратов, влияющих на продолжительность интервала QT.

Краткая характеристика исследуемых лекарственных препаратов. 3-оксипиридина сукцинат (3-ОПС) – (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина

сукцинат) синтетический водорастворимый антиоксидант из группы 3-оксипиридинов. В работе использовался мексидол 250 мг в сутки в/в. Магния сульфат ($MgSO_4$) – 25 % – 10 мл внутривенно капельно на 200 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. Калия хлорид (KCl) – применялся 3 % – 30 мл внутривенно капельно на 200 мл 0,9 % раствора натрия хлорида.

Оценка влияния метаболических препаратов на продолжительность интервала QT проводилась ретроспективно. Пациенты были разделены на следующие группы: **Группа 1 (БТ) (n = 15).** Получали только базовую терапию (БТ) инсульта, включающую: глицин 0,2 г сублингвально 3 раза в день; семакс 0,1 % по 2 капли в каждый носовой ход 3 раза в сутки в течение 5 дней; ацетилсалициловая кислота 0,125 г один раз в день; гепарин п/к живота; антигипертензивная терапия (И-АПФ, АРА-II, бета-блокаторы, антагонисты кальция, диуретики); с 6 дня от развития инсульта – пентоксифиллин 2 % – 5,0 + раствор натрия хлорида 0,9 % – 200,0 в/в капельно № 5. **Группа 2 (БТ + 3-ОПС) (n = 18).** Получали дополнительно к базовой терапии 3-ОПС 250 мг (5 мл) в/в капельно 1 раз в день № 10. **Группа 3 (БТ + $MgSO_4$) (n = 12).** Получали дополнительно к базовой терапии магния сульфат 25 % – 10 мл внутривенно капельно на 200 мл 0,9 % раствора натрия хлорида № 10. **Группа 4 (БТ + $MgSO_4$ + 3-ОПС) (n = 21).** Получали дополнительно к базовой терапии магния сульфат 25 % – 10 мл внутривенно капельно на 200 мл 0,9 % раствора натрия хлорида № 10, 3-ОПС 250 мг (5 мл) в/в капельно № 10. **Группа 5 (БТ + $MgSO_4$ + KCl) (n = 27).** Получали дополнительно к базовой терапии магния сульфат 25 % – 10 мл и калия хлорид 3 % – 30 мл внутривенно капельно на 200 мл 0,9 % раствора натрия хлорида № 10. **Группа 6 (БТ + $MgSO_4$ + KCl + 3-ОПС) (n = 11).** Получали дополнительно к базовой терапии магния сульфат 25 % – 10 мл и калия хлорид 3 % – 30 мл внутривенно капельно на 200 мл 0,9 % раствора натрия хлорида № 10, 3-ОПС 250 мг (5 мл) в/в капельно № 10.

Холтеровское мониторирование проводилось с использованием системы «МИОКАРД-ХОЛТЕР» в 3-х отведениях (V_2, V_5, и aVF) в течение 24 часов дважды: в первые 2–3 суток от развития инсульта и в динамике через 10 дней лечения. Оценивали следующие показатели: QT максимальный (макс), QT корригированный (QTc), рассчитанный по модифицированной формуле Базетта ($QTc = QT/\sqrt{RR}$); QTc макс. За нормальный QTc принимали значение 350–440 мс. За удлинение интервала QTc принимали значения: > 460 мс (порог 1) и > 440 мс (порог 2) (пограничные значения). За минимальный эпизод удлиненного интервала QTc принимали эпизод продолжительностью не менее 20 с. Оценивали суммарную продолжительность эпизодов удлиненного интервала QTc за сутки в минутах. Определяли количество желудочковых экстрасистол (ЖЭС) за сутки и их плотность за 1 час. Из биохимических исследований оценивали содержание калия и магния в сыворотке крови.

Полученные результаты обрабатывались методом вариационной статистики на компьютере с использованием программы Excel путем расчета средних арифметических величин (M) и ошибок средних (m). Для сравнения показателей до и после лечения использовали парный критерий Стьюдента и критерий Уилкоксона, оценки различий динамики показателей двух групп – критерий Стьюдента, взаимосвязи двух величин – коэффициент корреляции Пирсона (r).

Результаты исследования и их обсуждение

Динамика показателей интервала QT у больных групп 1 (БТ) и 2 (БТ + 3-ОПС) была положительной без существенных межгрупповых различий: суммарная продолжительность эпизодов удлиненного QTc за сутки уменьшалась соответственно: > 460 мс – на 88,30 % (P = 0,048) и 74,92 % (P = 0,048), > 440 мс – на 86,41 % (P = 0,048) и 71,95 % (P = 0,049) (табл. 1).

Таблица 1

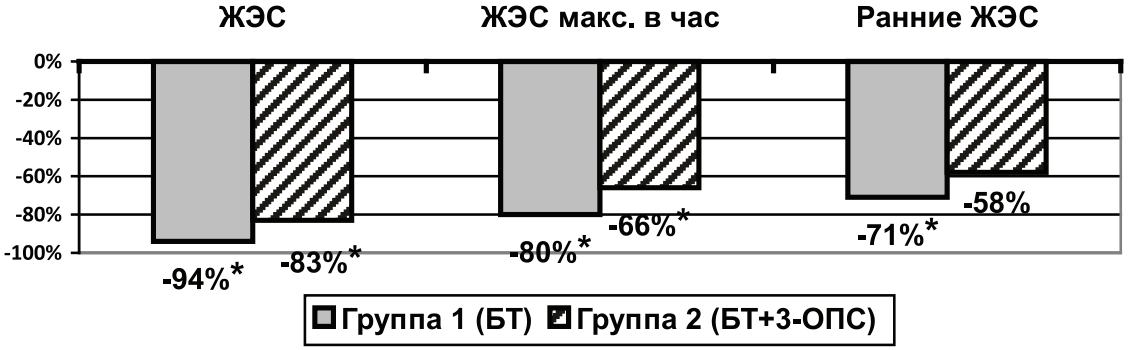
Влияние 3-ОПС на динамику интервала QT (M ± m; Δ, %)

Показатели		Группа 1 (БТ) (*n* = 15)		Группа 2 (БТ + 3-ОПС) (*n* = 18)	
		M ± m	Δ, %	M ± m	Δ, %
QTмакс., мс	1	450,71 ± 14,66	–2,85 **P = 0,11**	432,35 ± 7,30	1,77
	2	437,86 ± 9,79		440,00 ± 8,45	
QTc макс., мс	1	497,14 ± 9,04	–0,72	510,18 ± 6,85	–5,11 **P = 0,043**
	2	493,57 ± 7,60		484,12 ± 5,56	
QTc > 460 мс, мин	1	30,08 ± 15,87	–88,30 **P = 0,048**	6,06 ± 3,56	–74,92 **P = 0,048**
	2	3,52 ± 1,06		1,52 ± 1,10	
QTc > 440 мс, мин	1	131,23 ± 57,33	–86,41 **P = 0,048**	70,65 ± 41,38	–71,95 **P = 0,049**
	2	17,84 ± 6,78		19,82 ± 14,05	

Примечания: 1 – показатели исходные; 2 – показатели в динамике; Δ, % – динамика в %; P – ошибка достоверности динамики показателя (в сравнении с исходным).

Интересным наблюдением было снижение желудочковых экстрасистол (ЖЭС) как в 1-й, так и во 2-й группах больных: количество ЖЭС уменьшилось на 94,10 % (с 189,73 ± 102,79 до 11,20 ± 3,57) (P = 0,048) и 83,43 % (с 236,88 ± 106,92 до 39,24 ± 14,31) (P = 0,047), их плотность (максимальное количество за любой час) –

на 79,53 % (с 19,20 ± 10,29 до 3,93 ± 1,99) (P = 0,48) и 65,77 % (с 25,94 ± 10,84 до 8,88 ± 4,03) (P = 0,047), ранних ЖЭС – на 70,63 % (с 1,60 ± 1,32 до 0,47 ± 0,19) (P = 0,049) и 58,33 % (с 0,24 ± 0,14 до 0,10 ± 0,06) (P = 0,17) соответственно (рисунок). Межгрупповых различий динамики ЖЭС не было.



*Влияние 3-оксипиридина сукцината в составе комплексной базовой терапии на динамику ЖЭС (Δ, %). Примечание. * – достоверность различий с исходными данными (P < 0,05)*

Корреляционный анализ показал достоверную связь суммарной продолжительности эпизодов удлиненного QTc и общего количества ЖЭС, их плотности и количества ранних ЖЭС. Более яркая связь наблюдалась в группе 2, которая в динамике уменьшилась или исчезла (табл. 2).

Таблица 2

Динамика корреляционной связи ЖЭС и суммарной продолжительности эпизодов удлиненного интервала QTc больных групп 2 (БТ + 3-ОПС) (r) (*n* = 18)

Показатели	ЖЭС		Максимально в час		Ранние ЖЭС	
	2-е сут.	12-е сут.	2-е сут.	12-е сут.	2-е сут.	12-е сут.
QTc > 460, мс	0,451 **P < 0,05**	0,120	0,580 **P < 0,02**	0,111	0,792 **P < 0,001**	0,129
QTc > 440, мс	0,583 **P < 0,02**	0,450 **P < 0,05**	0,749 **P < 0,001**	0,570 **P < 0,02**	0,892 **P < 0,001**	0,590 **P < 0,02**

Примечание. P – вероятность ошибки достоверности коэффициента корреляции.

Изложенное показывает важную роль удлиненного интервала QTc в генезе ЖЭС при остром ишемическом инсульте, а также свидетельствует об эффективности базовой терапии инсульта в уменьшении электрической нестабильности миокарда через 10 дней лечения. Применение 3-ОПС в составе базовой терапии не влияет на продолжительность интервала QT, что доказывает безопасность его использования при ишемическом инсульте.

Динамика показателей интервала QT при применении магния сульфата (группа 3) и магния сульфата в комбинации с 3-ОПС в составе базовой терапии (группа 4) также была положительной без существенных межгрупповых различий: уменьшилась суммарная продолжительность эпизодов удлиненного интервала QTc > 460 мс – на 76,14 (P = 0,046) и 75,72 % (P = 0,045), > 440 мс – на 86,94 (P = 0,048) и 80,54 % (P = 0,044) соответственно (табл. 3). Динамика показателей в этих группах была сопоставима с таковой группы 1, что свидетельствует об отсутствии дополнительного положительного влияния магния сульфата и его комбинированного применения с 3-ОПС на продолжительность интервала QT.

Известно, что продолжительность интервала QT отрицательно коррелирует с уровнем магния сыворотки крови [2, 6]. В проведенном исследовании у больных гипомагниемии не было, не выявлено и достоверной связи суммарной продолжительности эпизодов удлиненного интервала QTc с уровнем магния сыворотки крови. Средний уровень магния сыворотки крови в динамике не менялся (0,89 ± 0,01 и 0,90 ± 0,01 соответственно), что позволило исключить гипомагниемию как причину удлинения

интервала QT у больных с ишемическим инсультом. Применение магния сульфата может быть оправданным в условиях удлиненного интервала QT с целью профилактики желудочковых аритмий, независимо от уровня магния крови [4].

Таблица 3

Влияние магния сульфата и магния сульфата в комбинации с 3-оксипиридина сукцинатом на динамику показателей интервала QT (M ± m; Δ, %)

Показатели		Группа 1 (БТ) (n = 15)		Группа 3 (БТ + $MgSO_4$) (n = 12)		Группа 4 (БТ + $MgSO_4$ + 3-ОПС) (n = 21)	
		M ± m	Δ, %	M ± m	Δ, %	M ± m	Δ, %
QTмакс., мс	1	450,71 ± 14,66	–2,85 P = 0,106	435,00 ± 8,66	–1,38 P = 0,188	433,53 ± 11,11	–4,34 P = **0,007**
	2	437,86 ± 9,79		429,00 ± 6,77		414,71 ± 7,18	
QTc макс., мс	1	497,14 ± 9,04	–0,72	485,00 ± 2,89	–3,92	478,82 ± 5,81	–0,12
	2	493,57 ± 7,60		466,00 ± 2,89		478,24 ± 6,93	
QTc > 460 мс, мин	1	30,08 ± 15,87	–88,30 **P = 0,048**	0,88 ± 0,51	–76,14 **P = 0,046**	1,73 ± 0,89	–75,72 **P = 0,045**
	2	3,52 ± 1,06		0,21 ± 0,11		0,42 ± 0,24	
QTc > 440 мс, мин	1	131,23 ± 57,33	–86,41 **P = 0,048**	9,88 ± 4,31	–86,94 **P = 0,048**	24,46 ± 13,85	–80,54 **P = 0,044**
	2	17,84 ± 6,78		1,29 ± 0,51		4,76 ± 2,18	

Примечания: 1 – показатели на 2-сутки инсульта (исходные); 2 – показатели в динамике через 10 дней лечения; P – ошибка достоверности динамики (в сравнении с исходным).

Динамика показателей интервала QT в группах 5 (БТ + $MgSO_4$ + KCl) и 6 (БТ + $MgSO_4$ + KCl + 3-ОПС) также была положительной без существенных межгрупповых различий. Суммарная продолжительность эпизодов удлиненного интервала QTc уменьшилась соответственно: > 460 мс – на 76,16 % (P = 0,049) и 96,72 % (P = 0,049); > 440 мс. – на 70,60 % (P = 0,035) и 77,15 % (P = 0,049) (табл. 4). При сравнении динамики показателей в группах 5 и 6 с динамикой показателей группы 3 достоверных различий не выявлено, что свидетельствует об отсутствии дополнительного влияния калия хлорида на продолжительность интервала QT.

Таблица 4

Влияние магния сульфата в комбинации с калия хлоридом и магния сульфата в комбинации с калия хлоридом и 3-оксипиридина сукцинатом на динамику интервала QT (M ± m; Δ, %)

Показатели		Группа 3 (БТ + $MgSO_4$) (n = 12)		Группа 5 (БТ + $MgSO_4$ + KCl) (n = 27)		Группа 6 (БТ + $MgSO_4$ + KCl + 3-ОПС) (n = 11)	
		M ± m	Δ, %	M ± m	Δ, %	M ± m	Δ, %
QTмакс., мс	1	435,00 ± 8,66	–1,38 **P = 0,188**	454,17 ± 6,48	–2,29 **P = 0,129**	448,89 ± 9,78	–3,22 **P = 0,067**
	2	429,00 ± 6,77		443,75 ± 8,12		434,44 ± 11,07	
QTc макс., мс	1	485,00 ± 2,89	–3,92	501,67 ± 6,67	–2,58	493,33 ± 6,87	–3,38 **P = 0,105**
	2	466,00 ± 2,89		488,75 ± 3,26		476,67 ± 8,33	
QTc > 460 мс	1	0,88 ± 0,51	–76,14 **P = 0,046**	4,32 ± 1,42	–76,16 **P = 0,049**	22,57 ± 16,06	–96,72 **P = 0,049**
	2	0,21 ± 0,11		1,03 ± 0,61		0,74 ± 0,49	
QTc > 440 мс	1	9,88 ± 4,31	–86,94 **P = 0,048**	73,00 ± 22,71	–70,60 **P = 0,035**	115,34 ± 79,00	–77,15 **P = 0,049**
	2	1,29 ± 0,51		21,46 ± 11,88		26,35 ± 18,28	

Примечания: 1 – показатели исходные; 2 – показатели в динамике через 10 дней лечения; Δ, % – динамика в %; P – ошибка достоверности динамики показателя (в сравнении с исходным).

Отсутствие влияния калия хлорида на продолжительность интервала QT можно объяснить отсутствием значимой гипокалиемии у больных в проведенном исследовании. Средний уровень калия сыворотки крови при поступлении составил – 4,12 ± 0,11 ммоль/л и существенно не изменился в динамике – 4,32 ± 0,12 ммоль/л.

Относительно быстрая положительная динамика интервала QT у больных в проведенном исследовании, вероятно, обусловлена симпатоадреналовым механизмом его удлинения в остром периоде инсульта. Патогенез удлинения интервала QT при остром инсульте мало изучен, предполагается нейрогенный механизм, связанный с резким усилением адренергических влияний на сердце. В экспериментальном исследовании установлена прямая корреляция между очень высоким содержанием в крови катехоламинов и выраженностью удлинения интервала QT при острой ишемии мозга [1].

Выводы

1. Базовая терапия ишемического инсульта уменьшает суммарную продолжительность эпизодов удлиненного интервала QTc. Применение 3-оксипиридина сукцината, магния сульфата и калия хлорида в течение 10 дней в составе базовой терапии не оказывает дополнительного положительного влияния на динамику интервала QTc.

2. Снижение суммарной продолжительности эпизодов удлиненного интервала QTc коррелирует с уменьшением желудочковых экстрасистол.

Список литературы

1. Астраханцева С.П. Электрокардиографические изменения в острой стадии мозгового инсульта: автореф. дис. … канд. мед. наук. – Л., 1966. – 18 с.

2. Городецкий В.В. Препараты магния в медицинской практике. Малая энциклопедия магния / В.В. Городецкий, О.Б. Талибов. – М.: Медпрактика, 2003. – 44 с.

3. Дубенко О.Е. Нейрокардиальные изменения у больных в острый период различных типов мозгового инсульта / О.Е. Дубенко, И.А. Ракова // Новости медицины и фармации. Неврология (328) (тематический номер). – 2010.

4. Фогорос Р.Н. Антиаритмические средства: пер. с англ.; под ред. проф. Ю.М. Познякова, А.В. Тарасова. – М.: Изд-во «БИНОМ», 2009. – 200 с.

5. Шилов А.М. Синдром удлиненного интервала QT как предикт сложных нарушений сердечного ритма и проводимости: учебно-методическое пособие / А.М. Шилов, М.В. Мельник. – М.: ИД Медпрактика, 2006. – 37 с.

6. Школьникова М.А. Диагностика, стратификация риска внезапной смерти и лечение основных молекулярно-генетических вариантов синдрома удлиненного интервала QT / М.А. Школьникова, М.С. Харлап, Р.А. Ильдарова, В.В. Березницкая, Л.А. Калинин // Кардиология. – 2011. – № 5. – С. 50–61.

7. Mulcahy J. Electrocardiogram QT interval increases in acute stroke / J. Mulcahy, P. Johnson, M. James // Cerebrovasc Dis. – 2010. – Jan; 29(2). – P. 178–180. Epub 2009 Dec 1.

8. Soliman E.Z. Prolongation of QTc and Risk of Stroke: The REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) Study / E.Z. Soliman, G. Howard, M. Cushman, B. Kissela, D. Kleindorfer, A. Le, S. Judd, L.A. McClure, V.J. Howard // J Am Coll Cardiol. – 2012. – Apr 17; 59(16). – P. 1460–1467.

9. Stead L.G. Prolonged QTc as a predictor of mortality in acute ischemic stroke / L.G. Stead, R.M. Gilmore, M.F. Bellolio, L. Vaidyanathan, A.L. Weaver, W.W. Decker, R.D. Brown // J Stroke Cerebrovasc Dis. – 2009. – Nov-Dec; 18(6). – P. 469–474.

References

1. Astrakhantseva S.P. *Electrocardiographic changes in the acute stage of stroke. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk.* Leningrad, 1966. 18 p.

2. Gorodetsky V.V., Talibov O.B. M*agnesium products in the medical practice. Small encyclopedia magnesium*. Moskov, Medpraktika, 2003. 44 p.

3. Dubenko O.E., Rakova I.A. *Neurocardiology changes in patients in the acute period of the different types of cerebral stroke.* «News of medicine and pharmacy», Neurology (328) (theme number), 2010.

4. Fogoros R.N. *Antiarrhythmic agent*. Per. s angl.; under the editorship of prof Y.M. Poznyakov, A.V. Tarasov. Moskov, Publishing BINOM, 2009. 200 p.

5. Shilov A.M., Melnik M.V. *Syndrome long QT as predict of complex cardiac rhythm and conductivity.* Educational-methodical manual. Moskov, ID Medpraktika, 2006. 37 p.

6. Shkolnikova M.A., Charlap M. S., Ildarova R.A., Bereznitska V.V., Kalinin L.A. *Diagnostics, stratification of the risk of sudden death and the treatment of major molecular-genetic variants of long QT syndrome*. Cardiology, 2011, no 5, pp. 50–61.

7. Mulcahy J., Johnson P., James M. *Electrocardiogram QT interval increases in acute stroke.* Cerebrovasc Dis., 2010, jan, 29(2), pp. 178–180. Epub 2009 Dec 1.

8. Soliman E.Z., Howard G., Cushman M., Kissela B., Kleindorfer D., Le A., Judd S., McClure L.A., Howard V.J. *Prolongation of QTc and Risk of Stroke*: *The REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) Study.* J Am Coll Cardiol. , 2012, apr 17; 59(16), pp. 1460–1467.

9. Stead L.G., Gilmore R.M., Bellolio M.F., Vaidyanathan L., Weaver A.L., Decker W.W., Brown R.D. *Prolonged QTc as a predictor of mortality in acute ischemic stroke.* J Stroke Cerebrovasc Dis., 2009, nov-dec; 18(6), pp. 469–474.

Рецензенты:

Инчина В.И., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии, ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н.П. Огарева», г. Саранск;

Мосина Л.М., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н.П. Огарева», г. Саранск.

Работа поступила в редакцию 29.08.2014.