

# Нарушения метаболизма миокарда на фоне химиотерапевтического лечения, а также возможности их коррекции

Ю.А.Васюк<sup>1</sup>, Е.Л.Школьник<sup>1</sup>, В.В.Несветов<sup>1</sup>, Л.Д.Школьник<sup>2</sup>, Г.В.Варлан<sup>2</sup>, А.В.Пильщиков<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России;

<sup>2</sup>ГБУЗ Городская клиническая больница №14 им. В.Г.Короленко Департамента здравоохранения г. Москвы

<sup>3</sup>ГП № 20 г. Москвы

**Резюме.** В последние годы отмечается значительный прогресс в лечении целого ряда онкологических заболеваний, связанный с разработкой новых химиотерапевтических препаратов. Как правило, они применяются в комбинации с классическими режимами химиотерапии, включающими доксорубин. На фоне такого комбинированного лечения отмечено значимое увеличение продолжительности жизни пациентов, однако в то же время существенно возрастает риск кардиотоксического действия. В обзоре приведены сведения о нарушениях метаболизма кардиомиоцитов на фоне терапии антрациклинами, обсуждаются возможности патогенетического лечения и профилактики.

**Ключевые слова:** доксорубин, триметазидин МВ, кардиотоксичность, метаболизм.

---

---

## Myocardial metabolic background on chemotherapy and means of their correction

Yu.A.Vasyuk<sup>1</sup>, E.L.Shkolnik<sup>1</sup>, V.V.Nesvetov<sup>1</sup>, L.D.Shkolnik<sup>2</sup>, G.V.Varlan<sup>2</sup>, A.V.Pilschikov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Moscow State University of Medicine and Dentistry;

<sup>2</sup>14th Korolenko City Clinical Hospital;

<sup>3</sup>20th Moscow City Polyclinic

**Summary.** Recent years have seen significant progress in the treatment of many oncological diseases associated with the development of new chemotherapeutic agents. Typically, they are used in combination with classical chemotherapy regimens that in-

clude doxorubicin. In the background of this combined treatment significant prolongation of life of the patients was noted, but at the same time the risk of cardiotoxicity was considerably increased. The survey provides information about the cardiomyocytes-metabolic disorders during therapy with anthracyclines, discussing the possibility of pathogenetic treatment and prevention.

**Key words:** doxorubicin, trimetazidine, cardiotoxicity, metabolism.

#### Сведения об авторах

**Васюк Юрий Александрович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клин. функциональной диагностики ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

**Школьник Евгений Леонидович** – д-р мед. наук, проф. каф. клин. функциональной диагностики ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова. E-mail: eshkolnik@mail.ru

**Несветов Валерий Валерьевич** – ассистент каф. клин. функциональной диагностики ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

**Школьник Леонид Донович** – д-р мед. наук, проф., зав. онкохирургическим отд-нием ГБУЗ ГКБ №14 им. В.Г.Короленко

**Барлан Геннадий Валентинович** – д-р мед. наук, зав. химиотерапевтическим отд-нием ГБУЗ ГКБ №14 им. В.Г.Короленко

**Пильщиков Андрей Валерьевич** – врач-онколог городской поликлиники №20

### Нарушения метаболизма при терапии антрациклинами

Препараты антрациклинового ряда, в частности доксорубин, до сих пор являются одними из самых эффективных и широко применяемых химиотерапевтических средств [1]. Использование антрациклинов ограничено, в частности, возможностью развития тяжелой кардиотоксичности, которая может быть острой или хронической [2–3]. Наибольшее опасение в настоящее время вызывает хроническая кардиотоксичность, проявляющаяся и спустя годы после окончания терапии. Она сопровождается прогрессирующей систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), приводящей к необратимой застойной сердечной недостаточности. Клинически выраженная антрациклиновая кардиотоксичность характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом [4].

Хотя выдвинуто несколько гипотез, объясняющих кардиотоксичность доксорубина, ни одна из них не считается полностью доказанной. Антрациклиновая кардиотоксичность является многофакторным процессом, который приводит к апоптозу кардиомиоцитов [5]. Нарушение метаболизма высокоэнергетических фосфатов является важной причиной развития как острой, так и хронической антрациклиновой кардиотоксичности [6]. Эти механизмы во многом являются общими для многих кардиомиопатий.

Сердцу для обеспечения сократимости требуется большое количество энергии. На изолированных моделях кардиомиоцитов достаточно давно было показано, что доксорубин снижает концентрации внутриклеточной аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) и фосфокреатина (ФК) более чем на 50% в течение 24 ч [7] и на 20% при введении эффективной дозы, соответствующей 70-минутной инфузии [8]. Аналогичные результаты были получены *in vivo* по данным магнитно-резонансной спектроскопии [9]. Уменьшение уровня ФК и соотношения ФК/АТФ наблюдается в течение нескольких дней после введения однократной высокой дозы доксорубина, а также после нескольких введений более низких доз. Важно отметить, что долгосрочные последствия накопленных более низких доз доксорубина были и более выраженными, чем острые эффекты эквивалентной разовой дозы. Любопытно, что, по данным магнитно-резонансной спектроскопии, уменьшение соотношения ФК/АТФ сохраняется у пациентов даже через 4 года после окончания химиотерапевтического лечения [10].

Более 90% АТФ, используемой кардиомиоцитами, вырабатывается в процессе митохондриального дыхания. Уже на ранних стадиях доксорубиновой

кардиотоксичности развиваются характерные патологические изменения митохондрий. Длительное воздействие доксорубина на изолированные митохондриальные митохондрии приводит к быстрому нарушению окислительных митохондриальных процессов [11]. Для изучения воздействия доксорубина на метаболизм кислорода в миокарде у пациентов использовалась позитронно-эмиссионная томография [12]. И, хотя в данном исследовании доксорубин не оказал значимого влияния на кровоток и интенсивность цикла Кребса при остром и хроническом введении, это не доказывает отсутствие изменений в окислительном фосфорилировании.

Помимо интерпретации глобальных эффектов доксорубина на митохондриальное дыхание, несколько исследований пытались выделить ряд специфических респираторных комплексов, поврежденных доксорубином. Из проведенных экспериментальных исследований следует, что мишенями для токсичного воздействия доксорубина являются разные ступени транспорта электронов с возможно более высокой восприимчивостью никотинамидадениндинуклеотид-дегидрогеназы и цитохрома с-оксидазы [13].

Кроме дефектов в транспортной цепи электронов, доксорубин также оказывает повреждающее действие на парный синтез АТФ. Другими мишенями доксорубина, которые потенциально могут нарушать окислительную выработку АТФ, являются белково-липидные комплексы, вовлеченные в передачу АТФ и ФК из митохондрии в цитозоль. Есть несколько исследований, которые позволяют предположить, что доксорубин способствует ухудшению функции этих комплексов. Доксорубин поражает аденинсодержащий переносчик 1, изоформу, которая преимущественно содержится в сердце, и переносчик неорганического фосфата, гомолога аденинсодержащего переносчика [14], а также препятствует нормальной функции митохондриальной креатинкиназы.

Следует добавить, что доксорубин, помимо запуска функциональных изменений, регулирует участие ряда митохондриальных ферментов в дыхании и окислительном фосфорилировании.

Сердце способно утилизировать разные субстраты для обеспечения своих высоких энергетических потребностей. В нормальных условиях предпочтительным субстратом являются жирные кислоты (ЖК), обеспечивающие выработку от 60 до 80% всей АТФ в миокарде. Однако при окислении ЖК для выработки определенного количества АТФ требуется примерно на 10% больше кислорода, чем при окислении глюкозы [15].

При использовании клеточных культур в опытах на животных было установлено, что доксорубин оказывает негативное влияние на метаболизм ЖК в сердце [16]. При лечении доксорубином происходит увеличение уровня ЖК в сыворотке [17]. Доксорубин препятствует окислению пальмитата, ЖК длинной цепи. В качестве возможного механизма было предложено повреждение карнитинпальмитоилтрансферазы-1 и/или истощение запасов L-карнитина. При сердечно-сосудистых заболеваниях, по крайней мере на их ранних стадиях, ослабление перекисного окисления липидов сопровождается усилением утилизации глюкозы в качестве компенсаторного механизма. При лечении доксорубином ситуация складывается по-другому. Кардиомиопатия, индуцированная доксорубином, связана с понижением утилизации каждого из субстратов, как ЖК, так и глюкозы [18]. Пониженная скорость гликолиза может быть следствием действия доксорубина на поддержание уровня глюкозы и/или на возможность клеток стимулировать ее выработку. Лечение доксорубином приводит к транзиторному повышению поглощения глюкозы в кардиомиоцитах примерно на 50% в течение 1 ч, за которым следует значительное снижение [19]. Другой причиной уменьшения гликолиза может быть повреждение фосфофруктокиназы – фермента, лимитирующего скорость гликолиза.

Доксорубин не только уменьшает общую выработку энергетических субстратов, но также очень рано приводит к повышенному специфическому повреждению изоферментов креатинкиназы. В сердце цитозольные и митохондриальные изоформы креатинкиназы вместе с креатином и ФК обеспечивают важную клеточную, энергетическую, буферную и транспортную функцию, связывая между собой процессы выработки и потребления энергии.

Было установлено, что доксорубин повреждает структуру и нарушает функцию изоформ креатинкиназы *in vitro*, включая митохондриальную креатинкиназу [20]. При этом сердечная форма митохондриальной креатинкиназы оказалась более чувствительной к доксорубину. Такая разная чувствительность митохондриальной креатинкиназы к доксорубину может объяснить селективную токсичность препарата по отношению к сердечной ткани. Нарушение функции этого изофермента может стать причиной дисбаланса кальция, нарушающего процессы сокращения и расслабления, может приводить к хроническому избытку кальция и/или апоптозу и некрозу клеток.

Доксорубин вызывает повреждение разных ступеней метаболизма кардиомиоцитов, включая падение базального уровня фосфатов, ФК и АТФ, уменьшение окислительной способности митохондрий, изменение особенностей утилизации энергетических субстратов, нарушение энергетического обмена в промежутке времени между выработкой энергии и потреблением таковой креатинфосфокиназой.

Важно, что структурные изменения в сердечной ткани появляются значительно раньше клинических проявлений сердечной недостаточности. Это означает, что компенсаторные механизмы могут поддерживать функцию сердца в течение определенного времени, несмотря на нарастающее повреждение миокарда.

### **Возможности коррекции и профилактики нарушений метаболизма на фоне химиотерапевтического лечения**

Нарушения метаболизма при клинически выраженной антрациклиновой кардиомиопатии во мно-

гом сходны с нарушениями метаболизма при сердечной недостаточности другой этиологии.

На начальных стадиях ремоделирования сердца происходит адаптивное увеличение метаболизма глюкозы и уменьшение  $\beta$ -окисления ЖК [21], однако при дальнейшем прогрессировании заболевания происходит метаболическая дезадаптация вследствие блокады переносчиков глюкозы GLUT-1, GLUT-4 и снижения окисления глюкозы [22]. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) сопровождается морфологическими изменениями митохондрий в виде уменьшения их размера и нарушения структурной целостности [23]. При этом степень повреждения митохондрий коррелирует с такими показателями тяжести ХСН, как уровень норадреналина и фракция выброса ЛЖ [24]. Кроме того, показано, что при ХСН миокард не способен поддерживать ресинтез необходимого количества высокоэнергетических фосфатов даже при умеренных нагрузках. Отмечается снижение синтеза креатина, креатинфосфата и АТФ. Наряду с нарушением образования АТФ при ХСН нарушаются пути транспорта и утилизации энергии, связанные с разнообразными нарушениями системы креатинкиназы [22]. Данные нарушения, в частности, ведут к снижению обратного захвата ионов кальция саркоплазматическим ретикулумом вследствие блокады кальциевой АТФазы (SERCA) [25]. Нарушение структуры цитоскелета, происходящее при ХСН, может приводить к разрыву энергетических связей между митохондриями и энергопотребляющими органеллами [25].

Стратегия коррекции нарушений метаболизма при ХСН ишемической и неишемической этиологии активно изучалась в последние десятилетия. Наибольшей доказательной базой из препаратов цитопротективного действия при ХСН обладает триметазидин МВ (Предуктал МВ, «Лаборатории Сервье», Франция).

Триметазидин МВ изменяет метаболизм миокарда за счет переориентации метаболического пути образования энергии от ЖК к глюкозе. Блокада длинноцепочечной 3-кетонацил-коэнзим-А-тиолазы [26] приводит к снижению  $\beta$ -окисления ЖК и увеличению окислительного гликолиза [27].

Клиническая эффективность триметазидина МВ при ХСН изучена во множестве отечественных и зарубежных исследований, в том числе с использованием позитронной эмиссионной томографии [28]. В 2011 и 2012 г. были опубликованы два независимых метаанализа эффективности триметазидина МВ при ХСН ишемической и неишемической этиологии [29, 30]. Результаты анализа 17 исследований, включавших более 900 пациентов, показали достоверное увеличение фракции выброса ЛЖ на фоне терапии триметазидином МВ не только при ишемической, но и при неишемической этиологии ХСН (на 8,72%, 95% доверительный интервал 5,51–11,92;  $p < 0,01$ ). Также были получены данные о благоприятном влиянии триметазидина МВ на прогноз пациентов с ХСН.

Исследований по изучению триметазидина МВ в лечении и профилактике антрациклиновой кардио-токсичности к настоящему моменту проведено не так много. В экспериментальном исследовании профилактическое назначение триметазидина МВ за 5 дней до начала терапии доксорубином привело к значительному уменьшению повреждения сердца по данным повышения уровня креатинфосфокиназы МВ [31]. На ультраструктурном уровне триметазидин МВ приводил к отсутствию отека и мононуклеарной клеточной инфльтрации миокарда, а также измене-

ний митохондрий за счет уменьшения маркеров окислительного стресса и увеличения антиоксидантной активности.

На экспериментальной модели диабетической кардиомиопатии, также характеризующейся активацией усиления оксидативного стресса в сочетании с инактивацией аденозинмонофосфатактивированной протеинкиназы (АМФК), было показано, что терапия триметазидином МВ в течение 8 нед привела к улучшению систолической и диастолической функции ЛЖ на фоне уменьшения образования реактивных форм кислорода и активации АМФК [32].

В 2002 г. в журнале «Lancet» был опубликован клинический случай, в котором триметазидин МВ продемонстрировал высокую эффективность у пациентки с острой кардиотоксичностью на фоне терапии доксорубицином со снижением фракции выброса ЛЖ с 58 до 38% [33]. Лечение триметазидином МВ позволило практически полностью восстановить систолическую функцию ЛЖ до 53%.

Трехмесячная терапия триметазидином МВ на фоне высокодозной терапии антрациклинами позволила уменьшить диастолическую дисфункцию ЛЖ, а также частоту и длительность эпизодов развития депрессии сегмента ST по данным суточного мониторинга электрокардиографии [34]. При достижении кумулятивных доз доксорубицина более 1000 мг/м<sup>2</sup> в контрольной группе отмечалось значительное снижение систолической функции ЛЖ, в то время как при терапии триметазидином МВ фракция выброса ЛЖ достоверно не изменялась [35].

С учетом механизма возникновения нарушений метаболизма на фоне терапии доксорубицином перспективной является идея первичной профилактики кардиотоксического действия триметазидином МВ. Пока эта стратегия была проверена лишь в одном небольшом проспективном исследовании при раке молочной железы. В исследовании у 61 пациентки, которой проводилась химиотерапия, триметазидин МВ продемонстрировал сходные кардиопротективные свойства с дексразоксаном [36].

Кроме нарушений метаболических процессов на фоне химиотерапии, следует также учитывать метаболические нарушения, связанные собственно с онкологическим заболеванием. В связи с этим большой интерес представляют данные о важной роли повышения β-окисления ЖК в патогенезе целого ряда онкологических заболеваний, которые были суммированы в обзоре, опубликованном в 2013 г. в журнале «Nature Reviews Cancer» [37]. Более того, авторы считают перспективным изучение противоопухолевой активности препаратов, блокирующих β-окисление ЖК.

Таким образом, нарушения метаболизма, в частности изменение интенсивности β-окисления ЖК, процессов образования транспорта и утилизации АТФ, играют существенную роль как в патогенезе онкологических заболеваний, так и в патогенезе развития кардиотоксического действия доксорубицина. Структурные нарушения в кардиомиоцитах возникают задолго до клинических проявлений и начинаются даже после однократного воздействия. Все это делает весьма привлекательной идею профилактики метаболических нарушений во время химиотерапии.

Триметазидин МВ – препарат метаболического действия с обширной доказательной базой в кардиологии, продемонстрировавший высокую эффективность и безопасность при ХСН ишемического и неишемического генеза. Сходный патогенез метаболических нарушений при воздействии доксорубицина

и при ХСН, результаты экспериментальных и единичных клинических исследований по применению триметазида МВ для лечения и профилактики кардиотоксического действия доксорубина позволяют предположить его высокую эффективность. Окончательное место триметазида МВ в профилактике повреждения миокарда при химиотерапии может быть установлено после проведения рандомизированных клинических исследований.

#### Литература

1. Chu E. *Physicians' Cancer Chemotherapy Drug Manual 2013*. Jones & Bartlett Publishers 2012.
2. Suwain S, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003; 97: 2869–79.
3. Mercurio G, Cadeddu C, Piras A et al. Early epirubicin-induced myocardial dysfunction revealed by serial tissue doppler echocardiography: correlation with inflammatory and oxidative stress markers. *Oncologist* 2007; 12: 1124–33.
4. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979; 91: 710–7.
5. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E et al. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev* 2004; 56: 185–229.
6. Tokarska-Schlattner M, Wallimann T, Schlattner U. Alterations in myocardial energy metabolism induced by the anti-cancer drug doxorubicin. *C R Biol* 2006; 329 (9): 657–68.
7. Jeyaseelan R, Poizat C, Wu HY, Kedes L. Molecular mechanisms of doxorubicin-induced cardiomyopathy. Selective suppression of Reiske iron-sulfur protein, ADP/ATP translocase, and phosphofructokinase genes is associated with ATP depletion in rat cardiomyocytes. *J Biol Chem* 1997; 272: 5828–32.
8. Pelikan PC, Weisfeldt ML, Jacobus WE et al. Acute doxorubicin cardiotoxicity: functional, metabolic, and morphologic alterations in the isolated, perfused rat heart. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8: 1058–66.
9. Nicolay K, Aue WP, Seelig J et al. Effects of the anti-cancer drug adriamycin on the energy metabolism of rat heart as measured by in vivo <sup>31</sup>P NMR and implications for adriamycin-induced cardiotoxicity. *Biochim Biophys Acta* 1987; 929: 5–13.
10. Eidenschink AB, Schroter G, Muller-Weibrich S, Stern H. Myocardial high-energy phosphate metabolism is altered after treatment with anthracycline in child hood. *Cardiol Young* 2000; 10: 610–7.
11. Praet M, Ruysschaert JM. In-vivo and in-vitro mitochondrial membrane damages induced in mice by adriamycin and derivatives. *Biochim Biophys Acta* 1993; 1149: 79–85.
12. Nony P, Guastalla J-P, Rebattu P et al. In vivo measurement of myocardial oxidative metabolism and blood flow does not show changes in cancer patients undergoing doxorubicin therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000; 45: 375–80.
13. Muraoka S, Miura T. Inactivation of mitochondrial succinate dehydrogenase by adriamycin activated by horseradish peroxidase and hydrogen peroxide. *Chem Biol Interact* 2003; 145: 67–75.
14. Zhou S, Starkov A, Froberg MK et al. Cumulative and irreversible cardiac mitochondrial dysfunction induced by doxorubicin. *Cancer Res* 2001; 61: 771–7.
15. Lopaschuk GD, Belke DD, Gamble J et al. Regulation of fatty acid oxidation in the mammalian heart in health and disease. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1213: 263–76.
16. Bordoni A, Biagi P, Hrelia S. The impairment of essential fatty acid metabolism as a key factor in doxorubicin-induced damage in cultured rat cardiomyocytes. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1440: 100–6.
17. Hong YM, Kim HS, Yoon HR. Serum lipid and fatty acid profiles in adriamycin-treated rats after administration of L-carnitine. *Pediatr Res* 2002; 51: 249–55.
18. Wakasugi S, Fischman AJ, Babich JW et al. Myocardial substrate utilization and left ventricular function in adriamycin cardiomyopathy. *J Nucl Med* 1993; 34: 1529–35.
19. Hrelia S, Fiorentini D, Maraldi T et al. Doxorubicin induces early lipid peroxidation associated with changes in glucose transport in cultured cardiomyocytes. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1567: 150–6.
20. Tokarska-Schlattner M, Wallimann T, Schlattner U. Multiple interference of anthracyclines with mitochondrial creatine kinases: preferential damage of the cardiac isoenzyme and its implications for drug cardiotoxicity. *Mol Pharmacol* 2002; 61: 516–23.
21. Taegtmeyer H. Metabolism – the lost child of cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1386–8.
22. Ventura-Clapier R, Garnier A, Veksler V. Energy metabolism in heart failure. *J Physiol* 2003; 555 (1): 1–13.
23. Schaper J, Froede R, Hein St et al. Impairment of the myocardial ultrastructure and changes of the cytoskeleton in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1991; 83: 504–14.
24. Sabbah HN, Sharov V, Riddle JM et al. Mitochondrial abnormalities in myocardium of dogs with chronic heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 1992; 24: 1333–47.
25. De Sousa E, Veksler V, Minajeva A et al. Subcellular creatine kinase alterations – Implications in heart failure. *Circ Res* 1999; 85: 68–76.
26. Lopaschuk GD, Barr R, Thomas PD, Dyck JR. Beneficial effects of trimetazidine in ex vivo working ischemic hearts are due to a stimulation of glucose oxidation secondary to inhibition of long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ Res* 2003; 93 (3): e33–7.
27. Lopaschuk GD, Kozak R. Trimetazidine inhibits fatty acid oxidation in the heart. *J Mol Cell Cardiol* 1998; 30: A112–A113.
28. Хадзегова АБ, Васюк ЮА, Ющук ЕН и др. Возможности миокардиальной цитопroteкции в комплексном лечении больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2006; 11: 48–56.
29. Gao D, Ning N, Niu X et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. *Heart* 2011; 97 (4): 278–86.
30. Zhang L, Lu Y, Jiang H et al. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59 (10): 913–22.
31. Amal Mohamed Moustafa Y, Amany Abd-Elrahman M. Sbalaby impact of trimetazidine on doxorubicin-induced acute cardiotoxicity in mice: a biochemical and electron microscopic study. *Egyptian J Histology* 2006; 29 (1): 125–36.
32. Li YJ, Wang PH, Chen C et al. Improvement of mechanical heart function by trimetazidine in db/db mice. *Acta Pharmacol Sin* 2010; 31 (5): 560–9.
33. Pascale C, Fornengo P, Epifani G et al. Cardioprotection of trimetazidine and anthracycline-induced acute cardiotoxic effects. *Lancet* 2002; 359: 1153–4.
34. Калинкина НВ. Влияние триметазида на безболеую ишемию миокарда и диастолическую функцию левого желудочка у пациентов, получающих антрациклиновые антибиотики. *Вестн. неотложной и восстановительной медицины*. 2006; 2: 195–8.
35. Ватутин НТ, Калинкина НВ, Риджок ВВ, Столика ОИ. Влияние триметазида на вариабельность сердечного ритма и систолическую функцию левого желудочка у пациентов, получающих антрациклиновые антибиотики. *Кровообігта гемостаз*. 2005; 3–4: 141–5.
36. Tallarico D, Rizzo V, Di Maio F. Myocardial cytoprotection by trimetazidine against anthracycline-induced cardiotoxicity in anticancer chemotherapy. *Angiology* 2003; 54 (2): 219–2.
37. Carracedo A, Cantley LC, Pandolfi PP. Cancer metabolism: fatty acid oxidation in the limelight. *Nature Reviews Cancer/AOP* 2013; doi:10.1038/nrc3483