

# МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ МИОКАРДИАЛЬНЫЕ ЦИТОПРОТЕКТОРЫ

## В ТЕРАПИИ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ЭФФЕКТИВНОСТИ И РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

В обзоре обсуждаются механизмы действия метаболитических миокардиальных цитопротекторов и рекомендации по их применению в составе фармакотерапии стабильной ишемической болезни сердца. На основании результатов клинических исследований, посвященных изучению эффективности триметазида, уточняются показания к применению и определяется терапевтическая ниша этого препарата в лечении больных ишемической болезнью сердца.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, стенокардия, метаболитические миокардиальные цитопротекторы, триметазидин.

N.B. PEREPCH, MD, Prof. Saint-Petersburg State University

### METABOLIC MYOCARDIAL CYTOPROTECTORS IN THERAPY OF STABLE ISCHEMIC HEART DISEASE: EVIDENCE OF EFFECTIVENESS AND USE RECOMMENDATIONS

The review describes mechanisms of action of metabolic myocardial cytoprotectors and recommendations on their use within the pharmacotherapy of stable ischemic heart disease. On the basis of results of clinical studies devoted to study of the trimetazidine effectiveness indications of use are specified and a therapeutic niche of this drug in therapy of patients with ischemic heart disease.

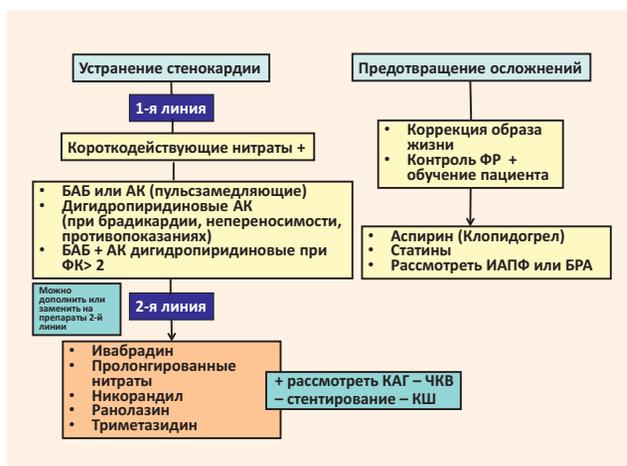
**Keywords:** ischemic heart disease, angina, metabolic myocardial cytoprotectors, trimetazidine.

На заре применения хирургических, а позднее и эндоваскулярных методов лечения стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) предполагалось, что успешная реваскуляризация миокарда обеспечит если не излечение больного, то по меньшей мере исчезновение стенокардии и уменьшение риска развития инфаркта миокарда (ИМ). Анализ накопленного за несколько десятилетий клинического материала показал, что методы реваскуляризации миокарда не исключают применения фармакотерапии. Наряду со средствами, препятствующими тромботической и нетромботической окклюзии стентов и коронарных шунтов, в лечении больных, перенесших вмешательства на коронарных артериях, нередко применяются антиангинальные лекарственные препараты. Основной причиной их назначения является стенокардия, которая, по данным рандомизированных клинических исследований, после реваскуляризации миокарда либо сохраняется, либо в первые 3–5 лет возобновляется у 20–30% больных [1–3]. Результаты метаанализов, подтверждающие важную роль коронарного шунтирования (КШ) и чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), особенно с применением стентов последнего поколения в лечении стабильной ИБС, в то же время показывают, что эти методы далеко не во всех случаях позволяют устранить стенокардию [4, 5].

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по оказанию медицинской помощи больным стабильной ИБС [6] улучшение качества жизни и улучшение про-

гноза рассматриваются как равнозначные лечебные задачи. Лекарственные средства, рекомендуемые для устранения стенокардии/ишемии миокарда, разделены на две группы. К препаратам первой линии относятся нитраты короткого действия, бета-адреноблокаторы, недигидропиридиновые и дигидропиридиновые антагонисты кальция. В случаях недостаточной эффективности или непереносимости препаратов первой линии в дополнение к ним или вместо них рекомендуется назначать препараты второй линии: пролонгированные нитраты, ивабрадин, никорандил, ранолозин, триметазидин (рис. 1, 2). Многообразие

Рисунок 1. Фармакотерапия стабильной ИБС



**Рисунок 2. Фармакотерапия стабильной ИБС (препараты, влияющие на симптомы)**

| Показания: устранение стенокардии/ишемии   | Класс | Уровень |
|--|-------|---------|
| Короткодействующие нитраты   | I     | B       |
| Лечение первой линии: бета-блокаторы и/или антагонисты кальция для контроля ЧСС и симптомов  | I     | A       |
| Лечение второй линии: присоединение пролонгированных нитратов или ивабрадина, никорандила, ранолозина в зависимости от ЧСС, АД, переносимости        | IIa   | B       |
| В качестве лечения второй линии может рассматриваться триметазидин   | IIb   | B       |
| В зависимости от отсутствующих заболеваний/переносимости возможно использовать лечение второй линии как терапию первого выбора у отдельных пациентов | I     | C       |
| У бессимптомных пациентов с большой площадью ишемии (> 10%) должно быть рассмотрено назначение бета-блокаторов                                       | IIa   | C       |
| У пациентов с вазоспастической стенокардией должны использоваться антагонисты кальция и нитраты, бета-блокаторов следует избегать                    | IIa   | B       |

антиангинальных препаратов с различными механизмами действия, с одной стороны, увеличивает вероятность успешного устранения стенокардии, но, с другой стороны, создает проблему выбора.

### Какие факторы следует учитывать при индивидуализации фармакотерапии стабильной ИБС?

Среди многочисленных индивидуальных особенностей пациента со стабильной ИБС для выбора антиангинальных препаратов наиболее важное значение имеют два фактора: артериальное давление (АД) и частота сердечных сокращений (ЧСС).

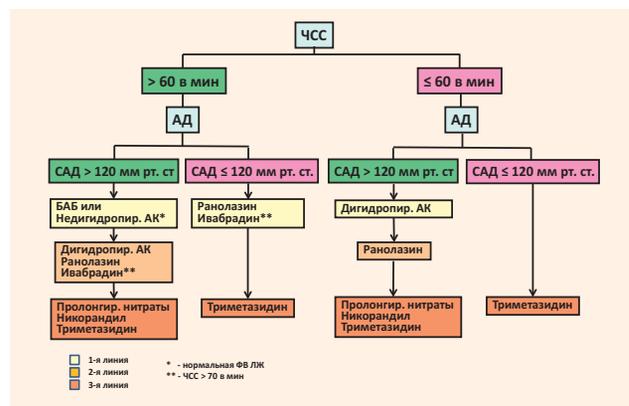
Связь риска сердечно-сосудистых событий с повышением АД хорошо известна. Но и избыточное снижение АД также сопряжено с увеличением частоты неблагоприятных исходов. Наличие феномена J-кривой было подтверждено данными регистра CLARIFY, который включал результаты наблюдения за 22 672 пациентами со стабильной ИБС: значимое увеличение риска сердечно-сосудистых событий отмечалось при повышении систолического и диастолического АД соответственно до значений более 140 и 80 мм рт. ст. и снижении до значений менее 120 и 70 мм рт. ст. [7]. Результаты широко обсуждаемого в настоящее время исследования SPRINT не противоречат точке зрения о нецелесообразности снижения систолического АД у больных стабильной ИБС до уровня менее 120 мм рт. ст. В этом исследовании было показано, что у больных артериальной гипертензией без сахарного диабета (СД), но с высоким сердечно-сосудистым риском интенсивный контроль АД сопровождается снижением частоты фатальных и нефатальных кардиоваскулярных событий. Однако в подгруппе лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями, большинство из которых было представлено больными ИБС, снижение систолического АД до значений менее 120 мм рт. ст. не приводило к уменьшению риска кардиоваскулярных событий. Кроме того, интенсивный контроль АД сочетался со значительным возрастанием частоты побочных эффектов антигипертензивной терапии: гипотензии, обмороков, электролитных нарушений, острой почечной недостаточности [8].

Основным негативным следствием повышения ЧСС для больных ИБС является увеличение потребности миокарда в кислороде. Помимо этого, при увеличении ЧСС в

связи с укорочением диастолы возможно уменьшение доставки кислорода к миокарду. Указанные патогенетические механизмы лежат в основе возникновения или усиления ишемии миокарда при тахикардии. Брадикардия, уменьшая потребность миокарда в кислороде, в то же время приводит к развитию или прогрессированию расстройств центральной гемодинамики. Чрезмерное уменьшение ЧСС у больных стабильной стенокардией ассоциируется с повышением риска основных сердечно-сосудистых событий и фибрилляции предсердий [9]. Поэтому рекомендуемая ЧСС в покое для больных стабильной ИБС составляет около 60 в минуту [6].

С учетом влияния антиангинальных препаратов на АД и ЧСС предложен алгоритм их применения у больных стабильной ИБС с различными сочетаниями значений этих параметров [10] (рис. 3).

**Рисунок 3. Алгоритм выбора фармакотерапии стабильной ИБС в зависимости от ЧСС и АД**



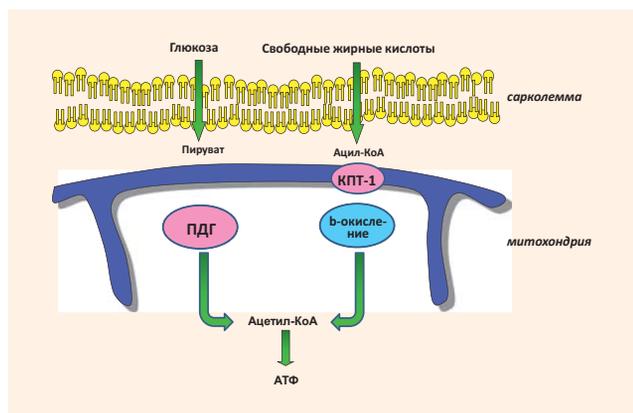
### Каков механизм антиишемического действия метаболических миокардиальных цитопротекторов?

Кардиомиоцит производит необходимую для сокращения миокарда энергию путем окисления в основном двух субстратов – длинноцепочечных жирных кислот и глюкозы. В состоянии физиологического покоя из длинноцепочечных жирных кислот образуется около 70%, а из глюкозы – около 20% аденозинтрифосфата (АТФ). Длинноцепочечные жирные кислоты поступают в цитоплазму кардиомиоцита путем пассивного транспорта через сарколемму и с помощью транспортных белков. В цитоплазме клеток нерастворимые в воде длинноцепочечные жирные кислоты преобразуются в водорастворимый комплекс ацил-коэнзим А. С помощью специального механизма – так называемого «карнитинового челнока», ключевую роль в действии которого играет фермент карнитин-пальмитоил трансфераза-1 (КПТ-1), ацил-коэнзим А переносится внутрь митохондрий, где подвергается бета-окислению, вследствие чего образуется ацетил-коэнзим А.

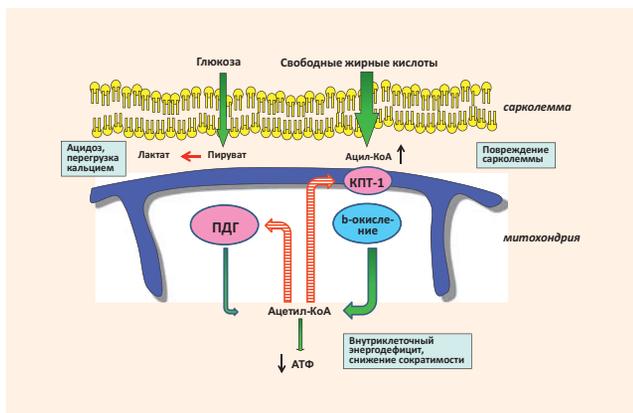
Глюкоза переносится в цитоплазму кардиомиоцитов через сарколемму по градиенту концентрации с помощью молекул-переносчиков. В цитоплазме происходит анаэробное окисление глюкозы – гликолиз, в результате которого образуется пируват. При достаточном поступле-

нии кислорода пируват переносится внутрь митохондрий, где под воздействием фермента пируватдегидрогеназы (ПДГ) трансформируется в ацетил-коэнзим А. Ацетил-коэнзим А, образовавшийся вследствие окисления субстратов метаболизма миокарда, вступает в цикл Кребса, который завершается образованием АТФ (рис. 4).

**Рисунок 4. Метаболизм миокарда в нормальных условиях**



**Рисунок 5. Метаболизм миокарда в условиях ишемии**



Ишемия миокарда вызывает нарушение регуляции активности ферментов, участвующих в метаболизме энергетических субстратов. В условиях ишемии увеличивается поступление в кардиомиоциты длинноцепочечных жирных кислот, что приводит к избыточному образованию в митохондриях ацетил-коэнзима А, который оказывает тормозящее влияние и на ПДГ, и на КПП-1. Вследствие подавления активности ПДГ замедляется окисление пирувата, он накапливается в цитоплазме и превращается в лактат. Накопление в цитоплазме лактата сопровождается развитием внутриклеточного ацидоза. При недостаточном поступлении кислорода в кардиомиоцитах нарушается баланс между производством и потреблением АТФ. Преобладание гидролиза АТФ над его синтезом приводит к избыточному образованию ионов водорода. Избыток ионов водорода в цитоплазме усиливает ацидоз и запускает каскад нарушений ионного гомеостаза, результатом которого становится увеличение внутриклеточного содержания ионов кальция.

Перегрузка кардиомиоцитов кальцием приводит к нарушению диастолической релаксации, за счет чего возрастает потребление кислорода миокардом и ухудшается его кровоснабжение, что способствует усугублению ишемии. Вследствие подавления активности КПП-1 нарушается перенос ацил-коэнзима А из цитоплазмы в митохондрии. Накапливающиеся в цитоплазме недоокисленные жирные кислоты, обладая липотоксическим действием, вызывают деструкцию липидного бислоя и ослабление барьерной функции клеточной мембраны, в частности повышение ее проницаемости для ионов кальция. Развитие внутриклеточного энергодифицита и увеличение содержания ионов кальция в кардиомиоцитах приводят к снижению сократимости миокарда, активации процессов некроза и апоптоза (рис. 5).

Реперфузия миокарда, т. е. восстановление доставки кислорода и питательных веществ в ишемизированную область сердечной мышцы, позволяет активизировать синтез АТФ в митохондриях и затормозить процесс гибели кардиомиоцитов. Вместе с тем непосредственно после восстановления коронарного кровотока развивается реперфузионное повреждение миокарда, в основе которого лежит образование большого количества свободных радикалов кислорода. Количество кардиомиоцитов, погибших в связи с реперфузией, зависит от тяжести и продолжительности предшествующей ишемии. Кардиопротекция при ИБС предполагает защиту миокарда как от ишемического, так и от реперфузионного повреждения.

Метаболические миокардиальные цитопротекторы – это антиангинальные препараты, механизм действия которых не связан с влиянием на АД и ЧСС. Антиишемический эффект метаболических миокардиальных цитопротекторов обусловлен прямым воздействием на энергетический обмен и изменением метаболизма кардиомиоцитов, вследствие которого обеспечивается защита миокарда от негативных последствий ишемии/реперфузии. Общим принципом действия метаболических миокардиальных цитопротекторов является частичное переключение пути образования энергии в кардиомиоцитах с окисления длинноцепочечных жирных кислот на окисление глюкозы. Это позволяет оптимизировать использование кислорода в ишемизированном миокарде, т. к. для синтеза равного количества АТФ за счет окисления глюкозы требуется на 10–12% меньше кислорода, чем при окислении длинноцепочечных жирных кислот.

Дихлорацетат – прямой активатор пируватдегидрогеназного комплекса, ингибирующий окисление длинноцепочечных жирных кислот. В связи с тем, что концентрация дихлорацетата, обеспечивающая защитный эффект в условиях эксперимента, оказалась близка к токсической, в клинике этот препарат не применяется.

Этомоксир, оксфеницин и пергексиллин – это препараты, подавляющие активность КПП-1, вследствие чего в митохондриях кардиомиоцитов уменьшается образование ацетил-коэнзима А, что приводит к повышению активности ПДГ и усилению окисления глюкозы. Вместе с

тем перечисленные соединения вызывают накопление в цитоплазме кардиомиоцитов недоокисленных жирных кислот, обладающих липотоксическим действием и способствующих развитию гипертрофии миокарда. Как известно, увеличение массы миокарда сопряжено с повышением его потребности в кислороде и возрастанием риска неблагоприятных исходов ИБС. Эти негативные свойства указанных препаратов существенно ограничивают их применение в клинической практике.

Милдронат представляет собой структурный аналог предшественника карнитина – гамма-бутиробетаина. Под воздействием милдроната уменьшается количество синтезируемого в печени карнитина. Вследствие этого снижается концентрация карнитина в плазме крови, уменьшается его поступление в кардиомиоциты. При недостатке карнитина снижается производительность «карнитинового челнока», уменьшается поступление ацил-коэнзима А в митохондрии, вследствие чего возрастает активность ПДГ и усиливается окисление пирувата. Однако милдронат, так же как и препараты, подавляющие активность КПТ-1, вызывает накопление в цитоплазме кардиомиоцитов недоокисленных жирных кислот с описанными выше негативными последствиями. Кроме того, в условиях эксперимента на крысах было показано, что ежедневное введение милдроната в течение 6 нед. вызывает развитие стеатоза печени [11].

Метаболический эффект экзогенного L-карнитина обусловлен главным образом тем, что это соединение способствует выведению из митохондрий ацетил-коэнзима А, вследствие чего повышается активность ПДГ и усиливается окисление пирувата.

Триметазидин тормозит процесс бета-окисления длинноцепочечных жирных кислот за счет подавления активности последнего фермента, участвующего в этом процессе – 3-кетоацил-коэнзим А-тиолазы (3-КАТ). Под действием триметазидина в условиях дефицита кислорода уменьшается образование ацетил-коэнзима А, за счет этого активизируется ПДГ, восстанавливается сопряжение гликолиза и окисления пирувата, уменьшается внутриклеточный ацидоз и нормализуется ионный гомеостаз [12]. Важным отличием триметазидина от других метаболических миокардиальных цитопротекторов является его способность уменьшать содержание в цитоплазме кардиомиоцитов недоокисленных жирных кислот за счет их встраивания в фосфолипиды клеточной мембраны кардиомиоцитов, благодаря чему на фоне применения триметазидина не развивается гипертрофия миокарда, происходит восстановление структуры и стабилизация барьерных свойств сарколеммы [13, 14].

Ранолазин по механизму действия аналогичен триметазидину – влияние этого препарата на метаболизм кардиомиоцитов также обусловлено ингибированием 3-КАТ. Однако данный эффект ранолазина проявляется при его высокой концентрации в плазме крови, что увеличивает вероятность развития побочного действия препарата – удлинения интервала QT. В терапевтических концентрациях лечебное действие ранолазина связано с блокадой поздней фазы тока ионов натрия внутри

клетки, за счет чего уменьшается внутриклеточное содержание натрия, снижается скорость трансмембранного натрий-кальциевого обмена и уменьшается нагрузка кардиомиоцитов ионами кальция [15].

В последние годы были получены новые данные о механизмах кардиопротекторного действия триметазидина у больных ИБС.

Известно, что серия кратковременных повторных эпизодов ишемии/реперфузии позволяет уменьшить размер очага некроза миокарда, образующегося в результате последующей длительной ишемии. Этот феномен получил название «ишемического прекодиционирования». Позднее был описан и феномен «ишемического посткодиционирования», суть которого заключается в том, что кратковременные повторные эпизоды ишемии/реперфузии в начале длительной реперфузии после продолжительной ишемии также обеспечивают уменьшение размеров ИМ. В последующем было установлено, что сокращение объема некротизированного миокарда может быть достигнуто путем введения ряда соединений (циклоспорин А, аденозин, брадикинин, опиоиды и др.) до возникновения продолжительной ишемии и в первые минуты реперфузии, т. е. была продемонстрирована возможность фармакологического пре- и посткодиционирования. В настоящее время полагают, что в основе механизмов защиты миокарда от ишемического и реперфузионного повреждений лежит модуляция активности митохондриальной мегапоры [16]. Мегапора – это сложный многокомпонентный комплекс с транзитной проницаемостью, локализованный на внутренней и внешней мембранах митохондрий, состоящий из белков разного типа. Через мегапору осуществляется транспорт различных водорастворимых соединений. С переходом мегапоры в открытое состояние связан запуск процессов апоптоза и некроза кардиомиоцитов. Во время длительной ишемии миокарда мегапора закрыта, но именно в период ишемии формируются факторы, которые вызывают ее активацию при реперфузии: истощение АТФ, накопление в цитоплазме кардиомиоцитов неорганического фосфата и ионов кальция, снижение pH (закисление) цитоплазмы. В самом начале реперфузии на фоне резкого возрастания pH и образования избытка радикалов кислорода в митохондриях мегапора открывается, что ведет к необратимому повреждению кардиомиоцитов. Кратковременные эпизоды ишемии/реперфузии вызывают образование различных нейрогуморальных агентов, препятствующих активации мегапоры, чем объясняют феномены ишемического пре- и посткодиционирования. С воздействием на мегапору лекарственных соединений связывают и феномен фармакологической защиты миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения. Прямым ингибитором мегапоры является циклоспорин А. Триметазидин в условиях эксперимента на кроликах при введении до начала реперфузии продемонстрировал сравнимый с действием этого препарата кардиопротективный эффект, который был обусловлен торможением перехода мегапоры в открытое состояние [17].

Таким образом, триметазидин повышает устойчивость кардиомиоцитов к повреждающему действию ишемии и реперфузии не только за счет влияния на бета-окисление длинноцепочечных жирных кислот, их удаления из цитоплазмы и встраивания в фосфолипиды клеточной мембраны, но и вследствие торможения активности митохондриальной мегалопоры, контролирующей жизнеспособность кардиомиоцитов [18].

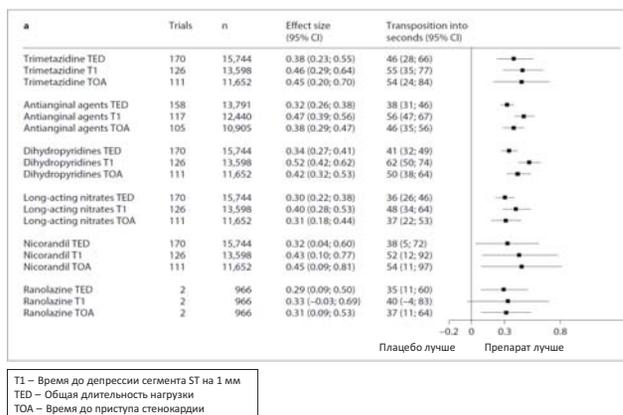
### Какое место в современных рекомендациях по терапии стабильной ИБС занимают миокардиальные цитопротекторы?

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по оказанию медицинской помощи больным стабильной ИБС в качестве препаратов второй линии упоминаются два лекарственных средства, влияющих на метаболизм кардиомиоцитов, – ранолазин и триметазидин [6]. Ранолазин рекомендуется к применению не в качестве метаболического миокардиального цитопротектора, а как «ингибитор позднего тока натрия, обладающий антиишемическими и метаболическими свойствами». Триметазидин рассматривается как «антиишемический препарат, модулирующий метаболизм и обладающий такой же антиангинальной эффективностью, как пропранолол в дозе 20 мг 3 р/сут». Так же как другие препараты второй линии, триметазидин рекомендуется назначать при недостаточной эффективности или непереносимости препаратов первой линии (класс рекомендаций IIB, уровень доказанности B) (рис. 2). В рекомендациях Американского колледжа кардиологов / Американской ассоциации сердца по диагностике и лечению стабильной ИБС указано, что триметазидин недоступен в США, но применяется как антиангинальный препарат в Европе и зарегистрирован более чем в 80 странах мира [19].

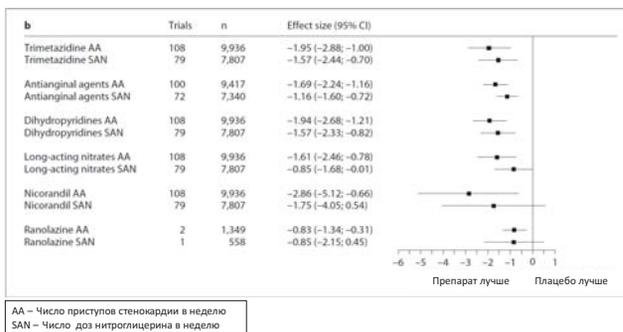
В тексте рекомендаций Европейского общества кардиологов отмечается, что триметазидин «не изучали в крупных исследованиях с оценкой исходов у пациентов со стабильной ИБС». В рекомендациях Американского колледжа кардиологов / Американской ассоциации сердца также указывается, что данные о влиянии триметазида на сердечно-сосудистые исходы и качество жизни больных стабильной ИБС немногочисленны. Между тем из 218 рандомизированных клинических исследований эффективности антиангинальных препаратов, включенных в метаанализ Danchin et al., 24 были посвящены изучению триметазида [20]. В работе Danchin et al. проводилась сравнительная оценка результатов исследований эффективности непulsурежающих антиангинальных препаратов у больных стабильной стенокардией. Метаанализ показал, что противоишемическое действие триметазида отчетливо проявляется как в режиме монотерапии, так и в сочетании с другими антиангинальными препаратами. По сравнению с плацебо триметазидин обеспечивает достоверное улучшение переносимости физической нагрузки и клинической симптоматики: увеличение продолжительности нагрузки составило в среднем 55 с, увеличение времени до развития депрессии сегмента ST на 1 мм – 54 с, количество приступов

стенокардии и частота приема короткодействующих нитратов в неделю сократились соответственно в 1,95 и 1,57 раза. При оценке лечебного эффекта других непulsурежающих антиангинальных лекарственных препаратов были получены сходные результаты (рис. 6, 7). Сравнение триметазида с другими антиангинальными препаратами не выявило существенных различий по критериям переносимости физической нагрузки и клиническим критериям.

### Рисунок 6. Сравнение антиангинальных препаратов с плацебо по критериям переносимости физической нагрузки



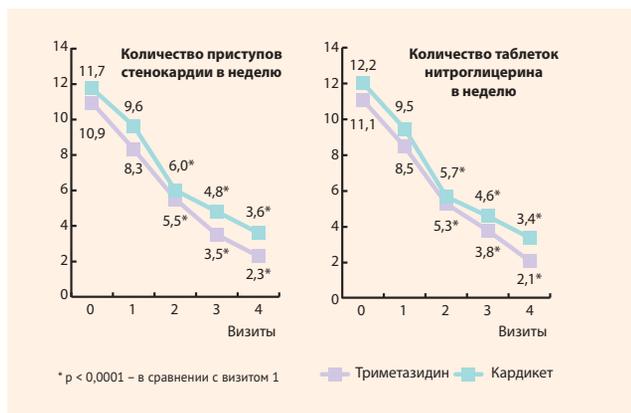
### Рисунок 7. Сравнение антиангинальных препаратов с плацебо по клиническим критериям



В Российской Федерации было проведено немало многоцентровых исследований, посвященных изучению противоишемической эффективности триметазида модифицированного высвобождения, в которых продолжительность наблюдения за пациентами составляла от 3 до 12 мес. (ТРИУМФ, ТАКТ, ПАРАЛЛЕЛЬ, ПРИМА, ПЕРСПЕКТИВА, ЭТАЛОН, ЭФФЕКТ, ВЫБОР-2).

В исследовании ПАРАЛЛЕЛЬ [21] были включены 903 пациента со стабильной стенокардией II–III функционального класса и сохраняющимися (более трех в неделю) приступами стенокардии на фоне приема бета-адреноблокатора. Больные были разделены на две группы: пациентам 1-й группы к бета-адреноблокатору добавлялся триметазидин MB в дозе 35 мг 2 р/сут, а пациентам 2-й группы – изосорбида динитрат в дозе 20 мг 2 р/сут. Продолжительность наблюдения за больными после назначения дополнительной терапии составляла 12 нед.

**Рисунок 8.** Исследование ПАРАЛЛЕЛЬ: динамика количества приступов стенокардии и количества таблеток нитроглицерина в неделю



К окончанию периода наблюдения в группе больных, принимавших триметазидин МВ, количество приступов стенокардии и количество принятых таблеток нитроглицерина достоверно ( $p < 0,0001$ ) уменьшились соответственно на 72% и 76%. Статистически значимое изменение этих показателей происходило уже через 4 нед. лечения. У пациентов, принимавших изосорбида динитрат, отмечался сходный результат: количество приступов стенокардии и количество принятых таблеток нитроглицерина уменьшились соответственно на 63% и 74% ( $p < 0,0001$ ). Однако только в группе триметазида МВ было отмечено усиление антиангинального эффекта от 4-й к 12-й нед. терапии (рис. 8). Улучшение функционального класса стенокардии при лечении триметазидином МВ отмечалось в два раза чаще, чем на фоне терапии изосорбида динитратом, а I функционального класса в группе триметазида МВ достигли в три раза больше больных, чем в группе изосорбида динитрата (рис. 9).

**Рисунок 9.** Исследование ПАРАЛЛЕЛЬ: изменение функционального класса стенокардии

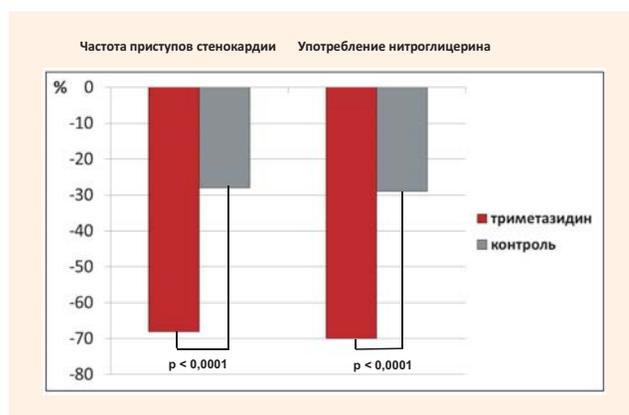


Клиническая часть программы ПРИМА [22] включала 948 пациентов со стабильной стенокардией II–III функционального класса. Все больные получали антиангинальные препараты (бета-адреноблокаторы, антагонисты

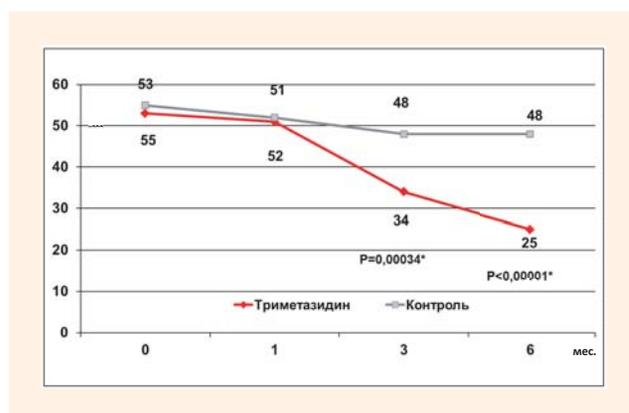
кальция, пролонгированные нитраты). После включения в исследование больные контрольной группы продолжали получать стандартную антиангинальную терапию, а больным группы вмешательства в дополнение к проводимой терапии назначался триметазидин МВ в дозе 35 мг 2 р/сут. Через 6 мес. число приступов стенокардии и количество принимаемых таблеток нитроглицерина в неделю достоверно уменьшились в обеих группах больных, но если на фоне стандартного лечения выраженность этих показателей эффективности терапии снизилась соответственно на 27% и 29%, то в группе вмешательства их снижение составило 68% и 70% (рис. 10). Доля пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II–IV функционального класса уже через 3 мес. лечения в группе триметазида МВ уменьшилась достоверно сильнее, чем в контрольной группе ( $p = 0,00034$ ). К окончанию исследования ХСН II–IV функционального класса отмечалась у 48,2% больных контрольной группы и 25,0% больных группы вмешательства ( $p < 0,00001$ ) (рис. 11).

В клинической части программы ПЕРСПЕКТИВА [23] исследовался 981 больной стабильной стенокардией II–III функционального класса в сочетании с сопутствующими заболеваниями и синдромами – ХСН, СД 2-го типа,

**Рисунок 10.** Исследование ПРИМА: динамика частоты приступов стенокардии и потребности в нитроглицерине

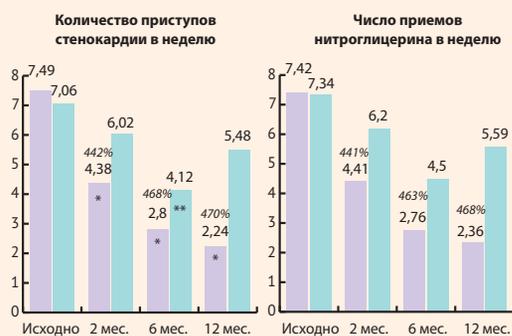


**Рисунок 11.** Исследование ПРИМА: доля пациентов с ХСН II–IV функционального класса (%)



хронической обструктивной болезнью легких. Пациенты контрольной группы получали стандартную антиангинальную терапию, больным группы вмешательства дополнительно назначался триметазидин МВ по 35 мг 2 р/сут. Продолжительность наблюдения за включенными в исследование больными составляла 12 мес. В группе больных, получавших триметазидин МВ, достоверное ( $p < 0,0001$ ) уменьшение количества приступов стенокардии в неделю отмечалось со 2-го мес. лечения. К окончанию периода наблюдения их количество по сравнению с исходным значением уменьшилось на 70%. Число принятых таблеток нитроглицерина к этому времени сократилось на 68%. В контрольной группе достоверное уменьшение количества приступов стенокардии на 42% отмечалось лишь к 6-му мес. наблюдения. Число принятых таблеток нитроглицерина в неделю к этому времени сократилось на 39%. К окончанию исследования по сравнению с показателями 6-го мес. количество приступов стенокардии и число принятых таблеток нитроглицерина у пациентов контрольной группы несколько увеличились (рис. 12). За 12 мес. лечения в группе вмешательства количество больных со стенокардией I функционального класса увеличилось в 7 раз, а количество больных со стенокардией III функционального класса уменьшилось в 1,8 раза, тогда как в контрольной группе существенных изменений в распределении больных по функциональным классам стенокардии не произошло. Лечение триметазидином МВ сопровождалось достоверным увеличением фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ).

**Рисунок 12. Исследование ПЕРСПЕКТИВА: влияние длительной терапии триметазидином на число приступов стенокардии и количество дополнительно принятых таблеток нитроглицерина**

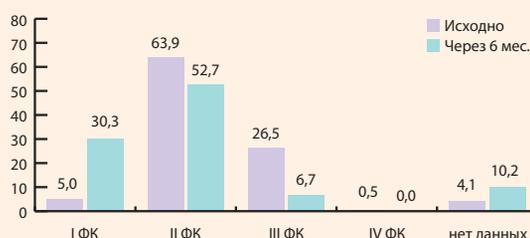


В национальную наблюдательную программу ВЫБОР-2 [24] было включено 896 пациентов со стабильной ИБС. При включении в исследование проводилась коррекция терапии по усмотрению врача. Всем больным в дополнение к проводимой антиангинальной терапии был назначен триметазидин МВ в дозе 35 мг 2 р/сут. Продолжительность наблюдения за больными составляла 6 мес. Количество приступов стенокардии в неделю

**Рисунок 13. Исследование ВЫБОР-2: влияние терапии триметазидином на частоту приступов стенокардии и количество приемов нитроглицерина в неделю**



**Рисунок 14. Исследование ВЫБОР-2: влияние терапии триметазидином на функциональный класс стенокардии**



и потребность в приеме нитроглицерина достоверно ( $p < 0,00001$ ) снижались от каждого предыдущего визита к последующему (рис. 13). За время наблюдения число больных с I функциональным классом стенокардии увеличилось в 6 раз, а число больных с III функциональным классом стенокардии уменьшилось почти в 4 раза (рис. 14). Доля больных, обратившихся за скорой медицинской помощью, уменьшилась с 36,4% в течение 6 мес. до включения в программу до 19,4% в течение 6 мес. после изменения терапии. Снизилась и частота госпитализаций: за 6 мес. до включения в программу были госпитализированы 25,9% больных, за 6 мес. после изменения терапии – 7,3% больных. Отмечена регрессия симптомов ХСН, статистически значимо сократилось количество больных с ХСН III функционального класса.

По результатам выполненных исследований можно заключить, что триметазидин обладает отчетливым антиишемическим действием. У больных ИБС, осложненной ХСН, триметазидин уменьшает выраженность клинических проявлений сердечной недостаточности. Препарат усиливает антиангинальное действие других лекарственных средств, применяемых для лечения ИБС, и хорошо переносится.

### У каких категорий больных стабильной ИБС применение триметазида дает наилучший эффект?

Существует мнение о том, что триметазидин, обладающий прямым противоишемическим действием, должен применяться в качестве базовой терапии стенокардии. Эта точка зрения основана на представлении о полиэтиологичности ишемии миокарда [25]. Действительно, недостаточное поступление кислорода к кардиомиоцитам может быть обусловлено не только гемодинамически значимым сужением магистральных коронарных артерий, но также повышением пред- и постнагрузки, вазоспазмом, воспалением, микроваскулярной дисфункцией и другими причинами. В связи с этим наряду с препаратами, избирательно действующими на ту или иную причину ишемии, целесообразно применять средства, повышающие устойчивость кардиомиоцитов к дефициту кислорода, в частности триметазидин, причем назначать его следует в составе комбинированной терапии уже на старте лечения (рис. 15). В пользу целесообразности применения триметазида у больных стабильной ИБС в качестве средства защиты, обеспечивающего минимизацию риска неблагоприятных последствий возможной острой коронарной недостаточности, свидетельствуют результаты исследования METRO [26]. В данное исследование были включены 353 пациента со стабильной стенокардией, у которых оценивался риск смерти в течение 6 мес. после ИМ в зависимости от типа антиангинальной терапии, проводившейся до его развития. Анализ историй болезни показал, что только у пациентов, принимавших до развития ИМ триметазидин, отмечалось достоверное ( $p = 0,02$ ) снижение риска смерти на 64% (рис. 16).

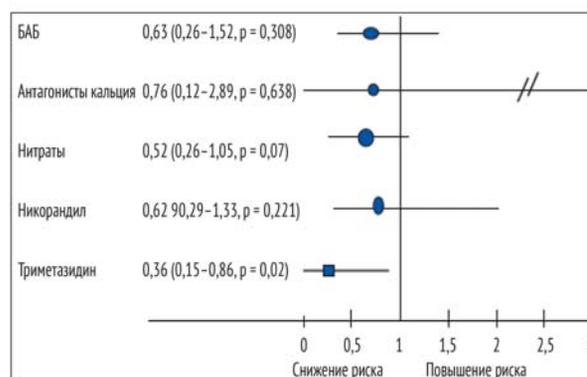
**Рисунок 15.** Факторы, вызывающие ишемию миокарда, и препараты, препятствующие ее развитию



Точка зрения о целесообразности применения триметазида у всех больных стабильной ИБС не является бесспорной. Однако применение триметазида, безусловно, позволяет улучшить результаты лечения по меньшей мере у трех категорий больных – с СД, ХСН и больных, у которых планируется операция реваскуляризации миокарда.

Транспорт глюкозы из межклеточного пространства в цитоплазму кардиомиоцитов зависит от функции

**Рисунок 16.** Исследование METRO: риск смерти в течение 6 месяцев после ИМ в зависимости от типа антиангинальной терапии в доинфарктном периоде



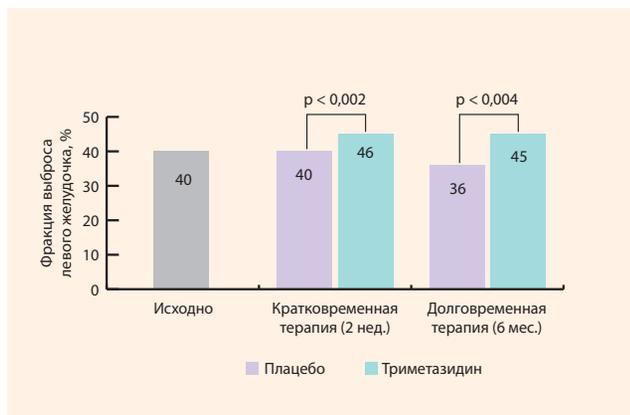
молекул-переносчиков в клеточной мембране. При СД количество и активность молекул-переносчиков снижаются, что затрудняет поступление глюкозы в цитоплазму клеток. В дополнение к этому происходит торможение гликолиза и снижается активность ПДГ, вследствие чего ухудшается окисление пирувата в митохондриях. Кроме того, при СД увеличивается содержание длинноцепочечных жирных кислот в плазме крови, а следовательно, увеличивается и их транспорт в кардиомиоциты. Таким образом, при СД баланс субстратов метаболизма миокарда смещен в сторону длинноцепочечных жирных кислот – невыгодного с позиции расходования кислорода пути образования энергии. В связи с этим развиваются нарушения структуры и функции сердечной мышцы, т. е. формируется диабетическая кардиомиопатия, а при сочетании СД с ИБС усугубляются негативные следствия ишемии миокарда. В то же время при коморбидной патологии создаются условия для усиления положительного эффекта переключения обмена кардиомиоцитов с окисления длинноцепочечных жирных кислот на окисление глюкозы. Это положение подтверждается результатами ряда выполненных исследований.

**В рекомендациях Европейского общества кардиологов по оказанию медицинской помощи больным стабильной ИБС улучшение качества жизни и улучшение прогноза рассматриваются как равнозначные лечебные задачи**

В исследовании TRIMPOL-1 добавление триметазида в дозе 20 мг 3 р/сут к стандартной антиангинальной терапии больных с сочетанием ИБС и СД через 4 нед. лечения привело к достоверному ( $p < 0,01$ ) уменьшению количества приступов стенокардии и числа приемов нитроглицерина в неделю – соответственно на 36% и 46%, а также к достоверному ( $p < 0,01$ ) увеличению показателей нагрузочной пробы (общей продолжительности нагрузки, времени до депрессии сегмента ST на

1 мм и времени до возникновения ангинозной боли) [27]. В исследовании ПАРАЛЛЕЛЬ добавление триметазида МВ к терапии бета-адреноблокаторами у больных ИБС без СД обеспечивало такое же снижение частоты приступов стенокардии, как добавление изосорбида динитрата, а у пациентов с СД антиангинальный эффект триметазида МВ был выражен достоверно сильнее [21]. Fragasso et al. [28] провели двойное слепое перекрестное плацебо-контролируемое исследование эффективности триметазида у больных ИБС и СД со сниженной ФВ ЛЖ. Длительность наблюдения за больными составляла 6 мес. Уже через 2 нед. лечения триметазином отмечалось достоверное увеличение ФВ ЛЖ, которое сохранялось до окончания исследования.

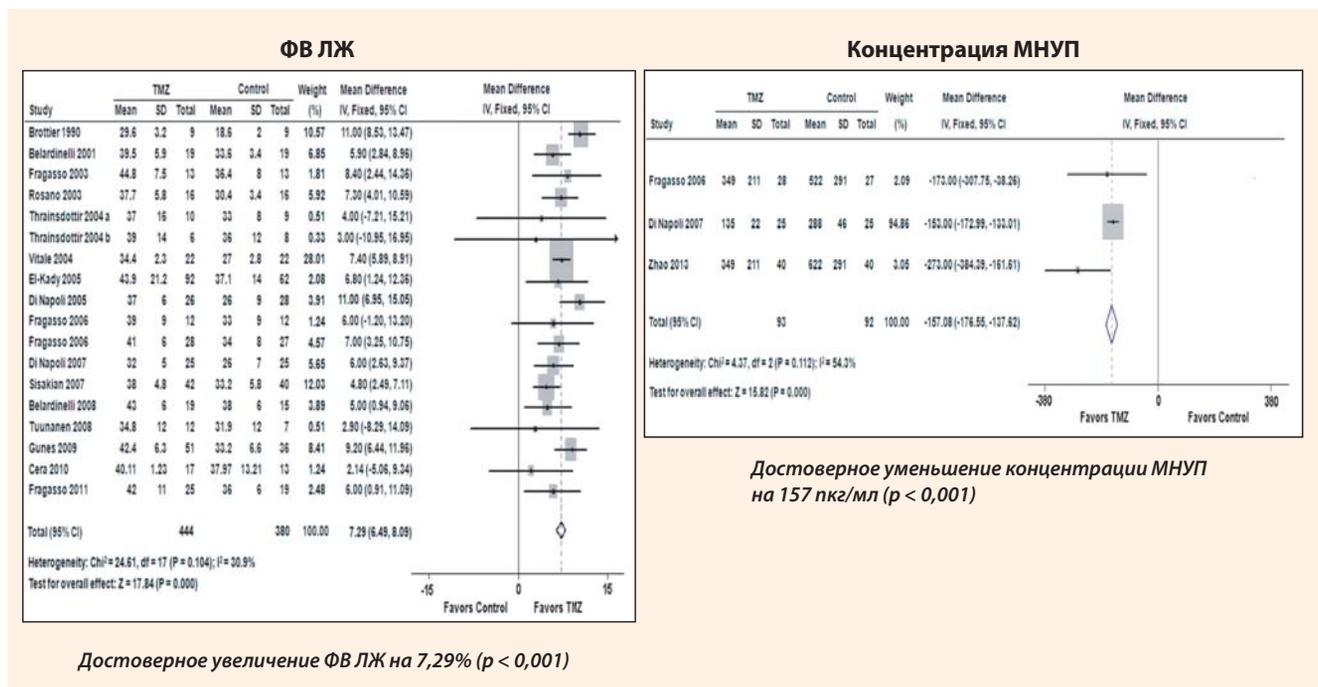
**Рисунок 17.** Влияние триметазида на сократительную функцию миокарда у больных с ИБС, СД и ФВ ЛЖ < 40%



У пациентов группы плацебо ФВ ЛЖ в течение периода наблюдения снижалась. Различие между группами по величине ФВ ЛЖ было достоверным через 2 нед. ( $p < 0,002$ ) и через 6 мес. ( $p < 0,004$ ) от начала лечения (рис. 17). Авторы исследования отметили, что на фоне терапии триметазином происходило улучшение не только систолической, но и диастолической функции сердца, нарушение которой характерно для диабетической кардиомиопатии.

Положительное влияние триметазида на клиническую симптоматику ХСН и величину ФВ ЛЖ отмечалось во многих исследованиях и нескольких метаанализах. Так, в метаанализе Zhou и Chen [29], который включал данные 19 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований эффективности триметазида у 994 больных с ХСН, было показано, что лечение триметазином сопровождается достоверным ( $p < 0,001$ ) увеличением ФВ ЛЖ на 7,29%, достоверным ( $p < 0,01$ ) уменьшением конечно-систолического и конечно-диастолического объемов ЛЖ соответственно на 11,24 и 17,01 мл, а также достоверным ( $p < 0,0002$ ) снижением содержания в крови натрийуретического пептида на 157,08 пг/мл (рис. 18). Однако статистически значимого влияния триметазида на переносимость физической нагрузки и риск смерти от всех причин в этом метаанализе обнаружено не было. Метаанализ Gao et al. (17 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, 955 пациентов) [30] показал, что лечение триметазином приводит не только к достоверному увеличению ФВ ЛЖ при ХСН как ишемической, так и неишемической этиологии и достоверному снижению функционального класса ХСН, но также к статистически значимому ( $p < 0,006$ ) увеличению времени пробы с физической

**Рисунок 18.** Метаанализ 19 РКИ (994 пациента с ХСН): влияние длительной терапии триметазином на ФВ ЛЖ и концентрацию МНУП в крови

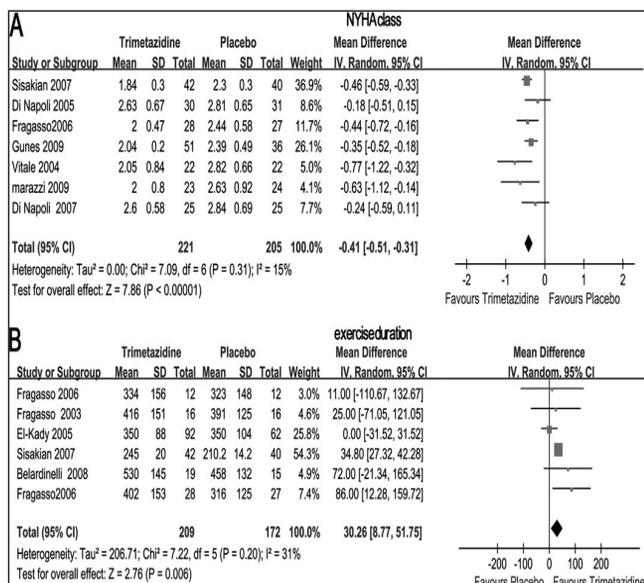


Достоверное увеличение ФВ ЛЖ на 7,29% ( $p < 0,001$ )

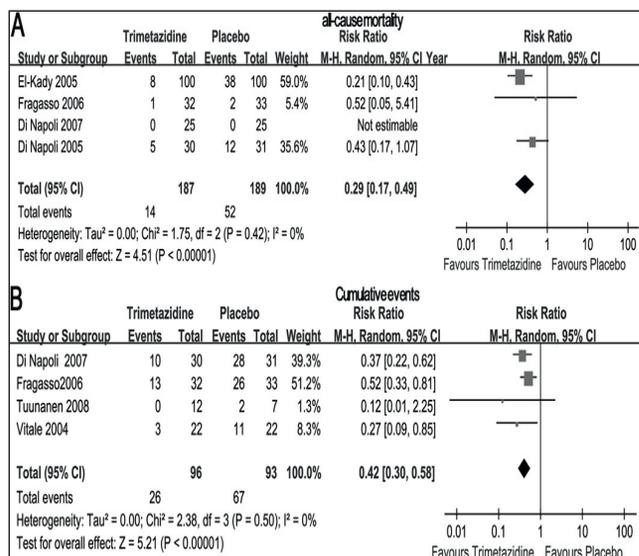
**Рисунок 19.** Метаанализ 17 РКИ (955 пациентов с ХСН): влияние длительной терапии триметазином на функциональный класс ХСН, продолжительность нагрузочной пробы, риск смерти от всех причин и риск сердечно-сосудистых событий

**ФК ХСН и продолжительность пробы с ФН**

**Риск смерти и риск ССС**



**Достоверное снижение ФК ХСН (p < 0,00001).  
Достоверное увеличение времени ФН на 30,26 с (p < 0,006)**



**Достоверное уменьшение риска смерти от всех причин на 71% (p < 0,00001).  
Достоверное уменьшение риска ССС на 58% (p < 0,00001)**

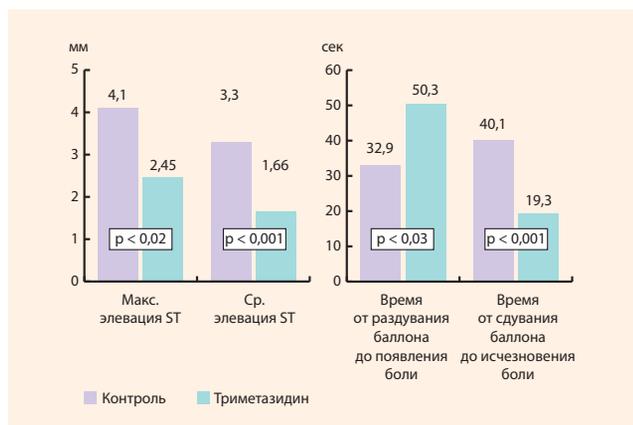
нагрузкой на 30,26 с, достоверному (p < 0,00001) снижению риска смерти от всех причин на 71% и достоверному (p < 0,00001) снижению риска сердечно-сосудистых событий на 58% (рис. 19). Положительное влияние триметазида на сократимость миокарда у больных ИБС связывают с уменьшением количества гибернированных сегментов сердечной мышцы [31]. При ХСН неишемической этиологии эффект триметазида, по-видимому, обусловлен торможением апоптоза кардиомиоцитов.

Применение триметазида в период времени, предшествующий проведению операции реваскуляризации миокарда, и в послеоперационном периоде позволяет

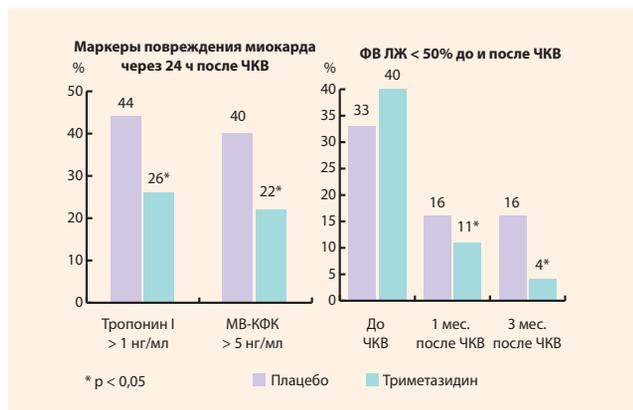
**В условиях ишемии увеличивается поступление в кардиомиоциты длинноцепочечных жирных кислот, что приводит к избыточному образованию в митохондриях ацетил-коэнзима А, который оказывает тормозящее влияние и на ПДГ, и на КПТ-1**

уменьшить риск осложнений и улучшить результаты вмешательства. К этому выводу пришли многие исследователи, изучавшие эффекты триметазида у больных ИБС, которым выполнялись ЧКВ и КШ. Например, в работе Polonski et al. [32] на относительно небольшой группе больных было показано, что назначение триметазида в дозе 20 мг 3 р/сут не менее чем за 4 дня до ЧКВ приводило к достоверному уменьшению степени элевации сегмента ST во время выполнения процедуры, а также к достоверному уменьшению времени от раздувания баллона в коронарной артерии до возникновения ангинозной боли и времени от сдувания баллона до исчезновения боли (рис. 20). Кроме того, авторы отметили, что средний уровень тропонина в сыворотке крови через 12 ч после выполнения процедуры у больных, получавших триметазидин, был достоверно меньше, чем в группе контроля: 0,27 и 0,75 нг/мл соответственно (p < 0,01). Labrou et al. [33] показали, что у больных, перенесших острый коронарный синдром, применение триметазида в дозе 20 мг 3 р/сут (в течение 2 нед. до ЧКВ и 3 мес. после выполнения процедуры) по сравнению с группой больных, принимавших плацебо, сопровождается достоверно менее выраженным повышением уровня маркеров

**Рисунок 20.** Влияние терапии триметазином перед ЧКВ на признаки ишемии миокарда



**Рисунок 21.** Влияние терапии триметазидином перед и после ЧКВ на признаки повреждения и функцию миокарда



повреждения миокарда в сыворотке крови и уменьшении доли пациентов с низкой ФВ ЛЖ после реваскуляризации (рис. 21). Ю.М. Лопатин и Е.П. Дронова изучали эффективность длительного применения триметазидина МВ в дозе 35 мг 2 р/сут у больных ИБС, подвергнутых ЧКВ [34]. Препарат назначался за 3 нед. до вмешательства, длительность терапии составляла 3 года. По сравнению с контрольной группой больных, получавших стандартную терапию, у пациентов, принимавших триметазидин МВ, отмечались более выраженное увеличение ФВ ЛЖ (соответственно на 10,2% и 2,8%) и более выраженный прирост времени физической нагрузки (соответственно на 50,5% и 9,9%) (рис. 22). Двумя годами ранее те же авторы опубликовали работу, в которой изучались эффекты триметазидина МВ, назначаемого по той же схеме больным ИБС, которые подвергались КШ [35]. У больных группы вмешательства по сравнению с больными контрольной группы в раннем послеоперационном периоде отмечалось достоверно менее выраженное повышение содержания в сыворотке крови креатинфосфокиназы и МВ-фракции креатинфосфокиназы. В отличие от стандартной терапии лечение триметазидином МВ сопровождалось достоверным повышением ФВ ЛЖ через 1, 2 и 3 года после КШ и статистически

значимым приростом времени физической нагрузки (рис. 23). Осложнения послеоперационного периода (синдром малого сердечного выброса, ИМ, состояния, потребовавшие реторакотомии) реже возникали в группе триметазидина МВ. Возобновление стенокардии в течение 3 лет после КШ отмечалось у 12,4% больных контрольной группы и у 7,2% больных, получавших триметазидин МВ (p < 0,05).

В 2015 г. было опубликовано согласованное мнение российских экспертов о роли и месте триметазидина в терапии больных с хроническими формами ИБС [36]. В состав экспертной группы вошли 74 специалиста из различных регионов Российской Федерации. На основе изучения результатов 266 рандомизированных клинических исследований, включавших 22 965 пациентов с ИБС, и 4 метаанализов эксперты пришли к заключению о том, что триметазидин – это эффективный и безопасный антиангинальный и антиишемический препарат, оптимальный компонент комбинации с препаратами гемодинамического действия.

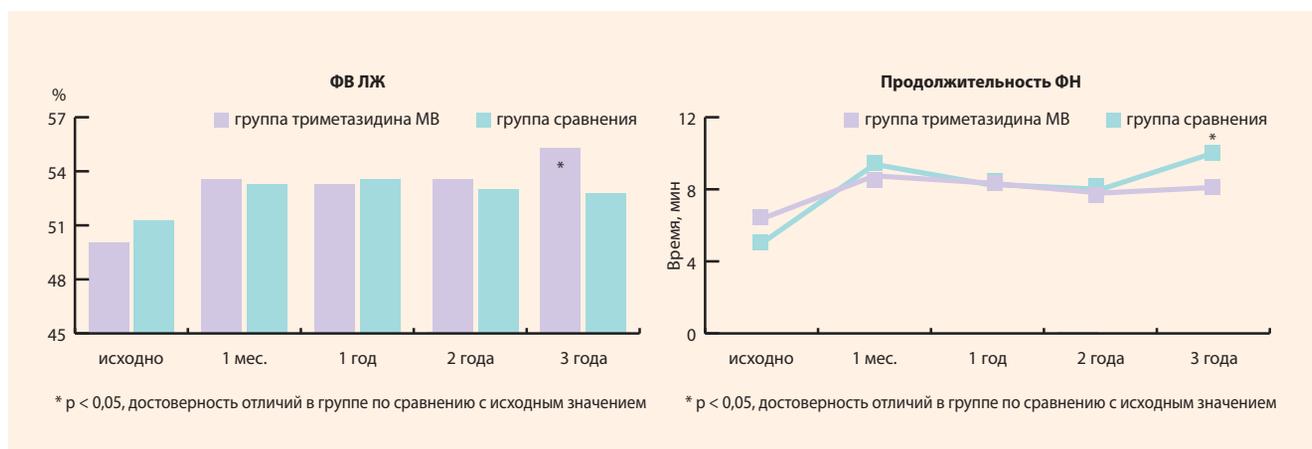
**Экспертами были выделены категории больных, у которых достигаются дополнительные преимущества терапии триметазидином:**

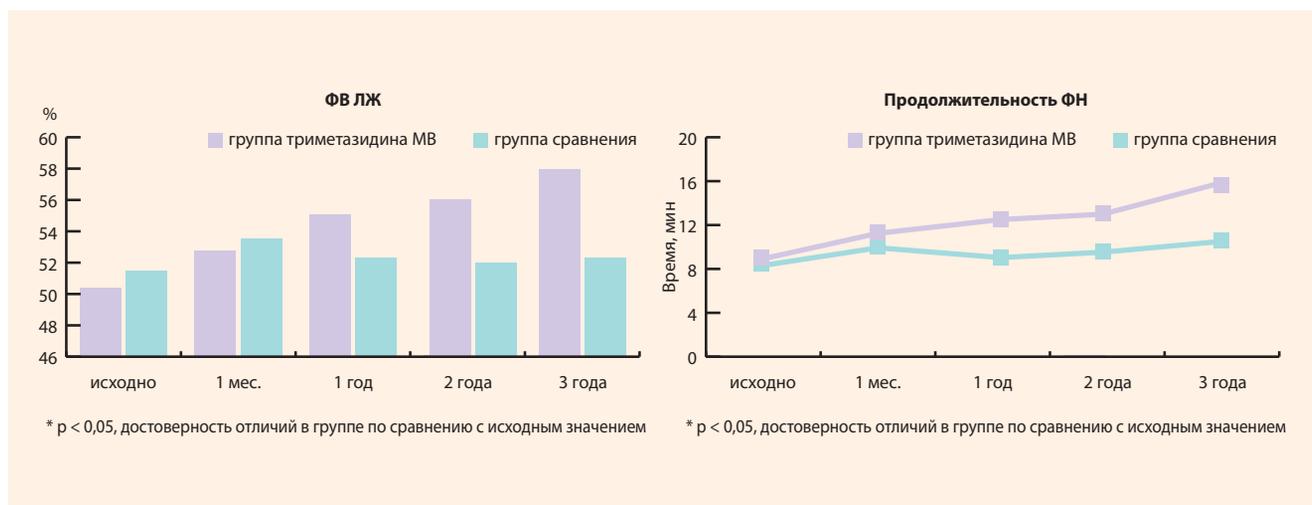
- пациенты с систолической дисфункцией ЛЖ, в т. ч. после ИМ;
- пациенты, подвергаемые процедурам реваскуляризации миокарда;
- пациенты со стенокардией после перенесенного ИМ (на 2-м и 3-м этапах реабилитации);
- пациенты с сочетанием ИБС и СД.

**На каком этапе лечения ИБС и по какой схеме целесообразно применять триметазидин?**

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по оказанию медицинской помощи больным стабильной ИБС [6] триметазидин, как и другие препараты второй линии, рекомендован к применению в случаях недостаточной эффективности или при непереносимости препаратов первой линии – соответственно, в дополнение к ним или вместо них. Под «недостаточной эффективностью» следует понимать сохранение приступов

**Рисунок 22.** Влияние длительной терапии триметазидином на ФВ ЛЖ и переносимость ФН у пациентов, подвергнутых ЧКВ



**Рисунок 23.** Влияние длительной терапии триметазином на ФВ ЛЖ и переносимость ФН у пациентов, подвергнутых КШ

стенокардии после достижения оптимальных значений АД и ЧСС. По мнению российских экспертов [36], пациентам со стабильной стенокардией триметазидин показан для улучшения качества жизни как препарат второй линии в сочетании с бета-адреноблокаторами и антагонистами кальция. Больным с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений триметазидин может быть назначен в комбинации с препаратами первой линии в качестве стартовой терапии. К критериям высокого риска сердечно-сосудистых осложнений относятся:

- стенокардия III–IV функционального класса;
- безболевая ишемия миокарда;
- выраженная систолическая дисфункция в покое (ФВ ЛЖ < 35%);
- СД;
- стресс-эхокардиографические признаки выраженной ишемии в виде снижения ФВ ЛЖ при нагрузке до значений < 35% и/или появления дисфункции более чем 3-х сегментов миокарда;

- площадь ишемии > 10% при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии или новые дефекты перфузии более чем в 2-х сегментах миокарда при магнитно-резонансной томографии;

- значимые стенозы категории высокого риска, выявленные при мультиспиральной компьютерной томографии или коронарной ангиографии (ствол левой коронарной артерии, трехсосудистое поражение с проксимальными стенозами, стеноз передней межжелудочковой артерии).

Триметазидин целесообразно включать в состав фармакотерапии больных стабильной ИБС на этапе подготовки к механической реваскуляризации миокарда и в послеоперационном периоде, а также назначать пациентам, перенесшим ИМ, и больным с ХСН ишемического генеза. Лечение триметазином должно проводиться неопределенно долгое время, начиная с ранних этапов заболевания. Объективную оценку переносимости физической нагрузки целесообразно проводить через 4–8 нед., а оценку систолической функции – через 12–16 нед. от начала терапии триметазином. 

#### ЛИТЕРАТУРА

- Hemingway H, Crook AM, Feder G et al. Underuse of coronary revascularization procedures in patients considered appropriate candidates for revascularization. *N Engl J Med*, 2001, 344(9): 645-654.
- Serruys PW, Unger F, Sousa JE et al. Arterial Revascularization Therapies Study Group. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med*, 2001, 344(15): 1117-1124.
- Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*, 2007, 356(15): 1503-1516.
- Wijeysundera HC, Nallamothu BK, Krumholz HM et al. Meta-analysis: effects of percutaneous coronary intervention versus medical therapy on angina relief. *Ann Intern Med*, 2010, 152(6): 370-379.
- Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG et al. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. *BMJ*, 2014, 348: g3859.
- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2013, 34(38): 2949-3003.
- Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N et al., CLARIFY Investigators. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet*, 2016, 388(10056): 2142-2152.
- SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK et al. Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*, 2015, 373(22): 2103-2116.
- Fox K, Ford I, Steg PG et al. SIGNIFY Investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med*, 2014, 371(12): 1091-1099.
- Manolis AJ, Poulimenos LE, Ambrosio G et al. Medical treatment of stable angina: A tailored therapeutic approach. *Int J Cardiol*, 2016, 220: 445-453.
- Spaniol M et al. Mechanisms of liver steatosis in rat with systemic carnitine deficiency due to treatment with trimethylhydrazini Umpropionate. *J Lipid Research*, 2003, 44: 144-153.
- Kantor PF, Lucien 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: 580-588.
- Setex E, Sergiel JP, Lucien A, Grynberg A. Trimetazidine increases phospholipids turnover in ventricular myocyte. *Mol Cell Biochem*, 1997, 175: 153-162.
- Tabbi-Anneni I, Lucien A., Grynberg A. Trimetazidin effect on phospholipid synthesis in ventricular myocytes: consequences in adrenergic signaling. *Fundam Clin Pharmacol*, 2003, 17: 51-59.
- Jerling M. Clinical pharmacokinetics of ranolazine. *Clin Pharmacokinet*, 2006, 45: 469-491.
- Halestrap AP et al. Mitochondrial permeability transition pore opening during myocardial

- reperfusion: a target cardioprotection. *Cardiovasc Res*, 2004, 61: 372-385.
17. Argaud L et al. Trimetazidine inhibits mitochondrial permeability transition pore opening and prevents lethal ischemia-reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol*, 2005, 39(6): 893-899.
  18. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Механизмы действия миокардиальных цитопротекторов. Новый взгляд. Энергетический обмен сердца. Вып. 3. М.: Медиком, 2010, 12 с.
  19. Fihn SD et al. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*, 2012, 126(25): e354-e471.
  20. Danchin N et al. Efficacy comparison of trimetazidine with therapeutic alternatives in stable angina pectoris: a network meta-analysis. *Cardiology*, 2011, 120(2): 59-72.
  21. Оганов Р.Г., Глезер М.Г. Результаты российского исследования ПАРАЛЛЕЛЬ: Программа выявления пациентов с неэффективной терапией бета-адреноблокаторами и сравнительной оценки эффективности добавления к терапии Предуктала МВ или изосорбида динитрата при стабильной стенокардии. *Кардиология*, 2007, 47(3): 4-13.
  22. Васюк Ю.А. и соавт. Влияние терапии триметазидином модифицированного высвобождения на качество жизни пациентов со стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда. Результаты исследования ПРИМА. *Кардиология*, 2010, 50(4): 45-49.
  23. Бубнова М.Г. и соавт. Новые возможности триметазидина МВ в лечении ишемической болезни сердца в условиях реальной клинической практики. Результаты многоцентрового рандомизированного исследования ПЕРСПЕКТИВА (часть II). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2011, 10(6): 70-80.
  24. Глезер М.Г. от лица участников программы ВыБОР-2. Лечение пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца в клинической практике российских врачей. Программа ВыБОР-2. *Кардиология*, 2016, 56(5): 13-19.
  25. Marzilli M et al. Obstructive coronary atherosclerosis and ischemic heart disease: an elusive link! *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(11): 951-956.
  26. Iyengar S, Rosano G. Effect of antianginal drugs in stable angina on predicted mortality risk after surviving myocardial infarction. *Am Cardiovasc Drugs*, 2009, 9(5): 293-297.
  27. Szwed H et al. The antiischemic effects and tolerability of trimetazidine in coronary diabetic patients. A substudy from TRIMPOL-1. *Cardiovasc Drugs Ther*, 1999, 13(30): 217-222.
  28. Fragasso G et al. A short- and long-term beneficial effects of trimetazidin in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J*, 2003, 146(5): e18-e25.
  29. Zhou X, Chen J. Is Treatment with trimetazidine beneficial in patients with chronic heart failure? *PLoS One*, 2014, 9(5): e94660.
  30. Gao D et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomized controlled trials in heart failure. *Heart*, 2011, 97(4): 278-286.
  31. Belardinelli R, Purcaro A. Effects of trimetazidine on the contractile response of chronically dysfunctional myocardium to low dose dobutamine in ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J*, 2001, 22(23): 2164-2170.
  32. Polonski L et al. Trimetazidine limits the effects of myocardial ischaemia during percutaneous coronary angioplasty. *Curr Med Res Opin*, 2002, 18(7): 389-396.
  33. Labrou A et al. Trimetazidine administration minimizes myocardial dmfge and improves left ventricular function after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2007, 7(2): 143-150.
  34. Лопатин Ю.М., Дронова Е.П. Клинико-фармакоэкономическая оценка длительного применения триметазидина модифицированного высвобождения у больных ишемической болезнью сердца, подвергнутых чрескожным коронарным вмешательствам. *Сердце*, 2011, 10(2): 68-72.
  35. Лопатин Ю.М., Дронова Е.П. Клинико-фармакоэкономические аспекты применения триметазидина модифицированного высвобождения у больных ИБС, подвергнутых коронарному шунтированию. *Кардиология*, 2009, 49(2): 1-7.
  36. Аронов Д.М. Консенсус экспертов о роли и месте миокардиального цитопротектора триметазидина (Предуктала МВ) в терапии больных с хроническими формами ишемической болезни сердца. *Сердце*, 2015, 14(4): 256-260.

Московская городская ассоциация эндокринологов  
Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) РФ  
ФГБОУ ВО «МГМСУ им.А.И.Евдокимова» МЗ РФ

Общими усилиями и многофакторным  
подходом в борьбе против диабета!



ШКОЛЫ  
ЭНДОКРИНОЛОГОВ

05 декабря

Здание Правительства Москвы,  
Новый Арбат 36

МЕДЗНАНИЯ<sup>+</sup>

+7(495)699 14 65, 699 81 84  
www.medQ.ru info@medQ.ru