

# Клинико-экспериментальное исследование эффективности триметазида при ишемии миокарда

О.В.Ромащенко

ФГАОУ ВПО Белгородский государственный национальный исследовательский университет

**Резюме.** Выполнено рандомизированное контролируемое клиническое исследование эффективности триметазида (Предуктала МВ) у 95 пациентов со стабильной стенокардией напряжения. Обнаружено достоверное повышение эффективности комплексной фармакотерапии ишемической болезни сердца (ИБС) при добавлении триметазида в сравнении с базисным лечением в 2 раза за счет более выраженного антиангинального эффекта и повышения физической работоспособности. Дополнительное назначение триметазида при ишемии миокарда способствовало уменьшению энергодефицита и тканевой гипоксии. Последняя позиция подтвердилась экспериментальными данными: у крыс-самцов линии Вистар при моделированной ИБС введение триметазида приводило к повышению утилизации углеводов с энергетическими целями в сердечной мышце, что сопровождалось признаками стабилизации мембран клеток сердца и уменьшением степени тканевой гипоксии.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия, метаболизм, пациенты, крысы, триметазидин (Предуктал® МВ).

## Cliniko-experimental research of trimetazidine efficiency at the myocardium ischemia

O.V.Romashchenko

The Belgorod state national research university

**Summary.** The randomized controllable clinical research of Trimetazidine (Preductal MB) efficiency was spent at 95 patients with a stable angina pectoris. There were revealed the authentic increase in 2 times of treatment's clinical efficiency in patients, who in addition to basic therapy appointed Trimetazidine for the account of more expressed antianginal effect and increase of physical working capacity. Additional appointment of Trimetazidine at a myocardium ischemia promoted the reduction of energy deficiency and tissue hypoxia. Last position has proved to be true according to experimental data: at rats - males of line Vistar at experimental IHD the introduction of Trimetazidine led to increase of recycling of carbohydrates with the power purposes in a cardiac muscle that was accompanied by signs of stabilisation of cardiomyocytes' membranes and reduction of degree of tissue hypoxia.

**Key words:** ischemic heart disease, stable angina pectoris, metabolism, patients, rats, Trimetazidine (Preductal® MB).

### Сведения об авторе

Ромащенко Олеся Викторовна – канд. мед. наук, доц. каф. биохимии и фармакологии ФГАОУ ВПО НИУ БелГУ.

E-mail: Romashenko@bsu.edu.ru

### Введение

Распространенность и смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) в Российской Федерации и странах ближнего зарубежья остается высокой, несмотря на принятые стандарты лечения и внедрение в клиническую практику принципов доказательной медицины [1–4]. Базисное лечение стабильной стенокардии напряжения (СН) предусматривает назначение антиагрегантов, β-адреноблокаторов, статинов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, что имеет определенный доказанный клинический результат и положительное влияние на прогноз [4]. Однако при ишемии миокарда наблюдаются также серьезные метаболические нарушения в кардиомиоцитах, требующие дополнительной медикаментозной коррекции [5, 6]. Единственным кардиоцитопротектором, рекомендованным Европейским обществом кардиологов, Американским обществом кардиологов и Всероссийским научным обществом кардиологов для лечения СН, является триметазидин (Предуктал® МВ) – препарат с доказанной антиангинальной эффективностью [4]. Несмотря на достаточно широкую изученность данного препарата, в том числе и в многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях [7–11], представляет интерес проведение клинико-экспериментальных параллелей для выяснения тонких механизмов его эффективности.

*Целью* настоящего клинико-экспериментального исследования явилось определение клинической эффективности триметазида (Предуктала МВ) у пациентов с СН, а также экспериментальное обоснование механизма действия данного препарата.

### Материалы и методы исследования

Клиническая часть исследования была выполнена на базе кардиологического отделения №1 Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа. Объектом открытого рандомизированного клинического исследования стали 95 пациентов с диагнозом ИБС: имеющие СН I–III функционального класса (ФК), постинфарктный кардиосклероз (69% пациентов) в сочетании с гипертонической болезнью II–III стадии, 2–3-й степени, осложнившиеся хронической сердечной недостаточностью I–IIА стадии, I–III ФК по NYHA (New York Heart Association). У 33% больных сопутствующим заболеванием был сахарный диабет типа 2 разной степени тяжести. Верификация диагноза, комплекс обследований и лечебная тактика проводились согласно Рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (2008 г.) [4]. Больных разделили на 2 группы: 1-ю составили 43 пациента, которые получали только базисное лечение (антиагреганты, β-адреноблокаторы, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фер-

Таблица 1. Показатели энергетического обмена в динамике лечения пациентов со стенокардией напряжения (M±m)

Показатель, мкмоль/л	Базисная терапия (n=43)		Базисная терапия + триметазидин (n=52)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
АТФ сыворотки крови	209,40±5,10	231,88±9,85	219,70±3,89**	236,29±3,91**
АТФ/АДФ сыворотки крови	1,46±0,07*	1,85±0,13*	1,64±0,06***	2,02±0,08***
АДФ сыворотки крови	179,88±34,63	129,01±6,63	139,51±3,40**	120,87±3,57**
2,3-ДФГ эритроцитов	7,40±0,36*	5,77±0,08*	7,64±0,17***	6,21±0,11***

\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$  – достоверность различий между группами до и после лечения.

мента, при необходимости – диуретики, антиаритмики и гипогликемические средства), 2-ю – 52 пациента, которым дополнительно к базисной терапии назначали триметазидин (Предуктал® МВ, «Лаборатории Сервье», Франция) в дозе 35 мг по 1 таблетке 2 раза в день на протяжении 6 нед. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести течения заболевания. Средний возраст пациентов 1-й группы составил 56,37±1,42 года, 2-й группы – 57,92±1,19 года ( $p > 0,05$ ).

Клиническую эффективность медикаментозной терапии оценивали методом экспертных оценок по субъективным и объективным показателям с расчетом коэффициента эффективности лечения в процентах по разработанному нами способу (патент Украины №58859 А [12]) применительно к пациентам со стенокардией.

Среди показателей эффективности оценивали субъективное (по жалобам) и объективное (по физикальным данным) улучшение состояния больного, снижение ФК стенокардии, улучшение фазы реполяризации на электрокардиограмме (ЭКГ), снижение степени опасности аритмий, снижение артериального давления, улучшение систолической и/или диастолической функции левого желудочка, снижение ФК либо стадии хронической сердечной недостаточности, улучшение физической работоспособности (по тесту 6-минутной ходьбы). Кроме того, у пациентов определяли состояние энергетического обмена по показателям концентрации свободных нуклеотидов – аденозинтрифосфорной и аденозиндифосфорной кислот (АТФ и АДФ) в сыворотке крови с расчетом их соотношения; состояние тканевой гипоксии оценивали по уровню 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ) в эритроцитах биохимическими методами [13, 14].

Экспериментальную часть исследования проводили на базе кафедры биологической химии Харьковского государственного медицинского университета. Объектом исследования явились 16 крыс-самцов линии Вистар в возрасте 10 мес, которых содержали в стандартных условиях вивария. Использовали следующие группы животных:

- 1) интактные крысы (n=6);
- 2) крысы с экспериментальной ИБС (n=5);
- 3) крысы с ИБС, которым вводили триметазидин (n=5).

Возраст животных был выбран из позиции соответствия 10-месячных крыс среднему возрасту человека.

Моделирование ИБС проводили по методу, описанному Д.В.Гаман (2011 г.) [15]: ежедневно в течение 7 дней подкожно крысам вводили 0,1 мл 0,1% раствора адреналина и 1 мл 2,5% эмульсии гидрокортизона. Дозу вводимого с терапевтической целью триметазида (чистого сухого вещества фирмы Sigma Aldrich) рассчитывали по формуле Ю.Р.Рыболовлева – она составила 0,5 мг на 100 г массы тела крысы в 2 мл 0,9% раствора NaCl внутривенно 2 раза в сутки, что эквивалентно рекомендуемой дозе триметазида для человека (35 мг 2 раза в сутки перорально). Животных выводили из эксперимента через 10 дней

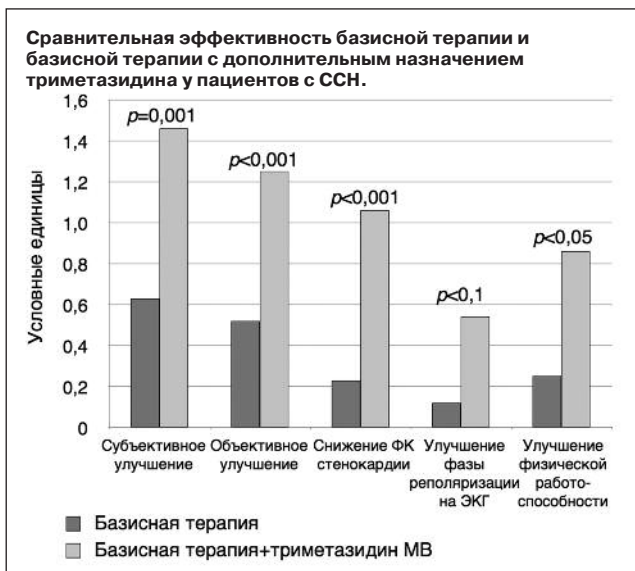
после введения триметазида путем декапитации. Сердце перфузировали охлажденным 0,9% раствором NaCl. Приготовление гомогенатов миокарда и выделение митохондрий производили по методу, описанному Н.П.Мешковой, С.Е.Севериным [16]. Из гепаринизированной крови выделяли эритроциты центрифугированием. Отмытые эритроциты использовали для определения содержания 2,3-ДФГ и свободных нуклеотидов (АТФ и АДФ) [13]. В сыворотке крови определяли содержание АТФ, АДФ, пирувата, лактата, МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ) с помощью наборов реагентов фирмы НВР DAC-SpectroMed (Кишинев, Молдова), активность лактатдегидрогеназы 1-го типа (ЛДГ-1) – с помощью наборов реагентов фирмы LabSystem (Финляндия); в митохондриях исследовали активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ), цитратсинтазы (ЦС) и пируватдегидрогеназы (ПДГ) [16]; в гомогенате миокарда определяли активность гексокиназы, креатинфосфокиназы (КФК), фосфофруктокиназы (ФФК), уровень пирувата, лактата и АТФ [15, 16].

Полученные данные обрабатывали с помощью статистической программы SPSS for Windows 11. Применялся метод сравнения двух средних на основании t-критерия Стьюдента.

## Результаты и их обсуждение

В результате проведенного клинического исследования пациентов с ССН обнаружена достоверно более высокая эффективность медикаментозной терапии с дополнительным введением триметазида сравнительно с базисным лечением (см. рисунок).

Так, при дополнительном назначении триметазида (Предуктала МВ) пациенты к концу периода наблюдения чувствовали себя субъективно гораздо лучше сравнительно со своими «коллегами», не получавшими данный препарат; у них лучше восстанавливался объективный статус по физикальным данным, нормализовалась фаза реполяризации на ЭКГ, наблюдался более отчетливый антиангинальный эффект в виде снижения ФК стенокардии. Кроме того, при дополнительном назначении триметазида улучшалась физическая работоспособность в виде увеличения расстояния, которое пациенты могли пройти за 6 мин, – с 305,13±18,38 до 404,46±20,28 м ( $p < 0,001$ ), в то время как в контрольной группе данный показатель изменялся незначительно и недостоверно, увеличиваясь с 352,44±18,28 до 365,00±5,01 м ( $p > 0,05$ ). По остальным показателям эффективности (снижение артериального давления, уменьшение ФК сердечной недостаточности) различий между группами не обнаружено, что подтверждает известный факт отсутствия у триметазида влияния на центральную гемодинамику [8]. Коэффициент эффективности лечения пациентов с ССН средствами базисной терапии составил 15,95±4,21%, а средствами базисной терапии с включением в программу лечения триметазида (Предуктала МВ) – 31,89±3,48% ( $p = 0,005$ ), что фактически в 2 раза выше.



При сравнении влияния групп лечения на показатели энергообмена обнаружили однонаправленные изменения метаболизма в виде уменьшения энергодефицита (повышения уровня АТФ и снижения уровня АДФ в сыворотке крови с возрастанием соотношения данных показателей) и уменьшения степени тканевой гипоксии (снижения концентрации 2,3-ДФГ в эритроцитах). Однако в группе триметазидина данные изменения оказались существенно более достоверными (табл. 1).

Для выяснения механизмов влияния триметазидина на метаболизм миокарда было выполнено экспериментальное исследование на животных.

При моделировании ишемии миокарда у крыс 10 мес было обнаружено достоверное повышение уровня 2,3-ДФГ и некоторое снижение концентрации АТФ в эритроцитах, что свидетельствует о тканевой гипоксии и развитии энергодефицита (табл. 2). В сыворотке крови обнаружено увеличение уровня лактата и органоспецифических миокардиальных ферментов – КФК-МВ и ЛДГ-1. Увеличение активности данных ферментов свидетельствует о дестабилизации мембран клеток миокарда и утечке ферментов из цитоплазмы. Увеличение лактата в сыворотке свидетельствует об активации гликолиза и снижении захвата лактата миокардом (подтверждение – снижение его уровня в гомогенате сердечной мышцы). В митохондриях обнаружено достоверное снижение активности изучаемых ферментов цикла Кребса – СДГ, ЦС, а также ПДГ, что свидетельствует о снижении интенсивности процессов окислительного фосфорилирования и окислительного декарбоксилирования пирувата. Следствием данного факта является обнаруженное достоверное снижение концентрации АТФ в гомогенате миокарда. Увеличение уровня гексокиназы, КФК и ФФК в гомогенате свидетельствует об активации гликолитических процессов в миокарде, что является отражением метаболической адаптации кардиомиоцитов к ишемии [6].

Результаты нашего исследования согласуются с литературными данными. Так, при недостаточном поступлении кислорода в кардиомиоцитах наступают метаболические нарушения в виде активации анаэробного гликолиза, повышения продукции лактата, снижения окислительного фосфорилирования, в результате чего нарастает энергодефицит, закисляется внутриклеточная среда, накапливаются ионы водорода, натрия, кальция, недоокисленные продукты обмена веществ, что

**Таблица 2. Показатели метаболизма миокарда у крыс 10 мес в норме, при экспериментальной ИБС и на фоне введения триметазида (M±m)**

Показатели		Интактные крысы (n=6)	Крысы с ИБС (n=5)	Крысы с ИБС + триметазидин (n=5)
Эритроциты	АТФ, мкмоль/л	664,54±14,49 <sup>***</sup>	594,44±5,75 <sup>**</sup>	587,05±6,40 <sup>**</sup>
	АДФ, мкмоль/л	315,11±8,78	330,53±16,05	323,57±5,40
	2,3-ДФГ, мкмоль/л	4,82±0,29 <sup>***</sup>	7,21±0,32 <sup>***</sup>	6,12±0,19 <sup>#</sup>
Сыворотка крови	АТФ, мкмоль/л	200,08±3,47 <sup>***</sup>	162,81±4,57 <sup>**</sup>	171,81±1,61 <sup>**</sup>
	АДФ, мкмоль/л	75,92±1,58 <sup>*</sup>	79,31±1,13	85,00±3,22 <sup>*</sup>
	Пируват, мкмоль/л	58,59±2,26	59,95±1,02 <sup>**</sup>	53,65±0,78 <sup>#</sup>
	Лактат, мкмоль/л	0,50±0,03 <sup>**</sup>	0,62±0,14	0,54±0,04 <sup>**</sup>
	КФК-МВ, мккатол/л	0±0 <sup>***</sup>	0,25±0,04 <sup>****</sup>	0,11±0,02 <sup>***#</sup>
	ЛДГ-1, мккатол/л	0,02±0,002 <sup>***</sup>	0,09±0,01 <sup>****</sup>	0,05±0,03 <sup>***#</sup>
Митохондрии	СДГ, нмоль/мин/мг	17,82±1,10 <sup>***</sup>	11,83±0,47 <sup>***</sup>	10,77±0,68 <sup>***#</sup>
	ЦС, нмоль/мин/мг	3,94±0,23 <sup>***</sup>	2,38±0,21 <sup>**</sup>	3,08±0,27 <sup>**</sup>
	ПДГ, мкмоль НАД/мин/мг	31,04±0,89 <sup>***</sup>	21,68±0,90 <sup>**</sup>	22,32±0,57 <sup>**</sup>
Гомогенат миокарда	Гексокиназа, мкмоль/мг/ч белка	27,38±1,20 <sup>***</sup>	36,22±0,54 <sup>***</sup>	40,02±0,47 <sup>***#</sup>
	КФК, мккатол/г/ч белка	106,13±18,71	138,95±1,24 <sup>*</sup>	131,25±2,63 <sup>#</sup>
	ФФК, ммоль/мг/ч белка	12,97±0,54 <sup>***</sup>	16,38±0,71 <sup>**</sup>	18,46±0,75 <sup>**</sup>
	Пируват, мкмоль/г ткани	0,16±0,01 <sup>**</sup>	0,19±0,01	0,20±0,003 <sup>**</sup>
	Лактат, мкмоль/г ткани	3,10±0,34 <sup>#</sup>	2,09±0,24 <sup>*</sup>	1,81±0,17 <sup>*</sup>
	АТФ, мкмоль/л	3,08±0,24 <sup>***</sup>	1,18±0,08 <sup>***</sup>	2,00±0,05 <sup>***#</sup>

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$  – достоверность различий в сравнении с интактными крысами; # $p < 0,05$ ; ## $p < 0,01$  – в сравнении с группой ИБС; \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$  – в сравнении с группой ИБС + триметазидин.

дестабилизирует мембраны кардиомиоцитов и вызывает утечку внутриклеточных ферментов [5].

Введение триметазида крысам с ишемией миокарда приводило к достоверному снижению уровня 2,3-ДФГ в эритроцитах, небольшому повышению концентрации АТФ в сыворотке крови, достоверному снижению активности КФК-МВ и ЛДГ-1, что свидетельствует об уменьшении степени тканевой гипоксии, улучшении энергообмена и стабилизации мембран кардиомиоцитов (см. табл. 2). В митохондриях под влиянием триметазида активность ЦС и ПДГ достоверно увеличилась, а СДГ практически не изменилась, что отражает процесс повышения использования углеводов с энергетическими целями. По-видимому, менее выраженное влияние триметазида на активность СДГ (по сравнению с активацией ЦС) связано со снижением потока метаболитов в цикле трикарбоновых кислот (снижение окисления жирных кислот). В гомогенате миокарда под действием триметазида повысилась активность гексокиназы и ФФК – ключевых ферментов гликолиза, снизилась активность КФК, достоверно увеличилось количество АТФ, хотя и не до уровня интактных крыс. Полученные нами данные свидетельствуют о преимущественном стимулирующем влиянии триметазида на процесс гликолиза, который является низкоэнергетическим, и в меньшей мере – на процессы окислительного фосфорилирования. Это оказывается достаточным для стабилизации мембран кардиомиоцитов и накопления АТФ в сердечной мышце у крыс с экспериментальной ишемией миокарда в возрасте 10 мес.

Наши исследования подтверждают особенности влияния триметазида на метаболизм в сердечной мышце. Известно, что триметазидин способствует переключению энергетического метаболизма с окисления жирных кислот на окисление глюкозы за счет ингибирования 3-кетоацил-КоА-тиолазы, ключевого фермента окисления жирных кислот в митохондриях [5, 7]. Фармакологическое подавление окисления жирных кислот в митохондриях ускоряет

окисление пирувата и снижает продукцию лактата, что влечет за собой уменьшение закисления внутриклеточной среды, снижение накопления ионов водорода, натрия, кальция, стабилизации мембран кардиомиоцитов.

В клиническом исследовании A.Labrou и соавт. [17] изучалась эффективность применения триметазида (Предуктала МВ) в профилактике повреждения миокарда после транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики, было показано достоверное влияние данного препарата на снижение уровня тропонина I и КФК-МВ как маркеров повреждения миокарда. Возможно, триметазидин уменьшает выход ферментов из кардиомиоцитов в кровь благодаря эффекту предупреждения накопления жирных кислот и их недоокисленных продуктов в цитоплазме клеток, что способствует стабилизации мембран и уменьшению повреждения кардиомиоцитов.

Выявленные механизмы действия триметазида на кардиомиоциты в условиях экспериментальной ишемии миокарда, на наш взгляд, объясняют полученный нами положительный клинический эффект применения препарата Предуктал® МВ у пациентов с ССН.

## Выводы

1. В рандомизированном клиническом исследовании пациентов с ССН обнаружено достоверное повышение эффективности комплексной фармакотерапии при добавлении триметазида (Предуктала МВ) по 35 мг 2 раза в сутки на протяжении 6 нед в сравнении с базисным лечением в 2 раза за счет более выраженного антиангинального эффекта и повышения физической работоспособности.
2. Дополнительное назначение триметазида пациентам с ССН способствовало уменьшению энергодефицита и тканевой гипоксии.
3. Использование триметазида у крыс с моделированной ИБС сопровождалось снижением выраженности гипоксии, повышением использования углеводов с энергетическими целями, стабилизацией мембран кардиомиоцитов.



## Работа выполнена при поддержке гранта НИУ БелГУ:

Проект №419112011 от 17 января 2012 г. «Клинико-фармакологические подходы к персонализации назначения препаратов метаболического ряда при лечении пациентов с ишемической болезнью сердца», выполняемый вузом в рамках государственного задания.

## Благодарность

Выражаю свою благодарность доценту кафедры биологической химии ХГМУ Горбач Татьяне Викторовне за неоценимую помощь в проведении экспериментальной части исследования, благодарю заведующего отделением кардиологии №1 Белгородской ОКБ Святителя Иоасафа, кандидата медицинских наук Алферова Петра Константиновича за помощь в проведении клинической части исследования, а также благодарю доцента кафедры математического и программного обеспечения информационных систем НИУ БелГУ Румбешта Вадима Валерьевича за помощь в статистической обработке данных.

## Литература

1. Харченко ВИ, Какорина ЕП, Корякин МВ и др. Сверхсмертность населения Российской Федерации от болезней системы кровообращения по сравнению с развитыми странами. Проблемы прогнозирования. 2006; 12 (5): 138–51.
2. Ратманова А. Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность – статистика по европейским странам (2008). Med. Review. 2009; 6 (1): 6–12.
3. Шальнова СА, Деев АД. Ишемическая болезнь сердца в России: распространенность и лечение (по данным клинико-эпидемиологических исследований). Терапевт. арх. 2011; 1: 7–12.
4. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2008; (Прил. 4), 7 (8).

5. Асташкин ЕИ, Глезер МГ. Метаболические цитопротекторы и механизмы их действия. Энергетический обмен сердца. М., 2009; 1.
6. Асташкин ЕИ. Коррекция энергетического обмена в миокарде – новое направление в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Сердце и метаболизм. 2008; 21: 1–3.
7. Kantor PF, Lucein A, Kozak R, Lopaschuk GD. The antianginal drug trimetazidin shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. Circ Res 2000; 86: 580–8.
8. Глезер МГ. Предуктал МВ в эпоху доказательной медицины. Уроки клинических исследований. М.: Медиком, 2009.
9. Оганов РГ, Глезер МГ. Результаты Российского исследования ПАРАЛЛЕЛЬ: программа выявления пациентов с неэффективной терапией b-адреноблокаторами и сравнительной оценки эффективности добавления к терапии Предуктала МВ или изосорбида динитрата при стабильной стенокардии. Кардиология. 2007; 3: 4–13.
10. Scwed H, Sadowski Z, Elikowski W et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicenter study (TRIMPOL II). Trimetazidine in Poland. Eur Heart J 2001; 22: 2267–74.
11. Chazov EI, Lepakchin VK, Zharova EA et al. Trimetazidine in angina combination therapy – the TACT study: trimetazidine versus conventional treatment in patients with stable angina pectoris in a randomized, placebo-controlled, multicenter study. Am J Ther 2005; 12: 35–42.
12. Гейченко ВП, Мужчиц (Ромащенко) ОВ. Способ оценки клинической эффективности лечения сердечной недостаточности у больных гипертонической болезнью в сочетании с ишемической болезнью сердца. Пат. 58859 А Украины, МПК 7А61В5/00 №2002118983, заяв. 12.11.2002; опубл. 15.08.2003. Бюл. №8.
13. Мранова ИС. Определение 2,3-ДФГ и АТФ в эритроцитах. Лаб. дело. 1975; 7: 652–4.
14. Методы биохимических исследований. Под ред. проф. МИ Прохоровой. Ленинград: Ленинградский университет, 1982.
15. Таман ДВ, Кононенко МИ, Тюбка ТЮ. Особенности морфофункциональной ультраструктуры сердца при экспериментальной ишемии миокарда. Укр. биофармацевт. журн. 2011; 10 (5): 16–20.
16. Практикум по биохимии. Под ред. проф. НП Мешковой, СЕ Северина. М.: МГУ, 1979.
17. Labrou A, Giannoglou G, Ziogas D et al. Trimetazidine administration minimizes myocardial damage and improves left ventricular function after percutaneous coronary intervention. Am J Cardiovasc Drugs 2007; 7: 143–50.
18. Рыболовлев ЮР, Рыболовлев ПС. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности. Докл. АН СССР. 1979; 6: 1513–6.