

Терапевтические возможности миокардиального цитопротектора триметазида МВ в лечении ишемической болезни сердца

Д.И.Трухан

ГБОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Минздрава России

Резюме. Результаты многочисленных зарубежных и российских исследований позволяют рассматривать триметазидин МВ в качестве необходимого компонента эффективной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца. В статье выделены доказанные и перспективные терапевтические возможности триметазида МВ.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, лекарственная терапия, триметазидин МВ, Предуктал® МВ.

Therapeutic possibilities of myocardial cytoprotector trimetazidine MR in coronary heart disease

D.I.Trukhan

State Budget Educational Institution of Higher Professional Education Omsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation

Summary. The results of numerous foreign and Russian researches allow us to consider trimetazidine MR as an essential component of effective therapy in patients with coronary heart disease. The article highlights the proven and promising therapeutic possibilities trimetazidine MR.

Key words: coronary heart disease, drug treatment, trimetazidine MR, Preductal® MR.

Сведения об авторе

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней и поликлин. терапии ГБОУ ВПО ОГМА. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – хроническое заболевание, характеризующееся абсолютным или относительным нарушением кровоснабжения миокарда вследствие поражения коронарных артерий сердца.

В течение многих лет ИБС является главной причиной смертности населения во многих экономически развитых странах. В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания играют решающую роль в эволюции общей смертности в РФ. В 2013 г. по данным Росстата [1], смертность, обусловленная сердечно-сосудистой патологией, составила порядка 55% от общего числа умерших (более 0,5 млн человек). В данной категории лидируют ИБС (29%) и цереброваскулярные заболевания (17%). В странах Западной Европы, США, Канаде, Австралии в течение последних десятилетий наметилась устойчивая тенденция к уменьшению смертности от ИБС, что резко отличается от ситуации в России, где некоторое снижение этого показателя отмечено лишь в последние 2 года [1, 2].

При постоянном совершенствовании медицинской помощи больным с ИБС в РФ (увеличение частоты применения препаратов с доказанным положительным влиянием на прогноз, операций коронарного шунтирования и чрескожных коронарных вмешательств) у пациентов сохраняются высокая частота приступов стенокардии, госпитализаций, снижение качества жизни и трудоспособности, инвалидизация [3].

В этой связи актуальной проблемой здравоохранения является оптимизация терапевтического и профилактического аспектов лекарственной терапии у пациентов с ИБС. С учетом данных контролируемых

исследований, российских и международных рекомендаций одной из наиболее оптимальных и реальных возможностей повышения эффективности терапии ИБС является использование миокардиального цитопротектора триметазида [4, 5].

В основе фармакологических свойств триметазида лежит переключение энергетического метаболизма с окисления жирных кислот на окисление глюкозы [6]. Триметазидин ингибирует окисление жирных кислот за счет селективного ингибирования фермента 3-кетоацил-КоА-тиолазы митохондриальной трицепочечной изоформы жирных кислот, что приводит к усилению окисления глюкозы и ускорению гликолиза с окислением глюкозы, что и обуславливает защиту миокарда от ишемии. Следовательно, увеличение коронарного резерва при использовании триметазида достигается за счет перехода на менее кислородозатратный путь окисления, а не за счет вазодилатации или снижения сократимости миокарда и частоты сердечных сокращений. Положительный эффект триметазида у больных с разной сердечно-сосудистой патологией может быть обусловлен и модуляцией митохондриальной морфологии и функции [7].

Триметазидин, предотвращая снижение внутриклеточной концентрации аденозинтрифосфата путем сохранения энергетического метаболизма клеток в состоянии гипоксии, обеспечивает сохранение клеточного гомеостаза, нормальное функционирование мембранных ионных каналов, трансмембранный перенос ионов калия и натрия.

Независимо от причин, вызвавших ишемию, на уровне кардиомиоцита возникает дефицит адено-

зинтрифосфата, что и является причиной симптомов ИБС. Применение триметазида позволяет сделать акцент при выборе терапевтической стратегии непосредственно на кардиомиоците, что максимально позволяет защитить миокард от ишемического повреждения вне зависимости от причины развития ишемии.

Таким образом, триметазидин способен уменьшать (устранять) ишемию миокарда на ранних этапах ее развития (на уровне метаболических нарушений) и, соответственно, предотвращать возникновение ее более поздних проявлений – стенокардии, снижения сократительной способности миокарда, нарушений сердечного ритма [8].

Триметазидин используется в кардиологии более 40 лет. В РФ он известен с 1995 г. (Предуктал®), в 2001 г. зарегистрирована лекарственная форма триметазида с модифицированным высвобождением (Предуктал® МВ компании Les Laboratoires Servier, Франция).

Применению триметазида при ИБС посвящено более 30 ключевых клинических исследований с участием свыше 8 тыс. пациентов, несколько метаанализов, ряд региональных исследовательских программ. На их основании можно выделить комплекс доказанных и перспективных терапевтических возможностей данного препарата в лечении указанной категории больных.

Во-первых, триметазидин может быть эффективен у больных с ИБС в режиме монотерапии [6, 9–11], что проявляется увеличением толерантности к физической нагрузке [6, 9, 10] и повышением порога ишемии по данным нагрузочных тестов [9], уменьшением количества ангинозных приступов [6, 10]. При этом не отмечается каких-либо изменений параметров гемодинамики [10], частоты сердечных сокращений и артериального давления [11], выраженных побочных эффектов. В режиме монотерапии триметазидин не уступал по эффективности пропранололу [6] и нифедипину [11].

Во-вторых, триметазидин хорошо сочетается со стандартными препаратами, используемыми в лечении пациентов со стабильной стенокардией, потенцируя их действие и повышая эффективность терапии. Показано, что добавление триметазида к антиангинальной терапии после 12 нед лечения уменьшает частоту приступов стенокардии и количество потребляемых нитратов короткого действия [12–18], увеличивает продолжительность пробы с физической нагрузкой [17, 19], улучшает качество жизни пациентов [15, 18].

Триметазидин МВ может быть назначен на любом этапе терапии стабильной стенокардии для усиления антиангинальной эффективности традиционных препаратов [3, 20, 21]. В российском исследовании ПАРАЛЛЕЛЬ [18] к 12-й неделе терапии добавление триметазида МВ достоверно превосходило эффект изосорбида динитрата.

Приведенные результаты исследований подтверждают и данные метаанализов. Так, в метаанализе 23 крупных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований (1378 пациентов со стабильной стенокардией напряжения) [22, 23], в которых сравнивалась эффективность триметазида с другими антиангинальными препаратами или плацебо, продемонстрировано, что триметазидин эффективен в сравнении с плацебо по влиянию на клиническое состояние (количество приступов стенокардии и число потребляемых табле-

ток нитроглицерина в неделю) и толерантность к физической нагрузке (увеличение времени до появления депрессии сегмента *ST* на 1 мм). Триметазидин был эффективен при лечении стабильной стенокардии как в качестве монотерапии, так и в комбинации с препаратами с гемодинамическим механизмом действия. В сочетании с традиционной терапией ИБС триметазидин демонстрирует аддитивный эффект, что дает дополнительные преимущества больным на фоне сохранения безопасности лечения [22, 23].

В недавно опубликованном метаанализе 13 рандомизированных контролируемых исследований из компьютерных баз данных EMBASE, PubMed, и CNKI [24] также подтверждается эффективность триметазида в лечении стабильной стенокардии по сравнению с обычными антиангинальными средствами вне зависимости от продолжительности лечения.

Триметазидин – первый препарат из группы миокардиальных цитопротекторов, рекомендованный экспертами Американской ассоциации кардиологов (American Heart Association – АНА), Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology's – ESC), а также экспертами Российского кардиологического общества в качестве антиангинального средства для лечения больных со стабильной стенокардией.

В Американских рекомендациях по стабильной ИБС (АНА/ACC – American College of Cardiology, 2012) отмечается [25], что триметазидин увеличивает коронарный резерв и время до развития ишемии при физической нагрузке, снижает число приступов стенокардии и потребление нитроглицерина короткого действия в неделю, кроме того, имеются данные по благоприятному влиянию на сердечно-сосудистые конечные точки, смертность и качество жизни.

В сентябре 2013 г. опубликованы обновленные методические рекомендации [26] ESC по лечению стабильной (коронарной) ИБС, где указано, что триметазидин по сравнению с плацебо значительно сокращает частоту еженедельных приступов стенокардии, потребление нитратов и время наступления выраженной депрессии сегмента *ST* при нагрузочных пробах. В связи с этим триметазидин можно использовать либо как добавление к стандартной терапии ИБС, либо как замену ей при плохой переносимости [26].

В Российских рекомендациях по диагностике и лечению стабильной стенокардии [27] отмечено, что триметазидин МВ может быть назначен для усиления антиангинальной эффективности β-адреноблокаторов, блокаторов медленных кальциевых каналов и нитратов, а также в качестве альтернативы при их непереносимости или противопоказаниях к применению.

В-третьих, триметазидин является эффективным и безопасным препаратом в лечении больных с ИБС, перенесших инфаркт миокарда [28–30].

В исследовании METRO [29] было показано, что наличие в терапии триметазида достоверно снижает риск смерти у пациентов в последующие полгода после инфаркта. Наблюдение в течение 1 года за 13 733 пациентами с острым инфарктом миокарда [30], зарегистрированными в корейском регистре, продемонстрировало, что добавление триметазида к стандартной терапии позволяет улучшить клинические исходы, значительно уменьшает общую смертность и развитие серьезных сердечно-сосудистых событий по сравнению с пациентами, получавшими только стандартную терапию.

В эксперименте у крыс внутривенное введение триметазидина приводило к существенному уменьшению зоны инфаркта, апоптоза кардиомиоцитов и показателей окислительного стресса [31]. Применение триметазидина МВ на фоне стандартной терапии острого коронарного синдрома позволяет улучшить результаты лечения в плане более значимого снижения проявлений ангинозного синдрома, а также стабилизации функции эндотелия, о чем свидетельствует достоверное снижение уровня фактора Виллебранда и более выраженное по сравнению с контрольной группой уменьшение уровня эндотелина [32]. Снижение уровня эндотелина-1 свидетельствует об эндотелийпротективном эффекте триметазидина [33].

В-четвертых, триметазидин можно рассматривать в качестве перспективного препарата для защиты миокарда при использовании высокотехнологичных методов лечения ИБС (стентирование, аортокоронарное шунтирование, ангиопластика).

Назначение перед процедурой реваскуляризации миокарда препаратов цитопротективного действия играет важную роль в предотвращении повреждения миокарда вследствие ишемии и реперфузии. Триметазидин МВ достоверно улучшает показатели как клинические, так и пробы с физической нагрузкой у больных со стенокардией, перенесших реваскуляризацию. Результаты проведенных рандомизированных клинических исследований подтверждают выраженный антиишемический эффект триметазидина МВ во время проведения первичной коронарной ангиопластики [34].

Одноразовый прием внутрь перед процедурой чрескожной васкуляризации (ЧКВ) триметазидина МВ в дозе 70 мг значительно реже индуцирует возможное повреждение (или инфаркт) миокарда [35]. При хирургическом лечении ИБС триметазидин МВ предотвращал поражение миокарда во время ишемии и реперфузии [36], а в пред- и послеоперационных периодах при приеме препарата отмечали улучшение общей и локальной сократимости левого желудочка (ЛЖ) [37].

Триметазидин в сочетании с обычными дозами аторвастатина за 3 дня до ЧКВ эффективно защищает пациентов в послеоперационном периоде от повреждения миокарда [38]. Применение триметазидина в течение 1 мес после имплантации стентов с лекарственным покрытием (DES) эффективно снижает в течение 1-летнего наблюдения за пациентами частоту рестеноза стента и неблагоприятных сердечных и цереброваскулярных событий [39]. Наблюдение за пациентами спустя 2 года после DES-имплантации свидетельствует, что использование триметазидина снижает частоту и тяжесть приступов стенокардии, улучшает функцию ЛЖ у пожилых пациентов с ИБС и сахарным диабетом (СД) [37].

По мнению экспертов [4], использование триметазидина до оперативных вмешательств на коронарных артериях (аортокоронарное шунтирование, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика) позволяет уменьшить выраженность повреждения миокарда во время проведения оперативного вмешательства [34, 40–42].

Длительное лечение триметазидином после оперативных вмешательств снижает вероятность возобновления приступов стенокардии и частоту госпитализаций по поводу острого коронарного синдрома, уменьшает выраженность ишемии, улучшает переносимость физических нагрузок и качество жизни [40].

В-пятых, триметазидин является безопасным и эффективным препаратом в лечении больных с ИБС и СД [43–52] и пациентов пожилого возраста [44, 53–56].

Более высокая заболеваемость ИБС и смертность среди больных СД по сравнению с лицами, не имеющими этого заболевания, связана с нарушениями энергетического метаболизма в миокарде. Даже при отсутствии ишемии кардиомиоциты больных СД поглощают меньше глюкозы и лактата [43], что позволяет рассматривать триметазидин в качестве перспективного препарата для лечения больных с ИБС в сочетании с СД.

Цитопротективные препараты, оптимизируя энергетический обмен в миокарде, не оказывают отрицательного инотропного или хронотропного действия. Благодаря этим свойствам триметазидин может быть эффективен при лечении пациентов с ИБС пожилого возраста [52].

В российском исследовании TRIMER [53], включавшем пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса (ФК) старше 65 лет (20% были старше 70 лет), отмечена не только эффективность комбинации триметазида с традиционной антиангинальной терапией, но и повышение качества жизни пациентов на фоне лечения триметазидином [54]. В исследовании TRIMPOL-I у пациентов старше 65 лет прием триметазида в течение 4 нед достоверно улучшал клинические показатели и параметры нагрузочных тестов. Нежелательные реакции при назначении триметазида возникают очень редко и всегда слабо выражены, что позволяет применять триметазидин у пациентов пожилого возраста [44, 55].

В-шестых, триметазидин можно рассматривать в качестве перспективного препарата у больных с ИБС с поражением почек.

Ряд экспериментальных и клинических исследований позволяет предполагать наличие у триметазида нефропротективного эффекта [57–60]. Например, при назначении триметазида МВ за 2 дня до проведения инвазивных коронарных процедур (коронарография и др.) у пациентов с повышенным уровнем креатинина уменьшается частота нефропатии, вызванной введением рентгенконтрастного вещества [58]. В другом исследовании применение триметазида 70 мг в течение 3 дней перед плановой ЧКВ у пациентов с СД и почечной дисфункцией снижало риск развития контрастиндуцированной нефропатии и повреждения миокарда по уровню сердечного тропонина I [59]. При использовании триметазида отмечено улучшение функции почек у пациентов с шоком [60].

И в завершение необходимо отметить, что триметазидин является безопасным и эффективным препаратом в лечении больных с ИБС с наличием хронической сердечной недостаточности (ХСН).

В РФ распространенность в популяции ХСН I–IV ФК составляет 7% случаев (7,9 млн человек). Клинически выраженная ХСН (II–IV ФК) имеет место у 4,5% населения (5,1 млн человек). Основными причинами развития ХСН в РФ являются артериальная гипертензия (88% случаев) и ИБС (59% случаев). При высокой распространенности среди пациентов с ХСН стабильной стенокардии отмечается наличие низкой распространенности перенесенного острого инфаркта миокарда среди них (13,3% случаев), что говорит о низкой эффективности лечения данного осложнения ИБС. Комбинация ИБС и артериальной гипертензии встречается у 1/2 больных с ХСН [61, 62].

Риск смерти больных с ИБС возрастает при развитии ХСН, формирующейся в связи с прогрессированием кардиосклероза, ведущими причинами которого являются острые коронарные синдромы и хроническая коронарная недостаточность.

Триметазидин является наиболее изученным метаболическим препаратом при ХСН [63]. На сегодняшний день накоплен целый ряд доказательств, что триметазидин в комплексе с гемодинамической терапией оказывает благоприятное влияние на фракцию выброса (ФВ) ЛЖ у пациентов с ишемической кардиомиопатией и систолической дисфункцией ЛЖ. Так, достоверное увеличение ФВ ЛЖ без существенных изменений перфузии миокарда было отмечено при терапии триметазидином у больных с ХСН ишемического генеза и сопутствующим СД типа 2 в течение 3 мес [64].

В метаанализе [65], включавшем 17 исследований и 955 больных, показано, что терапия триметазидином больных с ХСН разного генеза ассоциировалась с достоверным увеличением ФВ ЛЖ у пациентов с ишемической и неишемической этиологией ХСН. Триметазидин продемонстрировал положительное влияние на конечные точки исследования: снижение общей смертности, уменьшение госпитализаций и сердечно-сосудистых событий.

Улучшение параметров центральной гемодинамики и достоверная регрессия размеров ЛЖ на фоне приема триметазида отмечены и в других исследованиях [66–69], при этом позитивно изменились показатели систолической и диастолической функции, что благоприятно влияло на ремоделирование ЛЖ.

В исследовании ПРЕАМБУЛА у пациентов с ХСН было достигнуто достоверное увеличение дистанции в тесте 6-минутной ходьбы и снижение ФК ХСН в группе больных, получавших стандартную терапию в сочетании с триметазидином, по сравнению с больными, принимавшими только стандартное лечение. Отмечены заметное уменьшение тяжести клинических проявлений ХСН (отеки, одышка) и увеличение толерантности к физической нагрузке при комбинированной терапии стандартными препаратами и триметазидином [70].

В исследовании ПРИМА [28] в группе получавших триметазидин МВ существенно уменьшилось общее число больных с наличием клинических проявлений ХСН, снизилась тяжесть течения этого заболевания. По сравнению с контрольной группой произошла статистически достоверная редукция таких симптомов ХСН, как повышенная утомляемость, одышка и наличие отеков нижних конечностей.

В проспективном рандомизированном исследовании, в котором приняли участие 120 пациентов со стабильной стенокардией II ФК и ХСН II–III ФК по NYHA, перенесших острый инфаркт миокарда, показано, что добавление триметазида МВ к стандартной терапии обеспечивает достоверное улучшение выживаемости на 15%, снижение общей смертности – на 49%, снижение числа серьезных сердечно-сосудистых осложнений – на 39% (сердечно-сосудистая смертность, нефатальный инфаркт миокарда, острый инсульт, потребность в реваскуляризации, число госпитализаций по причине ХСН или нестабильной стенокардии) по сравнению с группой стандартной терапии [71].

В 2013 г. были опубликованы результаты международного многоцентрового исследования [72], которые продемонстрировали, что длительное применение триметазида снижает смертность и улучшает долгосрочную выживаемость у больных с ХСН.

Триметазидин в Национальных рекомендациях ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) [61] рассматривается как полезное средство для лечения больных с ХСН, у которых имеется ишемия миокарда и/или стенокардия (класс рекомендаций IIa).

Таким образом, триметазидин МВ обладает широкими терапевтическими возможностями в лечении больных с ИБС. На сегодняшний день описаны плейотропные эффекты триметазида – антиатеросклеротический, противовоспалительный и стресслимитирующий, что потенциально может расширить показания к назначению препарата [73].

Все рассмотренные исследования были проведены с оригинальным препаратом триметазида, большинство из них – с триметазином с модифицированным высвобождением (Предуктал® МВ компании Les Laboratoires Servier, Франция). Сравнительное исследование влияния замены оригинальным триметазином (Предуктал® МВ) его генериков на эффективность антиангинальной терапии и качество жизни пациентов с ИБС показало, что лечение больных со стабильной стенокардией препаратами гемодинамического ряда в сочетании с генериками триметазида было недостаточно эффективным. При замене их на оригинальный препарат (Предуктал® МВ) эффективность антиангинальной терапии значительно повышалась, что подтверждалось уменьшением частоты приступов стенокардии [74].

Анализ результатов исследования ЭТАЛОН [75] показал, что замена генерического средства на оригинальный препарат Предуктал® МВ позволяет существенно уменьшить число приступов стенокардии в неделю и потребность в короткодействующих нитратах. Кроме того, использование Предуктала МВ способствует повышению приверженности терапии за счет сочетания двух важных аспектов: улучшения качества жизни и минимизации нежелательных явлений на фоне терапии. Важно и то, что с позиции фармакоэкономики применение Предуктала МВ оказалось более выгодным и обеспечивало максимальную клиническую эффективность при минимальных затратах [75].

Эти исследования позволяют с позиций рациональной фармакотерапии [76, 77] рассматривать именно оригинальный препарат Предуктал® МВ в качестве средства выбора среди препаратов с международным непатентованным наименованием «триметазидин».

Приведенные результаты многочисленных зарубежных и российских исследований позволяют рассматривать триметазидин МВ (Предуктал® МВ) в качестве необходимого компонента эффективной терапии ИБС.

Литература

1. Демографический ежегодник России. 2013. URL: http://www.gks.ru/bgd/regl/B13_16/Main.htm
2. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Оптимизация лекарственной терапии ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии: выбор ингибитора ангиотензинпревращающего фермента. Системные гипертензии. 2014; 1: 73–7.
3. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Оганов Р.Г. и др. Клиническая характеристика и общие подходы к лечению пациентов со стабильной стенокардией в реальной клинической практике. Российское исследование «ПЕРСПЕКТИВА» (ч. I). Кардиоваск. терапия и профилактика. 2010; 6: 47–56.
4. Аронов Д.М., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. и др. Согласованное мнение экспертов о целесообразности использования миокар-

диального цитопротектора триметазида (Предуктала МВ) в комплексной терапии больных с хроническими формами ишемической болезни сердца. Кардиосоматика. 2012; 2: 58–60.

5. Трухан Д.И. Миокардиальный цитопротектор триметазидин МВ как важный компонент комплексной терапии ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности. Cons. Med. 2014; 10: 86–92.
6. Detry JM, Sellier P, Pennaforte S et al. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group. Br J Clin Pharmacol 1994; 37 (2): 279–88.
7. Kuzmich J, Parra V, Verdejo HE et al. Trimetazidine prevents palmitate-induced mitochondrial fission and dysfunction in cultured cardiomyocytes. Biochem Pharmacol 2014; 91 (3): 323–36.
8. El-Kady T, El-Sabban K, Gabaly M et al. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and the contractile response of chronically dysfunctional myocardium in ischemic cardiomyopathy: a 24-month study. Am J Cardiovasc Drugs 2005; 5 (4): 271–8.
9. Sellier P, Broustet JP. Assessment of antiischemic and antianginal effect at trough plasma concentration and safety of trimetazidine MR 35 mg in patients with stable angina pectoris: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study. Am J Cardiovasc Drugs 2003; 3: 361–9.
10. Passeron J. Clinical efficacy of trimetazidine in stable angina pectoris. Presse Med 1986; 15: 1775–8.
11. Dalla-Volta S, Maraglino G, Della-Valentina P et al. Comparison of trimetazidine with nifedipine in effort angina: a double-blind, crossover study. Cardiovasc Drugs Ther 1990; 4: 853–60.
12. Michaelides AP, Spiropoulos K, Dimopoulos R et al. Antianginal efficacy of the combination of the trimetazidine – propranolol compared with isosorbide dinitrate – propranolol in patients with stable angina. Clin Drug Invest 1997; 13: 8–14.
13. McClellan KJ, Plosker GL. Trimetazidine. A review of its use in stable angina pectoris and other coronary conditions. Drug 1999; 58 (1): 143–57.
14. Алмазов В.А., Шляхто Е.В., Нифонтов Е.М. и др. Антиишемическая эффективность триметазида у больных со стабильной стенокардией. Кардиология. 2000; 6: 40–2.
15. Маколкин В.И., Осадчий К.К. Эффективность и переносимость триметазида при лечении стабильной стенокардии напряжения в течение 8 недель (российское исследование ТРИУМФ). Кардиология. 2003; 6: 18–22.
16. Жилыев Е.В., Уржамова Т.В., Глазунов А.В. и др. Клинические аспекты применения триметазида (Предуктала) в качестве антиангинального препарата. Терапевт. арх. 2004; 8: 20–3.
17. Cbazon 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 (1): 35–42.
18. Оганов Р.Г., Глезер М.Г., Деев А.Д. Результаты Российского исследования ПАРАЛЛЕЛЬ: Программа по выявлению пациентов с неэффективной терапией beta-адреноблокаторами и сравнительной оценке эффективности добавления к терапии триметазида МВ или изосорбида динитрата при стабильной стенокардии. Кардиология. 2007; 3: 4–13.
19. Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II). TRIMetazidine in Poland. Eur Heart J 2001; 22 (24): 2267–74.
20. Nesukay E. Assessment of the most effective combination of antianginal medications in the treatment of patients with stable angina pectoris. WCC-12-ABS-1257.
21. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Оганов Р.Г., Рудоманов О.Г. Новые возможности триметазида МВ в лечении ишемической болезни сердца в условиях реальной клинической практики. Результаты Российского многоцентрового, рандомизированного

- исследования ПЕРСПЕКТИВА (ч. II). Кардиоваск. терапия и профилактика. 2011; 10 (6): 70–80.
22. Marzilli M. Cardioprotective effects of trimetazidine: a review. *Curr Med Res Opin* 2003; 19 (7): 661–72.
23. Marzilli M, Klein WW. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Coron Artery Dis* 2003; 14 (2): 171–9.
24. Peng S, Zhao M, Wan J et al. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol* 2014; 177 (3): 780–5.
25. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *Circulation* 2012; 126 (25): 354–471.
26. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013; 34 (38): 2949–3003.
27. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2008; (Прил. 4) 7 (6).
28. Васюк ЮА, Школьник ЕЛ, Куликов КГ. и др. Влияние терапии Предукталом МВ на течение ХСН у больных стабильной стенокардией напряжения, перенесших острый инфаркт миокарда. Результаты исследования ПРИМА. Сердечная недостаточность. 2009; 10 (1): 34–6.
29. Iyengar S, Rosano G. Effects of antianginal drugs in stable angina in predicted mortality risk after surviving a myocardial infarction (METRO). *Am J Cardiovasc Drugs* 2009; 9 (5): 293–7.
30. Kim JS, Kim CH, Choun KJ et al. Effects of trimetazidine in patients with acute myocardial infarction: data from the Korean Acute Myocardial Infarction Registry. *Clin Res Cardiol* 2013; 102 (12): 915–22.
31. Sentjark T, Cavum S, Avsx B et al. Effective inhibition of cardiomyocyte apoptosis through the combination of trimetazidine and N-acetylcysteine in a rat model of myocardial ischemia and reperfusion injury. *Atherosclerosis* 2014; 237 (2): 760–6.
32. Давыдов СИ, Титова ВВ, Гордеева МА. и др. Роль триметазидина МВ в оптимизации терапии острого коронарного синдрома с позиции влияния на дисфункцию эндотелия и системное воспаление. Рос. кардиол. журн. 2013; 6: 54–61.
33. Аронов ДМ. Значение триметазидина при реабилитации кардиологических больных. *Cons. Med.* 2008; 5: 105–9.
34. Steg PG, Grollier G, Gallay P et al. (On behalf of the LIST Study Group). A randomized double-blind trial of intravenous trimetazidine as adjunctive therapy to primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2001; 77: 263–73.
35. Bonello L, Sbragia P, Amabile N et al. Protective effect of an acute oral loading dose of trimetazidine on myocardial injury following percutaneous coronary intervention. *Heart* 2007; 93 (6): 703–7.
36. Fabiani JN, Ponzio O, Emerit I et al. Cardioprotective effects of trimetazidine during coronary artery graft surgery. *J Cardiovasc Surg* 1992; 33: 486–91.
37. Гордеев ИГ, Люсов ВА, Ильина ЕЕ. и др. Нарушения сократимости миокарда левого желудочка у больных после коронарного шунтирования и методы ее коррекции. Кардиология. 2007; 2: 22–4.
38. Lin X, Ma A, Zhang W et al. Cardioprotective effects of atorvastatin plus trimetazidine in percutaneous coronary intervention. *Pak J Med Sci* 2013; 29 (2): 545–8.
39. Chen J, Zhou S, Jin J. Chronic treatment with trimetazidine after discharge reduces the incidence of restenosis in patients who received coronary stent implantation: A 1-year prospective follow-up study. *Int J Cardiol* 2014; 174 (3): 634–9.
40. Лопатин ЮМ, Дронова ЕН. Клинико-фармакоэкономическая оценка длительного применения Предуктала модифицированного высвобождения у больных ишемической болезнью сердца, подвергнутых чрескожным коронарным вмешательствам. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2011; 10 (1): 67–72.
41. Labrou A, Giannoglou G, Ziotas 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.
42. Tinerir B, Colak O, Alatas O et al. Measurement of troponin T to detect cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 2173–6.
43. Задионченко В.С., Шехян Г.Г., Яльмов А.А. и др. Доказанная эффективность и дополнительные благоприятные возможности триметазидина в терапии пациентов с ишемической болезнью сердца. Справ. поликлин. врача. 2013; 2: 29–35.
44. Szwed H, Sadowski Z, Paschoki R et al. The antiischemic effects and tolerability of trimetazidine in coronary diabetic patients. A study from TRIMPOL-1. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999; 13 (3): 217–22.
45. Федоткина ЮА, Панченко Е.П. и др. Антиишемическая эффективность триметазидина у больных ишемической болезнью сердца и нарушениями углеводного обмена. Кардиология. 2002; 2: 28–33.
46. Stanley WC. Rationale for a metabolic approach in diabetic coronary patients. *Coron Artery Dis* 2005; 16 (Suppl. 1): 11–5.
47. Monti LD, Setola E, Fragasso G et al. Metabolic and endothelial effects of trimetazidine on forearm skeletal muscle in patients with type 2 diabetes and ischemic cardiomyopathy. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290 (1): 54–9.
48. Петрий ВВ, Микова НВ, Маколкин ВИ. Коррекция триметазидином МВ эпизодов преходящей ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. Кардиология. 2007; 7: 22–5.
49. Морозова Т.Е. Метаболические лекарственные средства в кардиологической практике. Лечащий врач. 2008; 6: 48–51.
50. Stadnik M, Handzlik-Orlik G, Sarniecki K et al. Clinical aspects of the use of trimetazidine in the prevention and treatment of myocardial diseases. *Przegl Lek* 2013; 70 (9): 730–4.
51. Xu X, Zhang W, Zhou Y et al. Effect of trimetazidine on recurrent angina pectoris and left ventricular structure in elderly multivessel coronary heart disease patients with diabetes mellitus after drug-eluting stent implantation: a single-centre, prospective, randomized, double-blind study at 2-year follow-up. *Clin Drug Investig* 2014; 34 (4): 251–8.
52. Трухан ДИ, Викторова ИА. Внутренние болезни: Кардиология. Ревматология. М.: МИА, 2013.
53. Харьков Е.И., Давыдов ЕЛ, Гринштейн ЮИ, Кусаев ВВ. Особенности фармакотерапии в пожилом и старческом возрасте (Сообщение I). Иркутск: Сиб. мед. журн. 2010; 5: 131–4.
54. Сыркин АЛ, Лепяхин ВК, Фитилев С.Б. и др. Триметазидин при стабильной стенокардии напряжения у больных старше 65 лет. Исследование TRIMER (Trimetazidine in Elderly People). Кардиология. 2002; 6: 24–31.
55. Гуревич МА. Медикаментозное лечение пожилого пациента, перенесшего инфаркт миокарда. *Cons. Med.* 2003; 12. URL: <http://old.con-med.ru/magazines/cm/medicum/article/14302>
56. Трухан ДИ, Филимонов С.Н. Клиника, диагностика и лечение основных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Учеб. пособие. Новокузнецк: Полиграфист, 2014.
57. Mahfoud B, Boussaid A, Hadj-Ayed K, Zaouali MA et al. Effects of trimetazidine on the Akt/eNOS signaling pathway and oxidative stress in an in vivo rat model of renal ischemia-reperfusion. *Ren Fail* 2014; 36 (9): 1436–42.
58. Onbasili AO, Yenicirigli Y, Agooglu P et al. Trimetazidine in the prevention of contrast-induced nephropathy after coronary procedures. *Heart* 2007; 93: 696–702.
59. Shebata M. Impact of trimetazidine on incidence of myocardial injury and contrast-induced nephropathy in diabetic patients with renal dysfunction undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2014; 114 (3): 389–94.
60. Zhang R, Wei J, Yin H, Zhu Y. Effect of trimetazidine on renal function in patients with shock. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2014; 26 (4): 219–22.

61. Мареев В.Ю., Азеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность. 2013; 7 (81): 379–472.
62. Мареев В.Ю., Азеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). Сердечная недостаточность. 2010; 11 (57): 1–62.
63. Loiacono F, Alberti L, Lauretta L et al. Metabolic therapy for heart failure. *Recenti Prog Med* 2014; 105 (7–8): 288–94.
64. Belardinelli R, Lacalaprice F, Faccenda E, Volpe L. Clinical benefits a metabolic approach in the cardiac rehabilitation of patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2006; 98 (5A): 25J–33J.
65. Gao D, Ning N, Niu X et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomized controlled trials in heart failure. *Heart* 2011; 97: 278–86.
66. Терещенко С.Н., Акимов А.С., Демидова И.В. и др. Цитопротектор триметазидин в комплексной терапии тяжелой постинфарктной хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 1999; 9: 48–52.
67. Бузиашвили Ю.И., Маколкин В.И., Осадчий К.К. и др. Влияние триметазидина на обратимую дисфункцию миокарда при ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 1999; 6: 33–8.
68. Маколкин В.И. Ишемическая дисфункция миокарда и пути ее коррекции. *Форум. Ишемическая болезнь сердца*. 2000; 2: 2–4.
69. Di Napoli P, Taccardi AA, Barsotti A. Long-term cardioprotective action of trimetazidine and potential effect on the inflammatory process in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart* 2005; 91: 161–5.
70. Мареев В.Ю. Предуктал МВ в амбулаторном лечении больных с сердечной недостаточностью ишемической этиологии: исследование ПРЕАМБУЛА. URL: <http://www.healthconomics.m/index.php>
71. Lopatin YM et al. ESC Congress. Munich, 2012; Abstr. 2052.
72. Fragasso G, Rosano G, Baek SH et al. Effect of partial fatty acid oxidation inhibition with trimetazidine on mortality and morbidity in heart failure: results from an international multicentre retrospective cohort study. *Int J Cardiol* 2013; 163 (3): 320–5.
73. Ромащенко О.В., Ключкова Г.Н., Муханова Е.И., Гайворонская И.В. Плейотропные эффекты триметазидина. *Рос. кардиол. журн*. 2013; 4: 83–7.
74. Шаленкова М.А. Влияние добавления триметазидина на эффективность антиангинальной терапии и качество жизни больных стабильной стенокардией при лечении на амбулаторном этапе. *Терапевт. арх*. 2012; 4: 38–41.
75. Скибицкий В.В., Фендрикова А.В. Триметазидин в миокардиальной цитопroteкции: оригинал или генерики? *Cons. Med*. 2011; 10: 67–70.
76. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Рациональная фармакотерапия и лекарственная безопасность в кардиологии. *Справ. поликлин. врача*. 2013; 5: 21–6.
77. Трухан Д.И. Выбор лекарственного препарата с позиций рациональной фармакотерапии. *Cons. Med*. 2013; 11: 45–9.

* —