



- Т. 3, №2. – С. 5–12.
3. Escobales N. Oxidative-nitrosative stress in hypertension / N. Escobales, M.J. Crespo // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 3. – P. 231–246.
 4. Faraci F.M. Reactive oxygen species: influence on cerebral vascular tone / F.M. Faraci // *J. Appl. Physiol.* – 2006. – Vol. 100. – P. 739–743.1.
 5. Cerebrovascular nitrosative stress mediates neurovascular and endothelial dysfunction induced by angiotensin II / H. Girouard, L. Park, J. Anrather [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2007. – Vol. 27. – P. 303–309.
 6. Kroncke K.D. Nitrosative stress and transcription / K.D. Kroncke // *Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 384. – P. 1365–1377.
 7. Kuster G.M. Alpha-adrenergic receptor-stimulated hypertrophy in adult rat ventricular myocytes is mediated via thioredoxin-1-sensitive oxidative modification of thiols on Ras / G.M. Kuster, D.R. Pimentel, T. Adachi [et al.] // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – P. 1192–1198.
 8. Mihm M.J. Effects of angiotensin II on vascular endothelial cells: formation of receptor-mediated reactive nitrogen species / M.J. Mihm, S.K. Wattanapitayakul, S.F. Piao [et al.] // *Biochem. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 65. – P. 1189–1197.
 9. Shishehbor M.H. Association of nitrotyrosine levels with cardiovascular disease and modulation by statin therapy / M.H. Shishehbor, R.J. Aviles, M.L. Brennan [et al.] // *J. Am. Med. Assoc.* – 2003. – Vol. 289. – P. 1675–1680.
 10. Takimoto E. Oxidant stress from nitric oxide synthase-3 uncoupling stimulates cardiac pathologic remodeling from chronic pressure load / E. Takimoto, H.C. Champion, M. Li [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115. – P. 1221–1231.

УДК: 616.127-005.4-053.9-085:[615.31:547.792]

В.Ю. Лишневецкая, М.С. Папуга, В.А. Ельникова

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ПРЕПАРАТА ТИОТРИАЗОЛИН В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Институт геронтологии АМН Украины, г. Киев

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, похилий вік, антиішемічна активність, тіотриазолін.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, пожилой возраст, антиишемическая активность, тиотриазолин.

Key words: CHD, elderly age, anti-ischemic action, Thiotriazolin.

У роботі показано, що тіотриазолін є ефективним засобом метаболічної терапії, який характеризується антиішемічною та антиаритмічною активністю у 50 пацієнтів похилого віку з ішемічною хворобою серця. Антиішемічна ефективність тіотриазоліну значно перевищує таку активність препарату рибоксин. Препарат добре переноситься, безпечний і може рекомендуватись як засіб метаболічної терапії для лікування ішемічної хвороби серця у осіб похилого віку.

В роботі показано, що тіотриазолін являється ефективним средством метаболіческой терапії, обладающим антиишемической и антиаритмической активностью у 50 пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца. Антиишемическая эффективность тіотриазолина значительно превышает такую активность рибоксина. Препарат хорошо переносится, безопасен и может быть рекомендован в качестве средства метаболіческой терапії для лечения ишемической болезни сердца у лиц пожилого возраста.

The work shows that Thiotriazolin is an effective preparation for metabolic therapy and that it has anti-ischemic action and antiarrhythmic activity in 50 coronary disease elderly patients. Thiotriazolin anti-ischemic action is significantly higher than that one in Riboxin. Thiotriazolin is well tolerated, it is safe and can be recommended as drug for metabolic therapy in treatment of coronary disease in elderly patients.

Несмотря на достигнутые в последние десятилетия успехи в профилактике и лечении ишемической болезни сердца (ИБС), оптимизация лечения данного заболевания остается одной из наиболее актуальных проблем современной кардиологии. Высокая медико-социальная значимость этой проблемы связана с осложняющими течение ИБС инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью и внезапной коронарной смертью, частота развития которых значительно превышает ожидаемую от внедрения современных схем медикаментозной терапии. В связи с этим, поиск способов улучшения продолжительности и качества жизни больных ИБС продолжается и направлен, преимущественно, на оптимизацию метаболіческих процессов в миокарде.

Достаточно длительное время антиишемическая эффектив-

ность метаболіческой терапии отрицалась, и лечение ИБС рассматривалось только с точки зрения улучшения гемодинамики. Действие традиционных лекарственных средств направлено, в основном, на снижение потребности миокарда в кислороде или на увеличение поступления кислорода. Однако препараты, влияющие на гемодинамические параметры, эффективны преимущественно, когда речь идет о профилактике приступов стенокардии, но фактически не защищают клетку миокарда от метаболіческих изменений, составляющих основу прогрессирования патологического процесса.

Как известно, в норме между доставкой кислорода к кардиомиоцитам и потребностью в нем имеется четкое соответствие, обеспечивающее нормальный метаболизм и, следовательно, функции клеток сердца. В нормальных условиях основными субстратами для выработки энергии



в кардиомиоцитах служат свободные жирные кислоты (СЖК), окисление которых обеспечивает от 60 до 80% синтеза АТФ, и глюкоза (20–40% синтеза АТФ).

Коронарный атеросклероз приводит к развитию дисбаланса между доставкой кислорода к кардиомиоцитам и потребностью в нем, возникает нарушение перфузии миокарда и его ишемия. Недостаток кислорода вызывает изменения метаболизма кардиомиоцитов. Ограниченное количество кислорода распределяется между окислением глюкозы и СЖК, причем активность обоих путей метаболизма снижается. При ишемии глюкоза расщепляется преимущественно путем анаэробного гликолиза, образующийся пируват не подвергается окислительному декарбоксилированию, а переходит в лактат, что потенцирует внутриклеточный ацидоз. Остаточный аэробный синтез АТФ осуществляется, в основном, за счет СЖК, происходит так называемый сдвиг от окисления глюкозы к бета-окислению СЖК. Известно, что такой путь образования АТФ требует больших затрат кислорода и в условиях ишемии оказывается метаболически невыгодным. Избыток СЖК и ацетил-КоА ингибирует пируватдегидрогеназный комплекс и приводит к дальнейшему разобщению процессов гликолиза и окислительного декарбоксилирования, активации свободнорадикального окисления (СРО). Накопление СЖК (основного субстрата СРО в цитоплазме) оказывает повреждающее действие на мембрану кардиомиоцита, нарушает его функции [1,2,9].

Клеточный ацидоз, локальное воспаление и пероксидация, нарушение ионного равновесия, уменьшение синтеза АТФ лежат в основе развития электрофизиологической и функциональной дисфункции миокарда. Клинические проявления заболевания в данном случае представляют собой, по сути, верхушку айсберга, в основании которого лежат возникшие из-за нарушений перфузии изменения метаболизма миокарда.

В связи с этим препараты, действие которых направлено на стабилизацию метаболизма миокарда, должны являться обязательным компонентом терапии ИБС.

Принципиально можно выделить 2 основных направления метаболической терапии при заболеваниях миокарда: оптимизацию процессов образования и расхода энергии, а также нормализацию баланса между интенсивностью свободнорадикального окисления и антиоксидантной защитой.

Первыми препаратами, призванными улучшить состояние энергообмена миокарда при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, были средства, способствующие использованию и анаболизму макроэргических соединений (АТФ). Традиционно в данную группу включают витамины группы В (особенно В1, В6, В12 и др.), инозин (рибоксин), инозит (который также считается витамином группы В). На определенном этапе развития медицинской науки эти препараты были достаточно популярны, однако опыт их клинического применения показал низкую эффективность такой терапии. В первую очередь, неудачи были связаны с фармакологической необоснованностью использования данного класса лекарственных средств. Очевидно, что введение АТФ извне, с фармакологической точки зрения, не имеет значения, т. к. данный макроэрг образуется в орга-

низме в несравненно больших количествах. Использование его предшественника инозина (рибоксина) также не может гарантировать увеличение пула «готового» АТФ в клетках миокарда, поскольку как доставка деривата пурина, так и его проникновение в клетку в условиях ишемии достаточно затруднено. Не установлено и состояние дефицита инозита в организме. Известно, что инозит встречается в целых зернах, фруктах и растениях в виде гексафосфата или фитиновой кислоты. Он имеется в других формах как в овощах, так и мясе, поэтому его отсутствие в организме как макроэргического соединения фосфата клинически маловероятно.

Новым этапом метаболической терапии стало создание триметазидина – препарата, блокирующего в условиях гипоксии окисление свободных жирных кислот. Уменьшение скорости окисления жирных кислот посредством триметазидина положительно влияет на обмен веществ ишемизированного миокарда, т. к. усиливается производство альтернативной энергии путем окисления глюкозы, намного эффективнее использующего кислород, количество которого ограничено. Кроме того, глюкоза не метаболизируется в лактат. На обоих этих механизмах основано цитопротективное действие триметазидина на ишемизированные клетки.

Сегодня триметазидин достаточно хорошо изучен и широко используется в клинической практике. Недавний метаанализ 12 клинических исследований с триметазидином показал значительное уменьшение частоты ангиальных приступов у пациентов со стабильной стенокардией. Кардиопротекторные свойства триметазидина подтверждены также для чрезкожной ангиопластики и аорто-коронарного шунтирования [12,13].

Аналогичный механизм действия имеет получивший широкое распространение в странах СНГ препарат милдронат, способный ограничивать перенос через мембраны митохондрий одних лишь длинноцепочечных жирных кислот, сохраняя при этом способность короткоцепочечных жирных кислот свободно проникать в митохондрии, окисляться и освобождать энергию.

Вторым относительно новым и перспективным направлением создания препаратов метаболического действия, в противовес угнетению метаболизма свободных жирных кислот, является активация метаболизма глюкозы. Современными представителями этого класса метаболических модуляторов являются ранолазим и этомоксир. Ингибитор рFOX ранолазин, стимулирующий метаболизм глюкозы в миокарде, показал высокую антиишемическую активность у больных со стабильной стенокардией в качестве монотерапии (исследование MARISA) и в комбинации с бета-адреноблокатором (CARISA) [10,13]. Однако в нашей стране эти препараты не зарегистрированы.

Опыт использования триметазидина, милдроната и ранолазина доказал не только целесообразность, но и практическую возможность достижения антиишемического эффекта при использовании препаратов метаболического действия. Однако, хотя на фоне уменьшения интенсивности бета-окисления свободных жирных кислот и происходит от-



носительное возрастание роли аэробного гликолиза, в силу сохранения гипоксического состояния последний может быть не вполне состоятелен. Также в условиях гипоксии и накопления пула СЖК может не принести результатов активация гликолиза. Отсутствие желаемого эффекта от стимуляции альтернативных путей синтеза макроэргов в значительной степени обусловлен некомпенсированной активацией СРО – универсального механизма повреждения клеточных систем в условиях гипоперфузии.

Участие свободных радикалов в сердечнососудистой патологии сегодня не оставляет сомнений. В частности, при стенокардии активация перекисных процессов обусловлена частыми ангинальными приступами, вызывающими гиперкатехоламинемиию, стимулирующую липолиз, в результате которого увеличивается содержание свободных жирных кислот, являющихся доступным 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, крайне легко подверженные восстановлению с образованием свободных радикалов и перекисных соединений, угнетающих систему антиоксидантной защиты. В конечном итоге создается парадоксальная ситуация: уменьшение кислорода в клетке приводит к увеличению кислородных радикалов. Развивающаяся после каждого эпизода транзиторной ишемии реперфузия миокарда также сопровождается значительной активацией (в сотни раз) свободнорадикальных процессов и выбросом липопероксидов в кровоток. Выраженная активация процессов свободнорадикального окисления и следующая за ним реакция тканей и систем организма получили название оксидативного стресса [6,11].

Особенно значим этот момент у пожилых людей, один из ключевых патогенетических механизмов прогрессирования ИБС и развития ее осложнений у которых связан именно с активацией свободнорадикального окисления (преимущественная роль активации СРО в патогенезе ИБС у лиц старшего возраста обусловлена доказанной значимостью перекисных процессов в механизме старения). В связи с этим, терапию метаболическими препаратами у данной категории больных целесообразно сочетать с назначением препаратов, обладающих антиоксидантным эффектом.

На сегодня основными группами препаратов, способными противостоять оксидативному стрессу, являются антиоксидантные средства, инактивирующие свободные радикалы и препятствующие их образованию, препараты, участвующие в восстановлении антиоксидантов, или медикаменты, обладающие опосредованной антиоксидантной активностью. Последние непосредственно не являются антиоксидантами, но способны либо активировать антиоксидантную систему, либо повышать эффективность природных антиоксидантов, либо препятствовать окислению потенциальных субстратов.

Следует отметить, что антиоксиданты достаточно редко включаются в схему лечения больных с коронарным атеросклерозом. Недостаточная популярность и отсутствие традиций их широкого применения в практической меди-

цине во многом обусловлена отсутствием эффективных медикаментозных средств, обладающих антиоксидантной активностью и способных быстро уменьшить последствия оксидативного стресса. Реальные лекарственные формы, к сожалению, существуют только для витаминов, среди которых на практике широко применяются витамины С и Е. Отношение к этим препаратам у врачей весьма двусмысленное. С одной стороны, патогенетическая обусловленность применения данного класса препаратов при ИБС не вызывает сомнений, с другой – в проведенных организованных исследованиях (в основном эти исследования касались ишемической болезни сердца) не удалось убедительно доказать их эффективность [6].

Одной из возможных причин отсутствия доказательств эффективности витаминов как антиоксидантов может быть та, что эти вещества представляют собой естественные метаболиты человеческого организма, для которых существует своеобразный физиологический коридор концентрации присутствия в тканях и средах организма. Если концентрация такого вещества снижается ниже нормы, его дефицит сразу проявляется возникновением какой-либо дисфункции. Если же концентрация данного вещества превышает норму при условии нормального функционирования организма, это не улучшает ход нормальных процессов, а напротив, может вызвать симптоматику передозировки. Для предупреждения подобных ситуаций служат системы инактивации и элиминации подобных веществ. В случае же возникновения патологического отклонения в процессе, который должно контролировать данное вещество, его избыточное количество естественно будет способствовать более быстрому и полному его восстановлению. Однако, увеличение концентрации данного вещества в организме, как уже упоминалось, может происходить только до определенного предела, а далее оно элиминируется или инактивируется. В силу этого, достижение терапевтической концентрации данного вещества становится трудно достижимым процессом.

Таким образом, перспективным направлением фармакологического поиска новых эффективных антиишемических препаратов является создание лекарственных форм, обладающих антиишемической, метаболической и антиоксидантной активностью, имеющих при этом минимальное количество побочных эффектов.

В качестве примера такого фармакологического средства отечественная фармацевтическая промышленность может предложить препарат тиотриазолин, обладающий как метаболическим, так и антиоксидантным эффектом. Эффективность тиотриазолина доказана значительным числом экспериментальных и клинических исследований [3,4,5,8], однако опыт его применения у лиц пожилого возраста пока ограничен. В то же время, изучение антиишемической активности препарата у данного контингента очень важно, поскольку пожилые люди составляют основную группу риска по частоте развития и неблагоприятному прогнозу течения ИБС.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение антиишемической эффективности препарата тиотриазолин (производства корпорации «Артериум»,

Таблица 1

Влияние тиотриазолина и рибоксина на уровень нагрузки больных ИБС пожилого возраста (по данным тредмил-теста)

Показатель	Тиотриазолин		Рибоксин	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Общая продолжительность нагрузки, мин	2,51±0,22	3,47±0,17*	2,47±0,09	2,84±0,13*
Средняя суммарная депрессия ST, мм	1,71±0,03	0,87±0,06*	1,81±0,14	1,63±0,12*
Достигнутая ЧСС (% от максимальной)	73,8±3,2	85,6±2,1*	76,9±4,7	81,7±3,2
Уровень АД сист., мм рт. ст.	167,5±3,9	154,6±3,2*	162,5±5,2	158,7±4,8

Примечание: * – p< 0,05 при сравнении показателей до и после лечения в каждой группе.

Таблица 2

Антиишемическая и антиаритмическая активность тиотриазолина и рибоксина у больных ИБС пожилого возраста (по данным суточного мониторирования ЭКГ)

Показатель	Тиотриазолин		Рибоксин	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Длительность ишемии в сутки, мин	34,5±2,2	14,6± 1,7*	31,6± 2,6	23,4± 2,1*
Средняя длительность эпизодов ишемии, мин	10,2±0,7	4,6± 0,2*	9,7± 0,6	8,9± 1,1
Количество желудочковых экстрасистол	384,5±9,2	176,6±11,7*	321,6± 34,6	286,5± 22,1
Количество суправентрикулярных экстрасистол	214,6± 9,1	148,3± 11,2*	327,2± 16,5	298,4± 17,1

Примечание: * – p< 0,05 при сравнении показателей до и после лечения в каждой группе.

Украина) у больных ИБС пожилого возраста. В качестве препарата сравнения использован медикамент рибоксин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 50 больных ИБС 60–74 лет (средний возраст 67,5±4,5 года) с диагнозом ИБС: стабильная стенокардия II–III ф.к. СН I.

Всем больным в исходном состоянии проведен тредмил-тест и суточное мониторирование ЭКГ на аппарате CUSTO (Siemens, Германия).

После первичного обследования все больные по принципу случайной выборки разделены на 2 подгруппы по 25 человек. Пациентам первой назначен препарат тиотриазолин (производство «Артериум», Украина) 2,5% в дозе 4 мл в виде курса внутривенных инъекций (10 инъекций) с последующим переходом на таблетированный прием препарата в суточной дозе 60 мг/сут в течение 3-х месяцев.

Второй подгруппе после первичного обследования назначен препарат рибоксин (производство «Галичфарм», Украина) 2% 4 мл в виде курса внутривенных инъекций (10 инъекций) с последующим переходом на таблетированный прием препарата в суточной дозе 60 мг/сут в течение 3-х месяцев.

В качестве базисной терапии все больные получали бета-адреноблокаторы и нитропрепараты по требованию.

После курсов лечения проведено повторное обследование с оценкой антиишемической эффективности исследуемых препаратов.

Данные обработаны с использованием статистического пакета программы EXEL.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно полученным данным, все больные хорошо перенесли метаболическую терапию обоими препаратами, однако выраженность антиишемического эффекта при использовании тиотриазолина и рибоксина оказалась различной.

Так, согласно результатам тредмил-теста, тиотриазолин достоверно увеличивал длительность нагрузки и максимально достижимую на пике нагрузки ЧСС, при этом уменьшая суммарный средний уровень смещения сегмента ST и уровень систолического АД (табл. 1). Рибоксин, однонаправленно влияя на длительность нагрузки, в отличие от тиотриазолина, значительно менее выражено воздействовал на уровень суммарного смещения ST и максимальную ЧСС и практически не влиял на уровень АД на пике нагрузки (рис. 1).

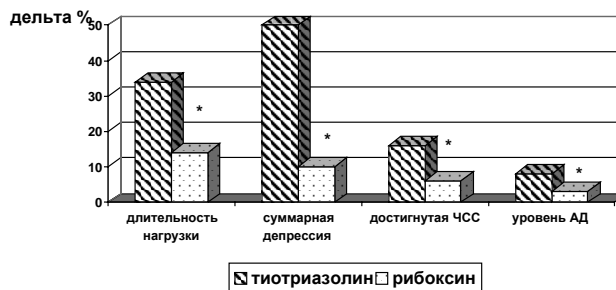


Рис. 1. Сравнительная эффективность тиотриазолина и рибоксина (по данным тредмил-теста) у больных ИБС пожилого возраста.

Примечание: * – p< 0,05 при сравнении влияния тиотриазолина и рибоксина.

Полученные данные свидетельствуют о том, что тиотриазолин обладает достоверным антиишемическим эффектом и оказывает экономизирующее влияние на работу миокарда. При этом антиишемическая эффективность рибоксина оказалась ожидаемо достоверно ниже и не наблюдалось экономизации работы сердечной деятельности на фоне данного вида метаболической терапии.

Результаты нагрузочного теста подтверждены данными суточного мониторирования ЭКГ, согласно которым на фоне приема тиотриазолина отмечалось достоверное уменьшение времени суточной ишемии миокарда и длительности



отдельных эпизодов ишемии. Также заслуживает внимания уменьшение частоты желудочковых и суправентрикулярных экстрасистол, позволяющее говорить об улучшении электрофизиологических характеристик миокарда на фоне терапии тиотриазолином.

При этом рибоксин, оказав позитивное влияние на продолжительность суточной ишемии, практически не повлиял на длительность отдельных эпизодов ишемии миокарда и не оказал достоверного влияния на частоту и характер нарушений сердечного ритма (табл. 2, рис. 2).

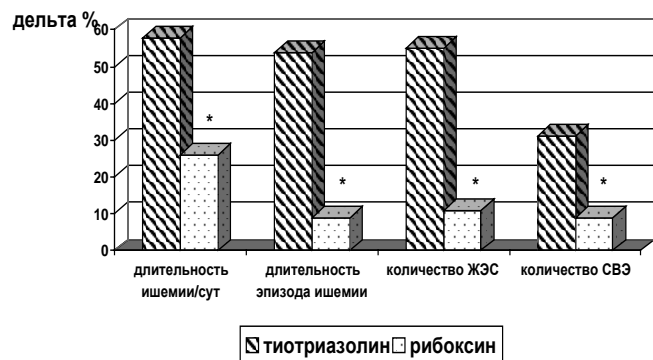


Рис. 2. Сравнительная эффективность тиотриазолина и рибоксина (по данным суточного мониторинга ЭКГ) у больных ИБС пожилого возраста.

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении влияния тиотриазолина и рибоксина.

ВЫВОДЫ

Тиотриазолин является эффективным средством метаболической терапии, обладающим антиишемической и антиаритмической активностью.

Антиишемическая эффективность тиотриазолина значительно превышает антиишемическую эффективность рибоксина в терапии больных ИБС пожилого возраста.

Учитывая хорошую переносимость, эффективность и безопасность, тиотриазолин может быть рекомендован в качестве средства метаболической терапии для лечения ИБС у лиц пожилого возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амосова Е.Н. Метаболическая терапия поврежденных миокар-

да, обусловленного ишемией. Новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности / Е.Н. Амосова // Укр. кардиол. журн. – 2000. – №4. – С. 86–92.

- Бобров В.О. Адаптаційні ішемічні і реперузійні синдроми у хворих ішемічною хворобою серця: механізми, діагностика, обґрунтування терапії / В.О. Бобров, С.К. Кулішов – Полтава: Дивосвіт, 2004. – 240 с.
- Тиотриазолин в комплексном лечении функциональных заболеланий сердечно-сосудистой системы у детей и подростков / Л.Н. Боярская, В.И. Мазур, И.В. Солодова [и др.] // Провизор. – 2003. – №6. – С. 22–23.
- Визир А.Д. Влияние тиотриазолина на состояние кардиогемодинамики у больных ишемической болезнью сердца с явлениями недостаточности кровообращения / А.Д. Визир, А.Е. Березин, О.В. Крайдашенко // Укр. кардиол. журн. – 1996. – №4. – С. 15–17.
- Геруш О.В. Реальні ефекти тіотриазоліну: метод, рекомендації / О.В. Геруш, Р.Б. Косуба, О.Р. Піняжко. – К., 2003. – 21 с.
- Голиков А.П. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами / А.П. Голиков, С.А. Бойцов, В.П. Михин // Лечащий врач. – 2003. – №4. – С. 70–74.
- Оценка фармакодинамических эффектов тиотриазолина при гиперлипидемии / В.В. Дунаев, И.М. Белай, А.И. Мазур, В.С. Тишкин // «Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики»: зб. наук. ст. – Запоріжжя, 2002. – Вип. 8. – С. 70–73.
- Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение / И.А. Мазур, Н.А. Волошин, И.С. Чекман [и др.] – Запорожье, 2005. – 160 с.
- Insight into cytoprotection with metabolic agents / A. Cargnoni, E. Pasini, C. Cecconi [et al.] // Eur. Heart J. – 1999. – Vol. 1. – P. 40–48.
- For the Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina (CARISA) Investigators. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina / B.R. Chaitman, C.J. Pepine, J.O. Parker [et al.] // JAMA. – 2004. – Vol. 291. – P. 309–316.
- Dhalla N.S. Role of oxidative stress in cardiovascular disease / N.S. Dhalla, R.M. Temsah, T. Netticadan // J. Hypertension. – 2000. – Vol. 18. – P. 655–673.
- Di Napoli P. Long term cardioprotective action of trimetazidine and potential effect on the inflammatory process in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy / P. Di Napoli, A.A. Taccardi, A. Barsotti // Heart. – 2005. – Vol. 9. – P. 161–165.
- Lee L. Metabolic manipulation in ischaemic heart disease, a novel approach to treatment / L. Lee, J. Horowitz, M. Frenneaux // Eur. Heart J. – 2004. – Vol. 25. – P. 634–641.