



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **63388** (13) **U**
(51) МПК (2011.01)
A61K 36/00ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**ОПИС**
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту**(54) СПОСІБ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ ПРИ СПОЛУЧЕНІЙ ПАТОЛОГІЇ**

1

2

(21) u201102457

(22) 02.03.2011

(24) 10.10.2011

(46) 10.10.2011, Бюл.№ 19, 2011 р.

(72) МАНІЩЕНКОВА ЮЛІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА,
ШКАЛА ЛЮБОВ ВОЛОДИМИРІВНА(73) МАНІЩЕНКОВА ЮЛІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА,
ШКАЛА ЛЮБОВ ВОЛОДИМИРІВНА(57) Спосіб реабілітації хворих при сполученій па-
тології, що включає застосування у хворих після
стаціонарного лікування дієтотерапії, дотримання
режиму праці та відпочинку, санації хронічних вог-

нищ інфекції, який **відрізняється** тим, що призна-
чався внутрішньо канефрон Н по 2 драже 3 рази
на добу незалежно від прийому їжі протягом 1 мі-
сяця поряд з цукрознижувальною терапією за до-
помогою гліквідону по 45-60 мг на добу у 3 прийо-
ми під час їжі або інсулінотерапія за традиційною
схемою, яка полягає у введенні інсуліну короткої
(1/3 загальної дози) та середньої тривалості (2/3
загальної дози) при розрахунку інсуліну 0,5-0,7
ОД/кг маси тіла дії двічі на добу - перед сніданком і
вечерею, щоденно, постійно.

Корисна модель належить до медицини: внут-
рішніх хвороб.

Проблема поєднаної патології є однією з най-
більш актуальних для сучасної клінічної медицини.
Так, не менше 40 % осіб у віці 15-75 років мають
одночасно дві та більше хвороби, а чотири хворо-
би поєднуються у кожного п'ятого терапевтичного
хворого [15]. Існують дані, що у пацієнтів понад 65
років відмічається 8-14 хвороб, патогенетично по-
в'язаних між собою [10, 17]. Особливу увагу при-
вертає сполучена патологія, яка включає цукровий
діабет (ЦД) через значну розповсюдженість та
суттєві темпи росту захворюваності, що надало
ВООЗ визначити дану патологію як «глобальну
неінфекційну епідемію» ХХІ сторіччя. У розвине-
них європейських країнах поширеність ЦД зустрі-
чається у 3-10 % в загальній популяції, переважно
у вигляді ЦД 2 типу [3, 4, 16].

Наявність ЦД спричиняє в організмі низку ме-
таболічних порушень, в першу чергу, вуглеводного
обміну, а також білкового та ліпідного з наступни-
ми змінами імунного статусу. Це формує базис до
розвитку неспецифічних запальних процесів, зок-
рема, у сечовивідній системі, а саме - пієлонефри-
ту (ПН). Поширеність хронічного ПН при наявності
ЦД складає 35 %, що в 7-8 разів вище, ніж у за-
гальній популяції [5, 8]. Через хронічну гіперглікемію,
глюкозурію, полінейропатію у хворих на ЦД зап-
альний процес має тенденцію до хронізації [6, 12].
Це зумовлює необхідність проведення раціональ-
ної терапії та активних реабілітаційних заходів в
період після закінчення стаціонарного лікування
для запобігання реінфекції та подовження періоду

клініко-лабораторної ремісії хронічного ПН поряд з
підтриманням компенсації ЦД, що потребує розро-
бки нових засобів раціональної терапії.

Традиційний комплекс реабілітаційних заходів,
у хворих з хронічним ПН та супутнім ЦД 2 типу,
повинен включати: режим праці та відпочинку,
дієтотерапію, санацію вогнищ хронічної інфекції,
протирецидивну та цукрознижувальну терапію,
санаторно-курортне лікування [14].

Проте наявність двох хронічних захворювань
призводить до взаємообтяжуючого впливу, що
сприяє частим загостреннями хронічного ПН і по-
требує додаткової антибактеріальної терапії.

При цьому тривалий прийом антимікробної те-
рапії супроводжується збільшенням побічних ефе-
ктів, а саме: появою алергічних реакцій, дисбіозу,
виникненням антибіотикорезистентності, знижен-
ням імунореактивності, активацією метаболічних
порушень у печінці, що при поєднанні з ЦД дуже
важливо, за рахунок появи дісметаболічних про-
явів, а в деяких випадках - розвитком нефротокси-
чного впливу. До того ж, слід пам'ятати про недо-
цільність тривалої антибіотикотерапії при лікуванні
підлітків, осіб літнього віку, вагітних, хворих на ЦД,
хронічні гепатити. Тому виправданим є пошук ком-
бінованих лікарських препаратів рослинного похо-
дження, придатних для тривалої терапії. Їх пере-
ваги перед синтетичними препаратами у більшості
випадків очевидні. По-перше, це відсутність
ускладнень і небажаних побічних ефектів. По-
друге, широкий простір для маневрування, який
забезпечується багатим вибором рослин, що ма-
ють різні властивості [1].

(13) **U**(11) **63388**(19) **UA**

Враховуючи вищенаведене, необхідним є оптимізація лікувальних заходів в період реабілітації хворих на хронічний ПН при поєднанні з ЦД 2 типу шляхом мінімізації використання хімічних препаратів для усунення побічних ефектів та розробка оптимального способу ефективної реабілітаційної терапії.

Мета винаходу: розробити спосіб реабілітації хворих на хронічний ПН, сполучений з ЦД 2 типу, шляхом додаткового застосування препарату канефрон Н при отриманні цукрознижувальної терапії.

Задача: оцінити ефективність додаткового застосування канефрону Н на фоні гліквідону або інсулінотерапії після стаціонарного лікування хворих на загострення хронічного НП при супутньому ЦД 2 типу, через визначення динаміки клінічної картини активності запального процесу в нирках за допомогою динаміки рівня прозапальних цитокінів та кількості загострень хронічного ПН впродовж 1 року динамічного спостереження хворих з коморбідною патологією.

Для вирішення задачі нами додатково використані препарати канефрон Н та гліквідон або інсулінотерапія. Склад канефрону Н включає наступні рослинні складові: трава золототисячника (*Herba Centaurii*), коріння любистка звичайного (*Radix Levistici*), листя розмарину (*Folia Rosmarini*). Рослинні компоненти, що входять до складу препарату, мають комплексний ефект, який проявляється протизапальною, спазмолітичною, сечогінною, вазодилатуючою і антибактеріальною дією, здатністю потенціювати ефект протимікробних препаратів. Під впливом розмаринової кислоти пригнічується вивільнення медіаторів запалення, що обумовлює стійкість протизапального ефекту. Усі рослинні компоненти, що входять до складу препарату, містять речовини з широким спектром протимікробної дії (фенолкарбонові кислоти, ефірні олії). Вплив препарату на каналцеву і клубочкову систему нефронів призводить до зменшення вираженості протеїнурії. Важливо підкреслити широкий протимікробний спектр біологічно активних речовин лікарських рослин і їх активність до стійкої до синтетичних препаратів мікрофлори. Їх перевагою є поєднання протимікробних і протизапальних властивостей, що особливо цінно при хронічних процесах в нирках [5]. Діуретична дія препарату канефрон Н обумовлена поєднанням різних точок дії лікарських компонентів. Ефірні олії сприяють розширенню судин нирок - покращується кровопостачання ниркового епітелію, а також впливають на реабсорбційну функцію епітелію ниркових каналців. Механізм діуретичної дії фенолкарбонових кислот обумовлений осмотичними ефектами. Протизапальна дія препарату канефрон Н обумовлена наявністю розмаринової кислоти, яка гальмує синтез медіаторів запалення. Фенолкарбонові кислоти, фталіди і флавоноїди, що містяться в екстрактах, володіють широким спектром протимікробної дії, крім того, при систематичному застосуванні препарату канефрон Н змінюється кислотність сечі, що попереджає виникнення і зростання конкрементів і перешкоджає розмноженню бактерій. Все це сприяє оптимізації реабілітаційних за-

ходів у хворих з хронічним ПН на фоні ЦД 2 типу. Протипоказанням до прийому канефрону Н є підвищена чутливість до компонентів препарату [2].

Гліквідон є пероральним гіпоглікемічним засобом, похідним сульфонілсечовини другої генерації, гліквідон стимулює секрецію ендogenous інсуліну β -клітинами підшлункової залози, підсилює процеси утилізації глюкози, гальмує процес ліполізу, знижує інсулін-резистентність у печінці та жирових тканинах шляхом підвищення кількості рецепторів інсуліну та стимуляції пострецепторних процесів, що спричинені інсуліном. Застосування гліквідону рекомендується для лікування пацієнтів з підвищеним ризиком гіпоглікемії, наприклад літніх людей та пацієнтів з нирковою недостатністю. Оскільки ниркова елімінація гліквідону незначна, препарат можна призначати переважно пацієнтам з порушенням функції нирок або діабетичною нефропатією.

Як аналоги нами розглядалися нижче перераховані методи реабілітації хворих на хронічний ПН:

1. Реабілітація хворих з хронічними інфекціями сечовивідних шляхів на амбулаторному етапі. Застосовувався канефрон Н, протейфлазид, лактулоза [13]. Проте даний спосіб при сполученій патології не використовували.

2. Використання препарату канефрон Н для профілактики та лікування гестозу при патології сечовивідної системи. Відмічена позитивна динаміка: зменшення протеїнурії, лейкоцитурії, інтоксикаційного та дизурічного синдромів [9]. Але цей спосіб застосовувався лише у вагітних.

3. Протирецидивна терапія інфекцій сечових шляхів у дітей [7]. Доведено ефективність та безпечність антибактеріального препарату фурамаг у хворих із захворюваннями нирок, але цей спосіб лікування був застосований лише у дитячому віці.

4. Застосування препарату канефрон Н у хворих з хронічним циститом і сечокам'яною хворобою [2]. Доведена антисептична, спазмолітична дія канефрону Н, але цей спосіб застосовувався в урологічних хворих без коморбідної патології.

Як прототип взято спосіб реабілітації хворих на хронічний ПН [10].

Згідно з прототипом, хворі з хронічним ПН як реабілітаційну терапію отримували: дієтотерапію, антигістамінні препарати та фітотерапію поряд з антибактеріальним засобом бісептол, що застосовувався щоденно одноразово на ніч у 1/4-1/2 від добової дози протягом 7-10 днів кожного місяця тривалістю 3 місяця.

В результаті проведеної реабілітаційної терапії виявлено, що призначення антибактеріального препарату бісептол сприяє підвищенню ефективності лікування та пролонгації клініко-лабораторної ремісії у 82,8 % хворих, при обстеженні через 6 місяців і 73,5 % - при спостереженні через 1 рік після проведення проти рецидивної терапії.

Але застосований спосіб лікування за прототипом мав наступні недоліки:

1. Антибактеріальний препарат бісептол, передусім, використовується в дитячій практиці і має обмеження в застосуванні у хворих похилого віку.

2. Тривале використання бісептолу супрово-

джується розвитком побічних реакцій зв'язаних зі змінами формули крові, а саме агранулоцитозу, лейкопенії, фоліеводефіцитної анемії.

3. На жаль, ефективність даного засобу реабілітації зареєстрована у 73,5 % хворих через рік спостереження.

4. Не з'ясована ефективність використання антибактеріального препарату бісептол у хворих з коморбідною патологією.

Для ліквідації недоліків в аналогах і прототипі нами як засіб реабілітації в амбулаторних умовах для усунення загострень хронічного пієлонефриту супутнього з цукровим діабетом 2 типу та подовження клініко-лабораторної ремісії використано спосіб реабілітації хворих при сполученій патології, а саме на хронічний пієлонефрит при поєднанні з цукровим діабетом 2 типу, що включає застосування у хворих після стаціонарного лікування дієтотерапії, дотримання режиму праці та відпочинку, санації хронічних вогнищ інфекції, що відрізняється тим, що призначався внутрішньо канефрон Н по 2 драже 3 рази на добу незалежно від прийому їжі протягом 1 місяця поряд з цукрознижувальною терапією за допомогою гліквідону по 45-60 мг на добу у 3 прийоми під час їжі або інсулінотерапія за традиційною схемою, яка полягає у введенні інсуліну короткої (1/3 загальної дози) та середньої тривалості (2/3 загальної дози) при розрахунку інсуліну 0,5-0,7 ОД/кг маси тіла двічі на добу - перед сніданком і вечерею, щоденно, постійно.

Спосіб проводився наступним чином.

1. Всі пацієнти дотримувались загального режиму за віком з обмеженням тривалого ортостатичного навантаження, фізичних та психічних перевантажень, переохолоджень, перегрівань.

2. Як дієтичне харчування, хворі дотримувались дієти № 9 за Певзнером з обмеженням вуглеводів і жирів, з виключенням цукру і солодошів. У дієту включали різноманітні продукти і блюда, за винятком цукру, меду, варення, кондитерських виробів, родзинок і інших продуктів, що містять багато цукру. Цукор замінювали сорбітом, ксилітом, сахарином, а також обмеженням гострої їжі, приправ, кухонної солі, ковбаси, копченостей, шинки.

3. Всім хворим проводилася санація вогнищ хронічної інфекції, зокрема лікування хронічного тонзиліту, хронічного аднекситу, простатиту, карієсу, пародонтозу, фурункульозу.

4. Додатково для санації сечових шляхів, а також протизапального, спазмолітичного, вазодилатуючого, діуретичного ефектів застосовувався рослинний препарат канефрон Н (Германия, Bioplogica), який призначався по 2 драже 3 рази на добу, щоденно протягом 1 місяця.

5. Всі пацієнти отримували цукрознижувальну терапію в залежності від ступеня тяжкості ЦД. При наявності ЦД 2 типу середньої важкості пацієнти отримували таблетований цукрознижувальний препарат гліквідон у дозі 45-60 мг на добу у 3 прийоми під час їжі. При ЦД 2 типу тяжкого ступеня важкості або при вторинній інсулінзалежній формі захворювання проводилася інсулінотерапія за традиційною схемою, що включає введення інсуліну короткої (1/3 загальної дози) та середньої

тривалості (2/3 загальної дози) при розрахунку інсуліну 0,5-0,7 ОД/кг маси тіла двічі на добу - перед сніданком і вечерею, щоденно, постійно.

Для оцінки ефективності розробленого способу реабілітації хворих на хронічний пієлонефрит при поєднанні з цукровим діабетом 2 типу проводився порівняльний аналіз.

Реабілітація здійснювалась у 120 пацієнтів, хворих на хронічний ПН сполучений з ЦД 2 типу. Пацієнти були розподілені на 2 групи: з них 62 хворих першої групи та 58 - другої групи. Хворі обох груп дотримувались загального режиму за віком з обмеженням тривалого ортостатичного навантаження, фізичних та психічних перевантажень, переохолоджень, перегрівань; як дієтичне харчування, хворі дотримувались дієти № 9 за Певзнером; було проведено санацію хронічних вогнищ інфекції. Хворі першої групи не вживали ніяких фітопрепаратів, а другої - продовжували прийом канефрону Н по 2 драже 3 рази на добу внутрішньо незалежно від прийому їжі після виписки зі стаціонару протягом 1 місяця. Крім того, пацієнти обох груп отримували раціональну цукрознижувальну терапію (гліквідон або інсулінотерапію за традиційною схемою).

При диспансерному спостереженні хворих, які знаходилися під наглядом, крім загальноприйнятого клініко-лабораторного обстеження, для дослідження стану запального процесу в нирках додатково вивчалися показники прозапальних цитокінів, а саме ІЛ-1 β та ФНП- α . Отже, оцінка ефектів реабілітаційних заходів здійснювалась за двома критеріями:

- динаміка частоти загострень хронічного ПН, сполученого з ЦД 2 типу;

- динаміка стану прозапальних маркерів - ІЛ-1 β та ФНП- α протягом одного року.

Завдяки додатковому застосуванню реабілітаційних заходів спостерігалось суттєве покращення самопочуття хворих обох груп, зокрема простежено нівелювання проявів загострень хронічного ПН та усунення декомпенсації ЦД 2 типу. Проте більш позитивний ефект лікування зареєстрований у другій групі, що можна довести за оцінними критеріями. Так аналіз частоти загострень хронічного ПН засвідчив в першій групі за минулий рік зареєстровано 54 (87 %) загострень, в тому числі один раз на рік - у 33 (53,1 %) хворих та два рази на рік - у 21 (33,9 %) хворих; у хворих другої групи зареєстровано 51 (88 %) загострень, з них один раз на рік - у 31 (53,5 %) хворих та два рази на рік - у 20 (34,5 %) хворих. Таким чином, у хворих першої групи середня частота загострень складала $0,87 \pm 0,03$ випадків на рік, а у хворих другої групи - $0,88 \pm 0,04$ випадків на рік.

За результатами проведених реабілітаційних заходів відбулося зменшення частоти загострень хронічного ПН у хворих обох груп. При цьому в першій групі загострення хронічного ПН відбулося у 29 (46,8 %) пацієнтів, а в другій групі - у 17 (29,3 %) пацієнтів, тобто середня частота загострень складала $0,47 \pm 0,06$ випадків на рік та $0,29 \pm 0,06$ випадків на рік відповідно. Загострення два рази на рік не реєструвалось в жодній із груп хворих.

Як показав аналіз частоти загострень хроніч-

ного ПН за минулий рік, кількість випадків загострення практично не відрізнялись в обох групах пацієнтів ($p_0 > 0,05$). Після запропонованого лікування частота загострень в першій групі зменшилась в 1,9 разу, а в другій підгрупі в 3 рази ($p_0 < 0,05$), а також вдалося уникнути загострень два рази на рік. Порівняння кінцевих результатів частоти загострень хронічного ПН свідчить про вірогідність отриманого ефекту лікувальних заходів при посиленні їх додатково використанням канефрону Н на фоні адекватної цукрознижувальної терапії.

Додатково здійснено аналіз специфічних показників запалення. За результатами проведення реабілітаційної терапії як в першій, так і в другій групах відбулося зменшення прозапальних цитокінів. Так у хворих першої групи рівень ФНП- α знизився з $4,30 \pm 0,16$ пг/мл до $3,59 \pm 0,11$ пг/мл, тобто перевищував показники норми в 1,6 разу ($p_1 < 0,05$), а у хворих другої групи - з $2,62 \pm 0,07$ пг/мл до $2,33 \pm 0,08$ пг/мл, тобто майже не відрізнявся від норми ($2,2 \pm 0,1$) ($p_1 < 0,05$); рівень ІЛ-1 β у хворих першої групи знизився з $11,65 \pm 0,17$ пг/мл до $6,85 \pm 0,13$ пг/мл, тобто в 1,2 разу перевищував норму ($p_1 < 0,05$), а в другій групі - з $7,10 \pm 0,19$ пг/мл до $5,93 \pm 0,09$ пг/мл, тобто знизився практично до рівня норми ($5,82 \pm 0,28$) ($p_1 < 0,05$). Отже, в другій групі хворих показники прозапальних цитокінів майже наблизились до норми, на відміну від показників першої групи хворих, що доведено за двостороннім критерієм Фішера ($p_0 > 0,05$), тобто показники другої групи мали більш істотну позитивну динаміку, що підтверджує ефективність запропонованого способу реабілітації.

Таким чином, отримані дані свідчать, що додаткове застосування препарату рослинного походження канефрон Н та раціональної цукрознижувальної терапії до комплексу реабілітаційних заходів у хворих з хронічним ПН та сполученням ЦД 2 типу клінічно ефективне, тому що використання даного засобу зменшує кількість загострень хронічного ПН та веде до нормалізації показників маркерів запального процесу. При цьому включення сучасного рослинного препарату канефрон Н на фоні раціональної цукрознижувальної терапії (глікемідон- або інсулінотерапія) до комплексу реабілітаційних заходів у даній категорії хворих сприяє пролонгації клініко-лабораторної ремісії захворювання і може бути доцільним та можливим для масового використання при лікуванні коморбідної патології.

Таким чином, запропонований спосіб реабілітації хворих на хронічний пієлонефрит при поєднанні з цукровим діабетом 2 типу є ефективним і має такі відмінності:

1. Проведення комплексу реабілітаційних заходів хворих на хронічний пієлонефрит, сполучений з цукровим діабетом 2 типу, із застосуванням фітопрепарату з антибактеріальною дією канефрон Н та цукрознижувальної терапії є патогенетично обґрунтованим та ефективним.

2. Додаткове використання канефрону Н та цукрознижувальної терапії до реабілітаційних заходів сприяє зменшенню кількості загострень хронічного ПН та пролонгації клініко-лабораторної

ремісії, завдяки протизапальній, діуретичній, спазмолітичній, вазодилатуючій, антибактеріальній дії препарату та підтримання глікемічного контролю.

3. Спосіб є доступним, не завдає шкоди, може бути застосований у практиці лікарів, сприяє оптимізації лікування хворих із сполученою патологією, що забезпечує його доцільність та можливість масового використання.

Джерела інформації:

1. Акопян Н. Возможности применения Канефрон Н для лечения и профилактики мочекаменной болезни / Н. Акопян, Ю. Г. Аляев, А. В. Амосов [и др.] // Здоров'я України. - 2008. - № 6. - С. 52-53.

2. Аляев Ю. Г., Амосов А. В., Григорян В. А. и др. Применение растительного препарата Канефрона Н у больных с хроническим циститом и мочекаменной болезнью. // Урология, 2005; 4:29-33.

3. Дедов И. И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / И. И. Дедов, М. В. Шестакова. - М.: Медицина, 2007. - 99 с.

4. Зиммет П. Быстрый рост распространенности сахарного диабета II типа и угроза эпидемии этого заболевания в будущем / П. Зиммет // Укр. мед. часопис. - 2002. - № 3(29). - С. 5.

5. Иванов Д. Д. Терапевтические возможности препарата Канефрон Н в лечении инфекций мочевых путей у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и метаболическим синдромом / Д. Д. Иванов, В. И. Назаренко, С. В. Кушнеренко [и др.] // Здоров'я України. - 2004. - № 1(106). - С. 14-16.

6. Иваськина К. Особенности лечения хронического пиелонефрита у больных сахарным диабетом / К. Иваськина // Ліки України. - 2005. - Квітень. - С. 57-58.

7. Иванов Д. Д. Протирецидивна терапія інфекцій сечовивідних шляхів у дітей / Д. Д. Иванов, С. В. Кушніренко // ПАГ. - 2009. - № 2. - С. 53-55.

8. Клинико-микробиологическая характеристика внебольничных инфекций мочевых путей в Москве / В. В. Рафальский, И. М. Рошликов, Л. С. Страчунский [и др.] // Урология. - 2007. - № 5. - С. 18-23.

9. Кравченко Н. Ф., Мурашко Л. Е. Использование препарата Канефрон®Н для профилактики и лечения гестоза при патологии мочевыделительной системы // Проблемы беременности, 2007, № 13, С. 26-31.

10. Крылов А. А. К проблеме сочетаемости заболеваний / А. А. Крылов // Клиническая медицина. - 2000. - № 1. - С. 56-58.

11. Майданник В. Г. Эффективность противорецидивной терапии пиелонефрита у детей / В. Г. Майданник // Провизор. - 2004. - № 24. - С. 8-12.

12. Наш досвід лікування запальних процесів нирок у хворих на цукровий діабет / О. О. Строй, М. В. Торчинець, Ю. О. Мицик [та ін.] / Практична медицина. - 2004. - Т. 10, № 1. - С. 66-68.

13. Палий И. Реабилитация больных с хроническими инфекциями мочевыводящих путей на амбулаторном этапе / Провизор. - 2003. - № 24.

14. Протокол надання медичної допомоги хворим на пієлонефрит. - Додаток до наказу МОЗ України № 593 від 02-12-2004.

15. Пузырев В. П. Генетический взгляд на фе-

номен сочетанной патологии у человека / В. П. Пузырев // Медицинская генетика. - 2008, - № 9. - С. 3-9.

16. Тронько Н. Д. По материалам 42-го конгресса Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета / Тронько Н. Д., Орленко В. Л. // Здоров'я України. - 2006. - № 21. - С. 210-213.

17. Effect of type 2 diabetes mellitus on left ventricular geometry and systolic function in hypertensive subjects: Hypertension Genetic Epidemiology Network (HyperGEN) study / V. Palmieri, J. N. Bella, D. K. Arnett [et al.] // Circulation. - 2001. - Vol. 103 (1). - P. 102-107.