

СУЧАСНІ АСПЕКТИ КАРДІОПРОТЕКЦІЇ: НОВІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ НА ОСНОВІ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

ТАЩУК В.К., МАКОВІЙЧУК І.О., ТУРУБАРОВА-ЛЕУНОВА Н.А., ІВАНЧУК П.Р.
ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна
КМУ «Чернівецький обласний клінічний кардіологічний центр», м. Чернівці, Україна

ВСТУП

Серцево-судинні недуги посідають перше місце в структурі захворювань, вони зумовлюють майже дві третини всіх випадків смерті й становлять третину причин інвалідності у світі. Серцево-судинну патологію виявляють у 3/4 дорослого населення України, у 2/3 вона є причиною смерті, на той час як у більшості країн її частка не перевищує 50 %.

Ішемія міокарда відіграє визначальну роль у патогенезі ішемічної хвороби серця (ІХС). Переважно причиною смерті при ішемічній хворобі серця є атеросклеротичний кардіосклероз, частка якого становить 78 % серед усього населення і половину — серед працездатного.

Патофізіологічні процеси на тканинному й клітинному рівні, що відбуваються при ІХС, отримали назву «ішемічний каскад». Коронарна оклюзія призводить до зниження перфузії міокарда, унаслідок чого розвивається клітинна гіпоксія, порушуються процеси метаболізму, виникає внутрішньоклітинний ацидоз [2]. Гіпоксія є універсальним патологічним процесом, що супроводжує й визначає розвиток різноманітної патології. У найбільш загальному вигляді гіпоксію можна визначити як невідповідність енергопотреб клітини енергопродукції в системі мітохондріального окисного фосфорилювання. Однією з причин порушення продукції енергії в гіпоксичній клітині може бути порушення системного, регіонарного кровообігу й мікроциркуляції.

На сьогодні тривають пошук, синтез і створення нових лікарських препаратів на основі п'яти-, шестичленних гетероциклічних сполук і їх конденсованих аналогів. Важливим є підтвердження можливості використання метаболічної терапії у хворих на ІХС, що відображено в рекомендаціях із лікування стабільної стенокардії Європейського товариства кардіологів і Української асоціації кардіологів [3]. Багатоцентровими дослідженнями був доведений антиішемічний і антиангінальний ефект таких препаратів, як триметазидин і ранолазин, що дозволені для використання як доповнення до стандартної терапії. Невелика кількість клінічних досліджень щодо ефективності інших метаболічних препаратів, особливо вітчизняних, не дозволяє використовувати їх повною мірою, проте вони залишаються досить популярними в нашій країні. У низці проведених клінічних досліджень були отримані дані про ефективність вітчизняного препарату Тіотриазолін® у складі комплексної терапії ІХС. На тлі курсового застосування препарату в пацієнтів зі стенокардією відзначено зменшення частоти й вираженості болевих нападів, зниження потреби в нітрогліцерині, підвищення толерантності до фізичного навантаження [7, 8].

На сьогодні існує група лікарських препаратів метаболічної дії, які застосовуються в комплексній терапії разом зі стандартними засобами, що дозволяє підвищити ефективність проведеного лікування в цілому. Особливістю цих пре-

паратів є здатність підвищувати енергозберігаючу й енергосинтезуючу функції клітин, при цьому не впливаючи на центральну гемодинаміку, і таким чином захищати кардіоміоцити. Одним із таких лікарських засобів є Антарес® [10].

Мета дослідження: доведення протиішемічної й кардіопротекторної дії препарату Антарес® (розчин для ін'єкцій, 50 мг/мл, «Галичфарм») і визначення ефективності терапії із застосуванням даного препарату в складі комплексної терапії у хворих з ішемічною хворобою серця — стабільною стенокардією напруження II–III функціонального класу (ФК) порівняно зі стандартною терапією.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежені 145 пацієнтів віком від 30 до 75 років зі стабільною стенокардією II–III ФК. Із них 58 пацієнтів увійшли в I основну групу, ще 58 — у II основну групу і 29 — у контрольну. Пацієнти I основної групи отримували додатково до стандартної терапії досліджуваний препарат Антарес®, розчин для ін'єкцій, 50 мг/мл, ампули по 4 мл, у добовій дозі 400 мг, пацієнти II основної групи — препарат Тіотриазолін®, розчин для ін'єкцій, 25 мг/мл, ампули по 4 мл, 2 рази на день у добовій дозі 200 мг при курсовому внутрішньом'язовому введенні протягом 14 днів у складі комплексної терапії, а пацієнти контрольної групи отримували тільки стандартну терапію для стабільної стенокардії напруження II–III ФК.

Стандартна терапія стабільної стенокардії напруження II–III ФК включала: нітрати, β-адреноблокатори, антитромбо-

цитарні препарати, антагоністи кальцію, статини, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту.

Критерії включення хворих у дослідження:

- ІХС, стабільна стенокардія напруження II–III ФК;
 - пацієнти обох статей від 35 до 75 років;
 - тривалість тредміл-тесту від 4 до 15 хв;
 - позитивний результат тредміл-тесту (R. Bruce):
 - ішемічні зміни на електрокардіограмі (ЕКГ): горизонтальна або косонизхідна депресія/елевація сегмента ST на 1 мм і/або
 - напад ангінозного болю.
- Оцінка ефективності досліджуваного препарату ґрунтувалася на зміні основ-

них інструментальних і клінічних показників — приросту тривалості дозованого фізичного навантаження після лікування за даними тредміл-тесту. Ефект від прийому препарату Антарес® визначали як:

- збільшення тривалості дозованого фізичного навантаження не менше ніж на 1 хв;
- зменшення нападів стенокардії за тиждень на 50 %;
- зменшення кількості таблеток нітрогліцерину за тиждень на 50 %.

Аналіз отриманих даних проводився за допомогою вбудованих засобів статистичного аналізу електронних таблиць Microsoft Excel і пакета прикладних програм SPSS 13.1.

РЕЗУЛЬТАТИ

Динаміка показників тредміл-тесту наведена на рис. 1.

Результати, отримані при проведенні тредміл-тесту в порівнюваних групах, наведено в табл. 1–3.

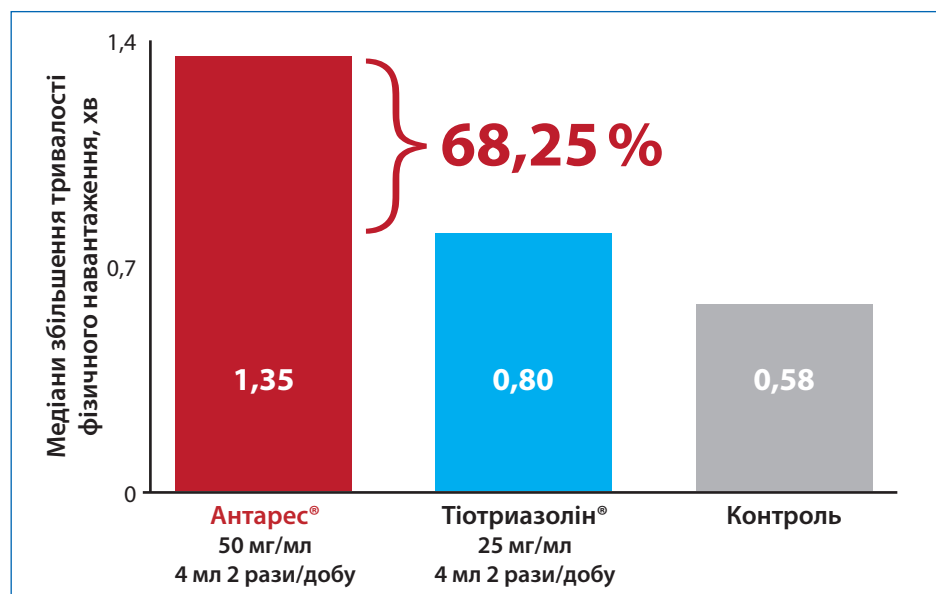


Рисунок 1. Протиішемічний ефект препарату Антарес® потужніший за ефект препарату Тіотриазолін® майже на 70 %

Таблиця 1. Результати оцінки динаміки виконаного фізичного навантаження при проведенні навантажувальної проби (тредміл-тест) за модифікованим протоколом R. Bruce для I основної групи

Параметр	Візит	n	M	Me	CO	XB	Макс.	НК	БК
Тривалість виконаного фізичного навантаження, хв	V1	58	6,92	6,01	2,04	4,07	11,93	5,45	8,08
	V3	58	8,37	7,28	2,18	5,20	13,62	6,65	9,90
	V3 – V1	58	1,45	1,35	0,86	–1,53	4,50	1,08	1,81

Таблиця 2. Результати оцінки динаміки виконаного фізичного навантаження при проведенні навантажувальної проби (тредміл-тест) за модифікованим протоколом R. Bruce для II основної групи

Параметр	Візит	n	M	Me	CO	XB	Макс.	НК	БК
Тривалість виконаного фізичного навантаження, хв	V1	58	6,86	6,05	2,09	4,17	12,18	5,50	7,67
	V3	58	7,93	6,73	2,27	5,67	13,35	6,23	9,38
	V3 – V1	58	1,07	0,80	0,85	–0,72	4,05	0,55	1,37

Таблиця 3. Результати оцінки динаміки виконаного фізичного навантаження при проведенні навантажувальної проби (тредміл-тест) за модифікованим протоколом R. Bruce для контрольної групи

Параметр	Візит	n	M	Me	CO	XB	Макс.	НК	БК
Тривалість виконаного фізичного навантаження, хв	V1	29	6,51	6,22	1,25	5,25	11,05	5,82	6,97
	V3	29	7,50	6,88	1,94	4,38	11,93	5,99	8,61
	V3 – V1	29	0,99	0,58	1,20	–1,48	4,08	0,19	1,73



Відповідно до отриманих результатів аналізу можна зробити такі висновки:

1. В І основній групі медіана збільшення тривалості виконаного фізичного навантаження становила 1,35 хв (НК = 1,08; ВК = 1,81).

2. У ІІ основній групі медіана збільшення тривалості виконаного фізичного навантаження становила 0,80 хв (НК = 0,55; ВК = 1,37).

3. У контрольній групі медіана збільшення тривалості виконаного фізичного навантаження становила 0,58 хв (НК = 0,19; ВК = 1,73).

На підставі отриманих результатів можна констатувати, що спостерігається тенденція до більшого зростання тривалості виконаного фізичного навантаження в І і ІІ основних групах порівняно з контрольною групою.

Також має місце тенденція до більшого зростання тривалості виконаного навантаження в І основній групі порівняно з ІІ основною групою. Відсоткові зміни (збільшення) тривалості виконаного навантаження при проведенні навантажувальної проби (третім-тест) за модифікованим протоколом R. Bruce

в групах за 14 днів комплексної терапії становили:

- у І основній групі — 20,9 %;
- у ІІ основній групі — 15,6 %;
- у контрольній групі — 15,3 %.

На підставі отриманих результатів аналізу можна зробити такі висновки. Загальна тривалість фізичного навантаження при проведенні навантажувальної проби (третім-тест) за модифікованим протоколом R. Bruce в кінці курсу лікування зростає статистично значимо більше ($p < 0,001$) при застосуванні препарату Антарес®, розчин для ін'єкцій, 50 мг/мл у добовій дозі 400 мг на фоні стандартної терапії порівняно із застосуванням лише стандартної терапії. Загальна тривалість виконаного фізичного навантаження при проведенні навантажувальної проби зростає статистично значимо більше ($p < 0,001$) при застосуванні препарату Антарес®, розчин для ін'єкцій, 50 мг/мл у добовій дозі 400 мг на фоні стандартної терапії порівняно із застосуванням препарату Тіотриазолін®, розчин для ін'єкцій, 25 мг/мл у добовій дозі 200 мг (рис. 2).

Аналіз ефективності за зміною кількості нападів стенокардії й кількості прийнятих таблеток нітрогліцерину або молсидоміну наведено на рис. 3.

На підставі отриманих результатів аналізу можна зробити такі висновки

1. При застосуванні препарату Антарес®, розчин для ін'єкцій, 50 мг/мл у добовій дозі 400 мг на фоні стандартної терапії кількість нападів стенокардії на фоні лікування знизилася статистично значимо більше, ніж при застосуванні стандартної терапії стабільної стенокардії ІІ–ІІІ ФК ($p < 0,001$), що свідчить на користь більшої ефективності комплексної терапії із застосуванням препарату Антарес®, розчин для ін'єкцій, 50 мг/мл у добовій дозі 400 мг на фоні стандартної терапії порівняно зі стандартною терапією стабільної стенокардії напруження ІІ–ІІІ ФК.

2. При застосуванні препарату Антарес®, розчин для ін'єкцій, 50 мг/мл у добовій дозі 400 мг на фоні стандартної терапії кількість прийнятих таблеток нітрогліцерину за 1-й і 2-й тижні лікування порівняно з тижнем до початку комплексної терапії знизилася статистично значимо більше, ніж при застосуванні стандартної терапії стабільної стенокардії напруження ІІ–ІІІ ФК ($p < 0,001$ і $p < 0,001$ відповідно).

3. При застосуванні препарату Тіотриазолін®, розчин для ін'єкцій, 25 мг/мл у добовій дозі 200 мг на фоні стандартної терапії в кінці 2-го тижня кількість нападів стенокардії на фоні лікування знизилася статистично значимо більше, ніж при застосуванні стандартної терапії стабільної стенокардії ІІ–ІІІ ФК ($p < 0,001$), що свідчить на користь більшої ефективності комплексної терапії із застосуванням препарату Тіотриазолін®, розчин для ін'єкцій, 25 мг/мл у добовій дозі 200 мг на фоні стандартної терапії порівняно зі стандартною терапією стабільної стенокардії напруження ІІ–ІІІ ФК.

4. При застосуванні препарату Тіотриазолін®, розчин для ін'єкцій, 25 мг/мл у добовій дозі 200 мг на фоні стандартної терапії кількість прийнятих таблеток нітрогліцерину за 2-й тиждень лікування порівняно з тижнем до початку комплексної терапії знизилася статистично значимо більше, ніж при застосуванні стандартної терапії стабільної стенокардії напруження ІІ–ІІІ ФК ($p < 0,001$).

ОЦІНКА БЕЗПЕКИ
ТА ПЕРЕНОСИМОСТІ ПРЕПАРАТУ
АНТАРЕС®

Оцінка безпеки та переносимості препарату Антарес® 50 мг/мл у курсовій дозі 400 мг/добу, а також порівняння з безпечністю застосування препарату Тіотриазолін® 25 мг/мл (курсдова доза — 200 мг/добу) також були одними із завдань даного дослідження комплексної терапії пацієнтів з ішемічною хворобою серця. При спостереженні протягом 14 днів оцінювали можливі побічні реакції на терапію різними дозами тіазотної кислоти (200 та 400 мг на добу).

Кінцеві критерії для оцінки переносимості були такі:

частка пацієнтів, яким було достроково (до завершення 14-денного курсу) припинено терапію Антаресом, розчин для ін'єкцій 50 мг/мл, унаслідок розвитку серйозних побічних реакцій/явищ;

частка пацієнтів, яким було достроково припинено терапію Антаресом, розчин для ін'єкцій 50 мг/мл, унаслідок індивідуальної непереносимості або підвищеної індивідуальної чутливості до тіазотної кислоти;

частка пацієнтів, яким було достроково припинено терапію Антаресом, розчин для ін'єкцій 50 мг/мл, унаслідок рішення пацієнта припинити участь у дослідженні (пацієнт відкликав інформовану згоду на участь у дослідженні) з причини несерйозної побічної реакції чи явища.

Безпеку ЛЗ Антарес® (400 мг/добу тіазотної кислоти) та Тіотриазолін® (200 мг/добу) оцінювали за допомогою лабораторних досліджень (включаючи показники біохімії та гематологічні показники), також оцінювали життєво важливі функції організму, реєстрували клінічні побічні явища (захворювання, ознаки чи симптоми), проводили моніторинг ЕКГ.

До аналізу безпеки застосування досліджуваних ЛЗ за частотою та характером побічних дій/реакцій були включені 145 пацієнтів. У жодного пацієнта в даному дослідженні не було зареєстровано побічних реакцій (табл. 5).

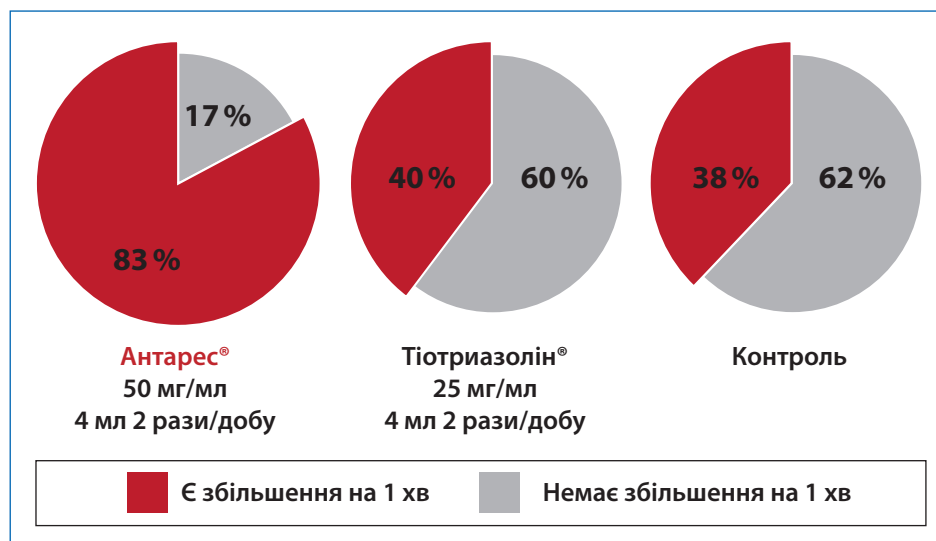


Рисунок 2. Антарес® збільшує тривалість фізичного навантаження у 8 з 10 пацієнтів

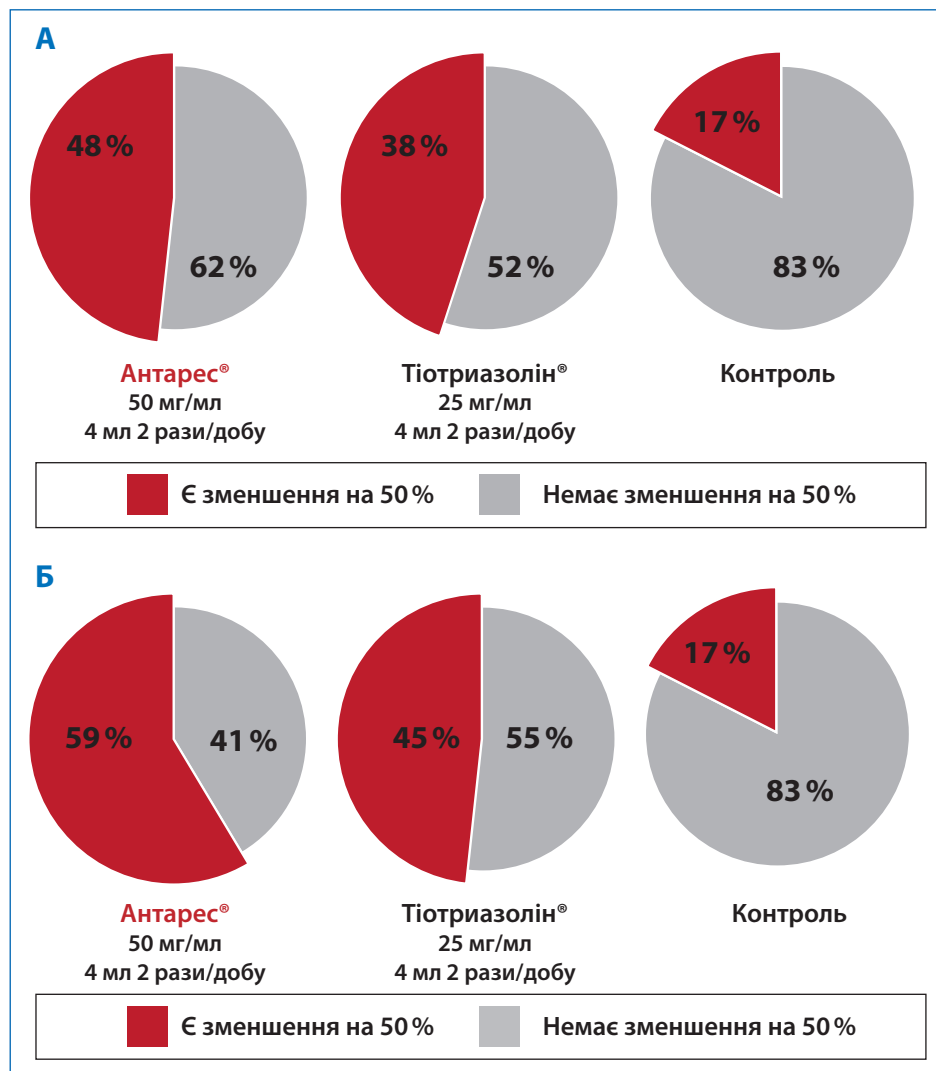


Рисунок 3. Антарес® зменшує кількість нападів стенокардії на 50 % у 5 з 10 пацієнтів (А) і зменшує кількість прийнятих нітратів на 50 % у 6 з 10 пацієнтів (Б)

Таблиця 4. Шкала оцінки загальної непереносимості

Переносимість	Опис
Добра	Не зареєстровано виникнення ПР/ПЯ
Задовільна	Зареєстровані ПР/ПЯ, що не вимагають відміни досліджуваного ЛЗ
Незадовільна	Зареєстровані серйозні та/або несерйозні ПР/ПЯ, що вимагають відміни досліджуваного ЛЗ, а також чинять значний несприятливий вплив на стан хворого, вимагають додаткових медичних заходів

Примітки: ПР — побічна реакція; ПЯ — побічне явище; ЛЗ — лікарський засіб.

Таблиця 5. Оцінка безпеки препаратів за частотою та характером ПР

Оцінювані показники	I основна група Антарес® 50 мг/л (400 мг/добу)	II основна група Тіотриазолін® 25 мг/л (200 мг/добу)	Контроль
Кількість пацієнтів, які оцінюються за розвитком ПР	58	58	29
Кількість ПР	0	0	0
Пацієнти з ПР	0	0	0
Кількість серйозних ПР	0	0	0
Пацієнти з серйозними ПР	0	0	0
Пацієнти, які вибули з причини виникнення ПР	0	0	0
Пацієнти з помірною дозою або тимчасовим припиненням прийому досліджуваного препарату з причини виникнення ПР	0	0	0

Жодному пацієнту в дослідженні не було достроково припинено введення Антаресу чи Тіотриазоліну внаслідок розвитку побічних реакцій, виникнення непереносимості, підвищеної чутливості до тіазотної кислоти чи відклику інформованої згоди на участь у дослідженні (із причин ПР).

Переносимість обох препаратів оцінена як добра та не відрізнялась в обох групах — прийому Антаресу та Тіотриазоліну.

ОБГОВОРЕННЯ

Багаторічний досвід клінічного застосування ін'єкційної форми препарату Тіотриазолін® доводить його високу ефективність і демонструє оптимальний профіль безпеки лікарського засобу, обґрунтовуючи тим самим необхідність широкого використання його нових форм, а саме розчину для ін'єкцій 50 мг/мл [11, 12].

Результати доклінічних і раніше завершених клінічних досліджень не вказують на будь-яку загрозу для пацієнтів при використанні препаратів Тіотриазолін® і Антарес® [6].

Препарат Антарес® зменшує окиснювальні процеси в циклі Кребса, підвищує анаеробний гліколіз і синтез аденозинтрифосфату, що спричиняє кардіопротекцію при ішемії й реперфузії; активує антиоксидантні ферменти; гальмує утворення активних форм кисню; зберігає тиосульфідну рівновагу в системі ред/окс-регуляції. Тіотриазолін® є антиоксидантом, антигіпоксантом, що усуває лактацидоз. Завдяки цим властивостям даний препарат зменшує ангінозні напади,

ЕКГ-прояви ішемії, збільшує толерантність до навантажень.

Схожі результати були отримані також під час інших клінічних досліджень оцінки ефективності препарату Тіотриазолін® у пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження й іншими захворюваннями серцево-судинної системи [1, 13, 14]. Так, за даними Г.В. Дзяка та співавт. [13, 14], що були отримані в багаточетовому рандомізованому дослідженні, використання препарату Тіотриазолін® у хворих на стабільну стенокардію напруження II–III ФК зменшувало кількість епізодів стенокардії за тиждень на 46,32 % і кількість таблеток нітрогліцерину на тиждень — на 57,94 %, і це вірогідно більше, ніж відповідний показник у пацієнтів, які отримували плацебо на фоні базисної терапії.

За даними В.З. Нетяженка [1], прийом препарату Тіотриазолін® у хворих зі стабільною стенокардією збільшував тривалість фізичного навантаження на 1,87 хв порівняно з контрольною групою, у якій цей показник зростав лише на 0,85 хв.

Також відмічена перевага ефективності препарату Тіотриазолін® порівняно з терапією, що включала додаткове призначення мельдонію в пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження II–III ФК, зі збільшенням тривалості виконаного фізичного навантаження при проведенні велоергометричної проби на 2,45 хв [6]. У хворих на гіпертонічну хворобу додавання препарату Тіотриазолін® до складу комплексної терапії сприяло збільшенню числа пацієнтів із фізіологічним типом профілю артеріального тиску dīrрег на 20 % і підвищувало ефективність антигіпертензивної терапії щодо зниження показників ранкового підйому артеріального тиску.

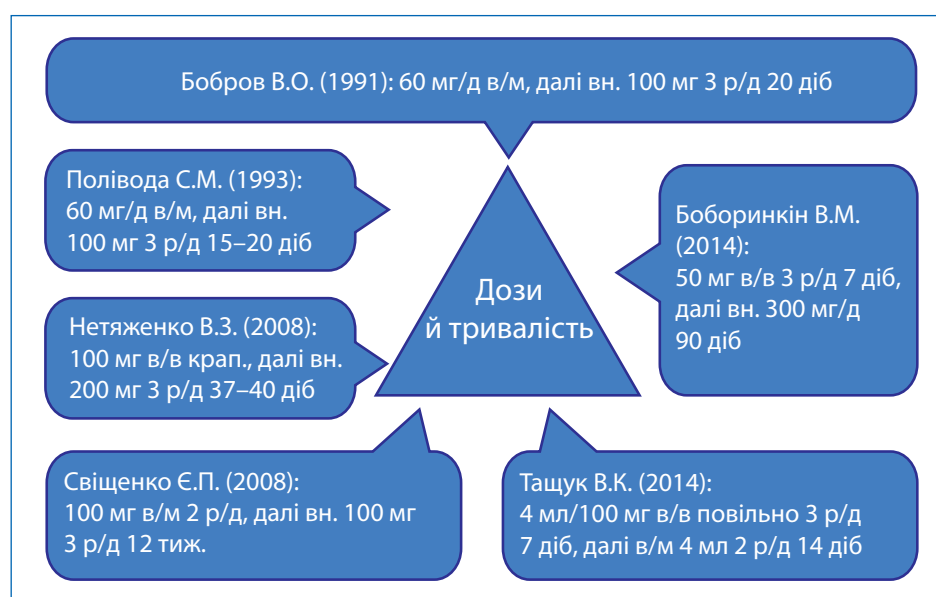


Рисунок 4. Дослідження, що доводять ефективність препарату Тіотриазолін®

Також у низці досліджень була доведена ефективність препарату Тіотриазолін® при гострому коронарному синдромі [8]. Дані про інші дослідження наведені на рис. 4.

ВИСНОВКИ

1. Доведено вищу ефективність комплексної терапії з курсовим застосуванням (14 днів) препарату Антарес®, розчин для ін'єкцій, 50 мг/мл у добовій дозі 400 мг порівняно зі стандартною терапією стабільної стенокардії напруження II–III ФК.

2. Доведено вищу ефективність курсового застосування (14 днів) препарату Антарес®, розчин для ін'єкцій, 50 мг/мл,

ампули по 4 мл, у добовій дозі 400 мг порівняно з курсовим застосуванням препарату Тіотриазолін®, розчин для ін'єкцій, 25 мг/мл, ампули по 4 мл, у добовій дозі 200 мг у складі комплексної терапії в пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження II–III ФК.

3. Антарес®, розчин для ін'єкцій, 50 мг/мл, ампули по 4 мл, у добовій дозі 400 мг продемонстрував безпеку й добру переносимість при курсовому застосуванні (14 днів) в лікуванні стабільної стенокардії напруження II–III ФК.

4. Рекомендовано курсове (14 днів) призначення препарату Антарес®, розчин для ін'єкцій, 50 мг/мл, в ампулах по 4 мл у добовій дозі 400 мг (внутрішньом'язово 2 рази на день). ■

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Нетяженко В.З., Мальчевська Т.Й. Ефективність Тіотриазоліну в лікуванні ішемічної хвороби серця в комбінації зі стандартною терапією. Результати подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження // *Новости медицины и фармации*. — 2010. — № 13–14 (333–334).
2. Feigenbaum H., Armstrong W.F., Ryan T. Feigenbaum's Echocardiography. — Lippincott Williams & Wilkins, 2005. — 790 p.
3. Fox K. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology / K. Fox, M.A. Garcia, D. Ardissino [et al.] // *Europ. Heart J.* — 2006. — Vol. 27, № 3. — P. 341–381.
4. Jespersen L. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events / L. Jespersen, A. Hvelplund, S.Z. Abildstrøm // *Eur. Heart J.* — 2012. — Vol. 33, № 6. — P. 734–744.

5. Пристром М., Штонда М. Метаболизм миокарда. Цитопротекция в лечении ИБС // *Мед. вестник*. — 24 марта 2017. — Режим доступа: http://www.medvestnik.by/ru/sovremennii_rodchod/view/metabolizm-miokarda-isitoproteksija-v-lechenii-ibs-16317-2017.
6. Ташук В.К. Порівняльна ефективність Тіотриазоліну та триметазидину у комплексному лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження II–III функціонального класу / В.К. Ташук, І.О. Маковійчук, Н.А. Турбарова-Леунова, Т.О. Ілашук, О.Ю. Полішук, П.Р. Іванчук // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. — 2014. — 7(63). — С. 4–9.
7. Дзяк Г.В. Оценка эффективности Тиотриазолина по данным тредмил-теста в комплексном лечении больных со стабильными формами ишемической болезни сердца / Дзяк Г.В., Васильева Л.И., Сапожниченко Л.В. [и др.] // *Новости медицины и фармации*. — 2011. — № 13–14. — С. 6–9.
8. Ташук В.К., Солобокова Н.А., Макаров А.А. Метаанализ эффективности и безопасности применения лекарственного средства Тиотриазолин при остром коронарном синдроме // *Артериальная гипертензия*. — 2015. — № 6(44). — С. 14–20.

9. Ташук В.К. та ін. Кількісна оцінка електрокардіограми в порівнянні ефективності кардіопротекції при гострому інфаркті міокарда // *Буковинський медичний вісник*. — 2017. — Т. 21, № 2(82), ч. 1. — С. 94–99.
10. Оковитый С.В. Клиническая фармакология антигипоксантов // *ФАРМиндекс-Практик*. — 2004. — Вып. 6. — С. 30–39. — Режим доступа: http://www.pharmindex.ru/practic/6_therapy.html
11. Ташук В.К., Іванчук П.Р., Полянська О.С., Ташук К.Г., Савчук О.В. Особливості застосування метаболічної терапії у хворих на гостру та хронічну ішемічну хворобу серця: аналіз цифрової обробки електрокардіограми за допомогою програмного комплексу «Смарт-ЕКГ» // *Клінічна та експериментальна патологія*. — 2018. — Т. 17, № 2. — С. 99–106.
12. Ташук В.К., Іванчук П.Р., Амеліна Т.М., Ташук М.В. Кардіопротективні ефекти метаболічної терапії у хворих на ішемічну хворобу серця: аналіз цифрової обробки електрокардіограми за допомогою програмного комплексу «Смарт-ЕКГ» // *Клінічна та експериментальна патологія*. — 2018. — Т. 17, № 2. — С. 91–98.
13. Дзяк Г.В., Курята А.В., Коваленко В.Н. и др. Эффективность терапии с использованием тиотриазолина в лечении пациентов ИБС и стабильной стенокардией напряжения II–III ФК // *Запорожский медицинский журнал*. — 2010. — Т. 12, № 5. — С. 32–33. — Режим доступа: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zmzh_2010_12_5_11
14. Дзяк Г.В. Отчет клинического исследования «Двойное слепое, многоцентровое, рандомизированное исследование в параллельных группах по оценке эффективности и переносимости препарата Тиотриазолин, таблетки производства ОАО «Киевмедпрепарат» в сравнении с плацебо у пациентов с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II–III ФК» / Г.В. Дзяк. — К., 2010. — 141 с. ■