

Д.И. ТРУХАН¹, д.м.н., профессор, Е.Л. ДАВЫДОВ², д.м.н., А.Л. МАЗУРОВ³, к.м.н.

¹ Омский государственный медицинский университет Минздрава России

² Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

³ Клиническая офтальмологическая больница им. В.П. Выходцева, Омск

МИОКАРДИАЛЬНЫЙ ЦИТОПРОТЕКТОР ТРИМЕТАЗИДИН МВ –

ПРЕПАРАТ, ПОВЫШАЮЩИЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Результаты многочисленных зарубежных и российских исследований свидетельствуют о том, что назначение триметазидина МВ, в т. ч. российского инновационного препарата Депренорм® МВ 70 мг, в комплексной терапии пациентов с ишемической болезнью сердца и с сопутствующей хронической сердечной недостаточностью, является реальной возможностью повышения эффективности лечения таких пациентов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, эффективность терапии, триметазидин, Депренорм® МВ 70 мг.

D.I. TRUKHAN¹, MD, Prof., A.L. MAZUROV², PhD, E.L. DAVYDOV, MD, PhD

¹ Federal State Educational Institution of Higher Education «Omsk state medical university» Ministry for Public Health of the Russian Federation

² Omsk Clinical Ophthalmic Hospital named V.P. Vykhodtsev

³ Krasnoyarsk State Medical University them. prof. at. F. Voyno-Yasenetsky

MYOCARDIAL CYTOPROTECTOR TRIMETAZIDINE MB-PREPARAT, INCREASES THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF CHRONIC HEART FAILURE AND CORONARY HEART DISEASE

The results of numerous foreign and russian researches indicate that administration of trimetazidine MB, including its russian generic drug Deprenorm® MV, in the treatment of patients with ischemic heart disease, including those with concomitant chronic heart failure, is a real opportunity to improve the effectiveness of treatment of such patients.

Keywords: ischemic heart disease, chronic heart failure, effective therapy, trimetazidine, Deprenorm® MV 70 mg.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают ведущее место в структуре неинфекционной патологии взрослого населения в большинстве экономически развитых стран, являясь основной причиной ранней инвалидизации и преждевременной смерти.

В Российской Федерации распространенность в популяции хронической сердечной недостаточности (ХСН) I–IV функционального класса (ФК) составляет 7% случаев (7,9 млн человек). Клинически выраженная ХСН (II–IV ФК) имеет место у 4,5% населения (5,1 млн человек). Распространенность терминальной ХСН (III–IV ФК) достигает 2,1% случаев (2,4 млн человек) [1]. Декомпенсация ХСН является причиной госпитализаций в стационары, имеющие кардиологические отделения, почти каждого второго больного (49%), а ХСН фигурирует в диагнозе у 92% госпитализированных в такие стационары [1, 2].

Основными причинами развития ХСН в РФ являются артериальная гипертензия (АГ, 88% случаев) и ишемическая болезнь сердца (ИБС, 59% случаев). Комбинация ИБС и АГ встречается у половины больных ХСН [1, 2].

В Российской Федерации в 2013 г., по данным Росстата [3], смертность, обусловленная сердечно-сосудистой

патологией, составила порядка 55% от общего числа умерших (более полумиллиона человек). В данной категории лидируют ИБС (29%) и цереброваскулярные заболевания (17%). Только 40% смертельных случаев, связанных с нарушениями в работе органов кровообращения, соотносятся с возрастными особенностями. В 60% случаев из-за подобных нарушений умирают люди, у которых сосуды и сердце должны быть неизношенными и крепкими [3, 4].

Риск смерти больных ИБС возрастает при развитии ХСН, формирующейся в связи с прогрессированием кардиосклероза, ведущими причинами которого являются острые коронарные синдромы (ОКС) и хроническая коронарная недостаточность. При постоянном совершенствовании медицинской помощи больным ИБС в РФ (увеличение частоты применения препаратов с доказанным положительным влиянием на прогноз, операций коронарного шунтирования и чрескожных коронарных вмешательств) у пациентов с ИБС сохраняется высокая частота приступов стенокардии, госпитализаций, снижение качества жизни и трудоспособности, инвалидизация [5].

В этой связи актуальной проблемой здравоохранения является оптимизация терапевтического и профилакти-

ческого аспектов лекарственной терапии у пациентов с ИБС, в т. ч. при наличии у них ХСН. С учетом данных контролируемых исследований, российских и международных рекомендаций одной из наиболее оптимальных и реальных возможностей повышения эффективности терапии ИБС и ХСН является использование миокардиального цитопротектора триметазидина, который используется в кардиологии более 40 лет [6–8].

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

В основе фармакологических свойств триметазидина лежит переключение энергетического метаболизма с окисления жирных кислот на окисление глюкозы [9]. Триметазидин ингибирует окисление жирных кислот за счет селективного ингибирования фермента 3-кетоацил-КоА-тиолазы (3-КАТ) 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 триметазидина достигается за счет перехода на менее кислородозатратный путь окисления, а не за счет вазодилатации или снижения сократимости миокарда и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Положительный эффект триметазидина у больных с различной сердечно-сосудистой патологией может быть обусловлен и модуляцией митохондриальной морфологии и функции [10].

Несмотря на отсутствие «хронической сердечной недостаточности» в качестве зарегистрированного показания к применению триметазидина, в Национальных рекомендациях ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) [1] триметазидин рассматривается как полезное средство для лечения больных с ХСН, у которых имеется ишемия миокарда и/или стенокардия (класс рекомендаций IIa).

Действительно, триметазидин является наиболее изученным метаболическим препаратом при ХСН [11]. На сегодняшний день накоплен целый ряд доказательств, что триметазидин в комплексе с гемодинамической терапией оказывает благоприятное влияние на фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (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 сахарным диабетом (СД) 2-го типа в течение 3 месяцев [12].

В метаанализе [13], включавшем 17 исследований и 955 больных, показано, что терапия триметазидином больных с ХСН различного 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. В другом метаанализе также было показано, что применение триметазидина у пациентов с сердечной недостаточностью уменьшает смертность пациентов от всех причин [14].

Триметазидин способен уменьшать (устранять) ишемию миокарда на ранних этапах ее развития (на уровне метаболических нарушений) и, следовательно, предотвращать возникновение ее более поздних проявлений – ангинозной боли, нарушений ритма сердца, снижения сократительной способности миокарда

Улучшение параметров центральной гемодинамики и достоверная регрессия размеров ЛЖ на фоне приема триметазидина отмечена и в других исследованиях [15–17], при этом позитивно изменялись показатели систолической и диастолической функции, что благоприятно влияло на ремоделирование ЛЖ.

В исследовании ПРИМА [18] в группе больных, получавших триметазидин МВ, существенно уменьшилось общее число больных с наличием клинических проявлений ХСН, снизилась тяжесть течения ХСН. По сравнению с контрольной группой произошла статистически достоверная редукция таких симптомов ХСН, как повышенная утомляемость, одышка и наличие отеков нижних конечностей.

В исследовании ПРЕАМУЛА 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. Отмечено заметное уменьшение тяжести клинических проявлений ХСН (отеки, одышка) и увеличение толерантности к физической нагрузке при комбинированной терапии стандартными препаратами и триметазидином [19].

В проспективном рандомизированном исследовании, в котором приняли участие 120 пациентов со стабильной стенокардией ФК II и ХСН (II–III ФК NYHA), перенесших ОИМ, показано, что добавление триметазидина 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 ИМ, острый инсульт, потребность в реваскуляризации, число госпитализаций по причине ХСН или нестабильной стенокардии) по сравнению с группой стандартной терапии [20].

В 2013 г. были опубликованы результаты международного многоцентрового исследования [21], которые продемонстрировали, что длительное применение триметазидина снижает смертность и улучшает долгосрочную выживаемость у больных с ХСН.

Результаты экспериментальных и клинических исследований наглядно продемонстрировали, что триметазидин обладает целым рядом защитных эффектов при стенокардии: 1) частично тормозит бета-окисление жирных кислот, 2) ускоряет окисление глюкозы в митохондриях, 3) оптимизирует расход кислорода, 4) восстанавливает сопряжение между гликолизом и окислением глюкозы, 5) нейтрализует внутриклеточный ацидоз, 6) восстанавливает ионный гомеостаз, 7) вызывает синтез мембранных фосфолипидов и улучшает барьерные свойства сарколеммы, 8) увеличивает сократимость миокарда.

Таким образом, триметазидин способен уменьшать (устранять) ишемию миокарда на ранних этапах ее развития (на уровне метаболических нарушений) и, следовательно, предотвращать возникновение ее более поздних проявлений – ангинозной боли, нарушений ритма сердца, снижения сократительной способности миокарда [22].

Ишемия миокарда может быть вызвана различными патологическими процессами и быть следствием ряда механизмов, в т. ч. атеросклеротической окклюзии коронарной артерии, вазомоторной коронарной дисфункции, эндотелиальной дисфункции и т. д. Независимо от причин, вызвавших ишемию, на уровне кардиомиоцита возникает дефицит АТФ, что и является причиной симптомов ИБС. Применение триметазидина позволяет сделать акцент при выборе терапевтической стратегии непосредственно на кардиомиоците, что максимально позволяет защитить миокард от ишемического повреждения вне зависимости от причины развития ишемии.

Применению триметазидина при ИБС посвящено более 30 ключевых клинических исследований с участием более 8 тыс. пациентов, несколько метаанализов, ряд региональных исследовательских программ.

Применение триметазидина позволяет сделать акцент при выборе терапевтической стратегии непосредственно на кардиомиоците, что максимально позволяет защитить миокард от ишемического повреждения вне зависимости от причины развития ишемии

В ряде исследований была показана эффективность триметазидина в режиме монотерапии у больных ИБС. На фоне монотерапии триметазидином у больных с ИБС достоверно увеличивается толерантность к физической нагрузке и повышается порог ишемии по данным нагрузочных тестов [23]. При стабильной стенокардии прием триметазидина достоверно увеличивает объем выполняемой работы и уменьшает количество ангинозных приступов в неделю, без каких-либо изменений параметров гемодинамики или развития выраженных побочных эффектов [24]. В исследовании TEMS [25] триметазидин и пропранолол были одинаково эффективны по влиянию на клинические показатели ИБС и толерантность к физической нагрузке [24], а в другом исследовании триметазидин не уступал в режиме монотерапии нифедипину, не оказывая влияния на ЧСС и артериальное давление [26].

В российском исследовании ПРИМА [18] отмечена эффективность и безопасность применения триметазидина МВ в сочетании с общепринятой стандартной терапией пациентов со стабильной стенокардией II–III ФК, перенесших инфаркт миокарда (ИМ). В исследовании METRO было показано, что наличие в терапии триметазидина достоверно снижает риск смерти в последующие полгода после инфаркта [27].

Наблюдение в течение года за 13 733 пациентами с ОИМ [28], зарегистрированными в корейском регистре, продемонстрировало, что добавление триметазидина 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.

Триметазидин хорошо сочетается со стандартными препаратами, используемыми в лечении пациентов с ИБС, потенцируя их действие и повышая эффективность терапии [29, 30].

В российском исследовании ТАСТ [31] добавление к антиангинальной терапии триметазидина МВ после 12 недель терапии привело к снижению количества приступов стенокардии, количества потребляемых короткодействующих нитратов, возрастанию продолжительности нагрузочной пробы: удлинению времени до появления депрессии сегмента ST на 1 мм и до появления приступа стенокардии, без влияния на параметры гемодинамики. Схожие результаты получены и в исследовании TRIMPOL-II [32], в котором присоединение триметазидина МВ к лечению метопрололом у пациентов со стенокардией через 12 недель также привело к статистически достоверному увеличению продолжительности пробы с физической нагрузкой.

В российском исследовании ТРИУМФ [33], включавшем пациентов со стабильной стенокардией, недостаточно контролируемой антиангинальными препаратами гемодинамического действия, добавление триметазидина МВ (70 мг/сут) к стандартной комбинированной антиангинальной терапии (в течение 3 месяцев) привело к снижению количества приступов стенокардии и потребления короткодействующих нитратов в неделю (более чем в 3 раза) и достоверному улучшению оценки качества жизни.

В другом российском исследовании – ПАРАЛЛЕЛЬ [34] в параллельных группах сопоставляли клиническую эффективность и влияние на качество жизни у пациентов со стабильной стенокардией при добавлении к базовой, недостаточно эффективной терапии бета-адреноблокатора (БАБ), изосорбида динитрата или триметазидина МВ. К 12-й неделе терапии добавление триметазидина МВ достоверно превосходило эффект изосорбида динитрата в снижении частоты приступов стенокардии и потребности в нитроглицерине, что позволяет рассматривать триметазидин препаратом выбора для усиления антиангинальной терапии у пациентов с ИБС, получающих БАБ. В достоверно большей степени триметазидин МВ улучшал и качество жизни пациентов при оценке по специализированному вопросу SAQ [34].

Присоединение триметазидина МВ к комплексной терапии ИБС при неэффективности лечения нитратами (изосорбида динитрат), блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК: дилтиазем, нифедипин) или БАБ (пиндолол, окспренолол, пропранолол) приводило к положительному антиангинальному эффекту: снижению частоты приступов стенокардии и потребления нитроглицерина для сублингвального приема [35–37].

Триметазидин – первый препарат из группы миокардиальных цитопротекторов, рекомендованный экспертами Европейского общества кардиологов, Американской ассоциации кардиологов, а также экспертами Российского кардиологического общества в качестве антиангинального средства для лечения больных со стабильной стенокардией

Данные других исследований [5, 38, 39], наряду с представленными выше [31–37], наглядно демонстрируют, что триметазидин МВ может быть назначен на любом этапе терапии ИБС и стабильной стенокардии для усиления антиангинальной эффективности традиционных препаратов.

Метаанализ 23 крупных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований (1 378 пациентов со стабильной стенокардией напряжения) [40], в которых сравнивалась эффективность триметазидина с другими антиангинальными препаратами или плацебо, продемонстрировал [40–42], что триметазидин эффективен в сравнении с плацебо по влиянию на клиническое состояние (количество приступов стенокардии в неделю и количество потребляемых таблеток 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 сочетании 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 [41, 42].

В метаанализе 13 рандомизированных контролируемых исследований [43], опубликованных на английском и китайском языках, из компьютерных баз данных (EMBASE, PubMed, и CNKI) подтверждается эффективность триметазидина в лечении стабильной стенокардии по сравнению с обычными антиангинальными средствами независимо от продолжительности лечения.

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 больные СД поглощают меньше глюкозы и лактата [44], что позволяет рассматривать триметазидин в качестве перспективного препарата для лечения больных с ИБС в сочетании с СД [45].

На фоне приема триметазидина в течение 4 недель в исследовании TRIMPOL-I [46] было отмечено достоверное улучшение клинических показателей (снижение частоты приступов стенокардии и потребность в нитроглицерине) и увеличение продолжительности пробы с физической нагрузкой в сравнении с исходными данными. Эффективность триметазидина в комплексной терапии больных ИБС и СД продемонстрирована и в других исследованиях [34, 45, 47–52], при этом отмечена хорошая переносимость препарата. Эти данные подтверждают, что у пациентов с ИБС в сочетании с СД триметазидин может быть эффективным и безопасным дополнением к препаратам с гемодинамическим механизмом действия [53].

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 [54]. В российском исследовании TRIMEP [55], включавшем пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК старше 65 лет, из которых 20% были старше 70 лет, отмечена не только эффективность комбинации триметазидина с традиционной антиангинальной терапией, но и повышение качества жизни пациентов на фоне лечения триметазидином [55]. В исследовании TRIMPOL-I у пациентов старше 65 лет прием триметазидина в течение 4 недель достоверно улучшал клинические показатели и параметры нагрузочных тестов. Нежелательные реакции при назначении триметазидина возникают очень редко и всегда слабо выражены, что позволяет применять триметазидин у пациентов пожилого возраста [46, 56].

В российских рекомендациях отмечено, что триметазидин МВ может быть назначен на любом этапе терапии стабильной стенокардии для усиления антиангинальной эффективности БАБ, БМКК и нитратов, а также в качестве альтернативы при их непереносимости или противопоказаниях к применению

Триметазидин – первый препарат из группы миокардиальных цитопротекторов, рекомендованный экспертами Европейского общества кардиологов, Американской ассоциации кардиологов, а также экспертами Российского кардиологического общества в качестве антиангинального средства для лечения больных со стабильной стенокардией. В российских рекомендациях [57] отмечено, что триметазидин МВ может быть назначен на любом этапе терапии стабильной стенокардии для усиления антиангинальной эффективности БАБ, БМКК и нитратов, а также в качестве альтернативы при их непереносимости или противопоказаниях к применению.

Триметазидин в 2007 г. был включен в европейские рекомендации по вторичной профилактике у пациентов, перенесших ОКС без подъема сегмента ST. В американ-

ских рекомендациях по стабильной ИБС (АНА/АСС_2012) отмечается [58], что триметазидин увеличивает коронарный резерв, увеличивает время до развития ишемии при физической нагрузке, снижает число приступов стенокардии и потребление нитроглицерина короткого действия в неделю, имеются данные по благоприятному влиянию на сердечно-сосудистые конечные точки, смертность и качество жизни.

В сентябре 2013 г. опубликованы обновленные методические рекомендации [59] Европейского общества кардиологов (ESC) по лечению стабильной ишемической (коронарной) болезни сердца (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 ее плохой переносимости [59].

Защита миокарда во время высотехнологичных методов лечения ИБС (стентирование, аортокоронарное шунтирование, ангиопластика) – крайне важная задача, решение которой будет способствовать более благоприятному прогнозу у больных с ИБС. Назначение перед процедурой реваскуляризации миокарда препаратов цитопротективного действия играет важную роль в предотвращении повреждения миокарда вследствие ишемии и реперфузии.

Триметазидин MB достоверно улучшает клинические показатели и показатели пробы с физической нагрузкой у больных со стенокардией, перенесших реваскуляризацию. Результаты проведенных рандомизированных клинических исследований подтверждают выраженный антиишемический эффект триметазида MB во время проведения первичной коронарной ангиопластики [60].

Одноразовый пероральный прием перед процедурой чрескожной васкуляризации (ЧКВ) триметазида MB в дозе 70 мг значительно реже индуцирует возможное повреждение (или инфаркт) миокарда [61]. При хирургическом лечении ИБС триметазидин MB предотвращал поражение миокарда во время ишемии и реперфузии [62], а в пред- и послеоперационных периодах при приеме препарата отмечали улучшение общей и локальной сократимости ЛЖ [63]. Триметазидин в сочетании с обычными дозами аторвастатина за 3 дня до ЧКВ эффективно защищает пациентов в послеоперационном периоде от повреждения миокарда [64]. Применение триметазида в течение 1 месяца после имплантации стентов с лекарственным покрытием (DES) эффективно снижает в течение однолетнего наблюдения за пациентами частоту рестеноза стента и неблагоприятных сердечных и цереброваскулярных событий [65]. Наблюдение за пациентами спустя 2 года после DES- имплантации свидетельствует, что использование триметазида снижает частоту и тяжесть приступов стенокардии, улучшает функцию ЛЖ у пожилых пациентов с ИБС и СД [66].

По мнению экспертов [6], использование триметазида до оперативных вмешательств на коронарных артериях

(аортокоронарное шунтирование, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика) позволяет уменьшить выраженность повреждения миокарда во время проведения оперативного вмешательства [60, 66–69]. Длительное лечение триметазидином после оперативных вмешательств снижает вероятность возобновления приступов стенокардии и частоту госпитализаций по поводу ОКС, уменьшает выраженность ишемии, улучшает переносимость физических нагрузок и качество жизни [66].

На сегодняшний день обсуждаются плейотропные эффекты триметазида – антиатеросклеротический, противовоспалительный и стресс-лимитирующий, что потенциально может расширить показания к назначению препарата

В метаанализе [69], в который вошло 9 исследований, изучавших эффекты триметазида у пациентов, перенесших оперативные вмешательства на коронарных артериях, было отмечено, что дополнительное использование триметазида значительно улучшает показатели ФВ ЛЖ и снижает уровень сердечного тропонина I.

В эксперименте у крыс внутривенное введение триметазида приводило к существенному уменьшению зоны инфаркта, апоптоза кардиомиоцитов и показателей окислительного стресса [70]. В другом исследовании также отмечены возможности триметазида в регуляции апоптоза кардиомиоцитов при повреждении миокарда, вызванном ишемией и гипоксией [71]. Еще в одном экспериментальном исследовании было показано, что кардиопротекторное действие триметазида опосредовано блокадой митохондриального пути апоптоза [72]. Применение триметазида MB на фоне стандартной терапии ОКС позволяет улучшить результаты лечения в отношении 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 [73]. Снижение уровня эндотелина 1 свидетельствует об эндотелий-протективном свойстве триметазида [74].

Снижение концентрации С-реактивного белка и увеличение интерлейкина-6 (IL-6) после трехмесячного приема триметазида позволяет предполагать наличие у препарата противовоспалительного эффекта [75]. Применение триметазида при экспериментальном сепсисе [76] у крыс позволило существенно снизить уровни провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF- α (фактора некроза опухоли- α).

На сегодняшний день обсуждаются плейотропные эффекты триметазида – антиатеросклеротический, противовоспалительный и стресс-лимитирующий, что потенциально может расширить показания к назначению препарата [77].

Ряд экспериментальных и клинических исследований позволяют предполагать наличие у триметазидина нефропротективного эффекта [78–82]. Например, при назначении триметазидина 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 [79]. В другом исследовании применение триметазидина 70 мг в течение 3 дней перед плановой ЧКВ у пациентов с СД и почечной дисфункцией снижало риск развития контраст-индуцированной нефропатии и повреждения миокарда по уровню сердечного тропонина I [80]. При использовании триметазидина отмечено улучшение функции почек у пациентов с шоком [81]. Данные, полученные при метаанализе рандомизированных контролируемых исследований [82], позволяют авторам рассматривать триметазидин в качестве препарата для профилактики контраст-индуцированной нефропатии.

Еще в одном экспериментальном исследовании был продемонстрирован нейропротективный эффект триметазидина, что, по мнению исследователей, обусловлено его антиоксидантной активностью и открывает определенные перспективы применения препарата при болезни Альцгеймера [83].

Наиболее обсуждаемым вопросом в рамках рациональной фармакотерапии в последние десятилетия является выбор между оригинальным препаратом и дженериком, содержащими в своей основе одно и то же действующее вещество [84–86]. Сегодня собственные торговые наименования имеют не только оригинальные препараты, но и дженерики (брендированные дженерики). Собственное название препарата – это один из способов для добросовестных производителей донести информацию о его эффективности, безопасности и качестве до врача, провизора, пациента. Недобросовестные производители не желают слышать о безопасности, эффективности и качестве продукции, поэтому активно лоббируют запрет на использование торговых названий лекарственных средств [87]. Целью дженериков является не замена или вытеснение оригинальных препаратов с фармацевтического рынка, а повышение доступности лекарственного обеспечения для всех слоев населения. Сегодня в большинстве развитых стран дженерические лекарства превратились из «золушки» фармацевтического рынка в его важнейшую составляющую [84, 86].

Защита миокарда во время высокотехнологичных методов лечения ИБС (стентирование, аортокоронарное шунтирование, ангиопластика) – крайне важная задача, решение которой будет способствовать более благоприятному прогнозу у больных с ИБС

Одним из первых российских дженериков триметазидина является препарат Депренорм® МВ компании «ЗАО «Канонфарма продакшн» [88]. Опыт применения пре-

парата Депренорм® МВ свидетельствует об эффективности и безопасности применения препарата при лечении больных со стабильной стенокардией. На фоне приема Депренорма МВ в составе комплексной терапии отмечается уменьшение количества приступов стенокардии, значительное снижение числа таблеток изосорбида динитрата, потребовавшихся для купирования приступов стенокардии, а также уменьшение ФК стенокардии [89, 90].

С фармакологической точки зрения однократное применение препарата Депренорм® МВ 70 мг, содержащего стандартную суточную дозу триметазидина, имеет более выраженный клинический эффект по сравнению с приемом триметазидина 35 мг 2 р/сут и позволяет достигать высокой комплаентности у больных ИБС

Депренорм® МВ соответствует всем требованиям, предъявляемым к качественным дженерикам [91, 92]. В двух независимых исследованиях показана фармакокинетическая эквивалентность Депренорма® оригинальному препарату триметазидина [93, 94].

Результаты многоцентрового рандомизированного сравнительного исследования «Кардиоканон» по сравнительной оценке эффективности и переносимости двух вариантов комплексной 12-недельной терапии у больных ИБС со стенокардией напряжения II–III ФК, основанной на применении оригинальных препаратов различных фармацевтических компаний и дженериков российской компании «ЗАО «Канонфарма продакшн», показали, что Депренорм® МВ продемонстрировал свою клиническую (терапевтическую) эквивалентность оригинальному препарату [95]. Полученные данные о клинической эквивалентности оригинального и дженерического триметазидина (помимо имеющихся данных о биоэквивалентности препаратов) позволяют рассчитывать на равнозначный клинический эффект при проведении вторичной профилактики ССЗ и их осложнений у больных ИБС.

Комплаентность больных терапии обратно пропорциональна стоимости лечения [96], т. е. чем доступнее терапия, тем выше приверженность пациента лечению [97, 98]. Проведенный в исследовании «Кардиоканон» фармакоэкономический анализ свидетельствует, что применение Депренорма МВ значительно снижает затраты на лечение пациентов и позволяет дополнительно эффективно пролечить почти в 2 раза больше пациентов [95].

Депренорм® МВ выпускается в 2 формах выпуска: таблетки 35 мг (рекомендуется прием 1 табл. 2 р/сут) и таблетки 70 мг для однократного приема в сутки. Появление в 2013 г. новой формы выпуска препарата Депренорм® МВ 70 мг позволяет необходимую суточную дозу, которая введена во все стандарты терапии ИБС, применять однократно в сутки. В производстве препарата Депренорм® МВ 70 мг используется оригинальная матрица модифицированного высвобождения, которая получила Евразийский патент №009810, изготовленная из

оптимально подобранных количеств гидрофобных и гидрофильных производных эфиров целлюлозы и производного поливинилпирролидона (коповидона), что позволяет обеспечить пролонгированное высвобождение препарата и стабильно поддерживать эффективную концентрацию в плазме крови в течение суток, а также не превышать рекомендованную суточную дозу – 70 мг. Известно также, что использование коповидонов значительно улучшает биодоступность препарата [99, 100].

С помощью метода математического моделирования [101] показано, что прием препарата Депренорм® МВ 70 мг однократно в сутки сокращает кратность снижения концентрации в плазме крови до 1 р/сут вместо 2 р/сут (каждые 12 ч) в случае с препаратом сравнения (таблетки триметазида по 35 мг 2 р/сут с модифицированным высвобождением активного вещества). С фармакологической точки зрения однократное применение препарата Депренорм® МВ 70 мг, содержащего стандартную суточную дозу триметазида, имеет более выраженный клинический эффект по сравнению с приемом триметазида 35 мг 2 р/сут и позволяет достигать высокой комплаентности у больных ИБС [101].

В нашем пилотном исследовании приняли участие 16 пациентов с ИБС – стабильной стенокардией напряжения ФК I-II (15 мужчин и 1 женщина, средний возраст $49,4 \pm 2,3$ года), у которых в дополнение к стандартной терапии [59, 102] был назначен Депренорм® МВ 70 мг 1 р/сут. На фоне приема Депренорм® МВ 70 мг у пациентов нами отмечено снижение количества приступов стенокардии (в течение недели): на 14,7% спустя 2 недели приема препарата, 27,8% – через 4 недели приема, 33,6% – через 6 недель и 44,1% через 8 недель.

Клиническая эффективность препарата Депренорм® МВ 70 мг продемонстрирована в сравнительном исследовании у больных с ИБС и стабильной стенокардией, в котором 85 пациентов были рандомизированы в группы приема триметазида 70 мг однократно в сутки (Депренорм® МВ

70 мг) и плацебо в дополнение к стандартной терапии [100]. Исходно через 1 и 6 мес. у пациентов определялась тяжесть ИБС с оценкой суточной частоты ангинозных приступов, числа потребляемых в неделю таблеток нитроглицерина, физическая активность методом парных велоэргометрий с расчетом пороговой мощности (ПМ) и объема выполненной работы. Дополнительно в группах была проведена оценка показателей антиоксидательной системы организма: концентрация основного липидного эндогенного антиоксиданта α -токоферола и внеклеточного антиоксидантного фермента – церулоплазмина. В группе с применением в лечении препарата Депренорм® МВ 70 мг 1 р/сут, в отличие от группы без триметазида, увеличилась толерантность к нагрузке и сократилось количество потребляемых больными таблеток нитроглицерина в неделю: к 1-му мес. на 51%, к 6-му – на 80%. Кроме этого, в группе препарата Депренорм® МВ 70 мг отмечалось статистически значимое повышение ПМ: через 1 мес. – на 41,3%, через 6 мес. – на 63,4% ($p < 0,05$) по сравнению с исходным уровнем. Применение препарата Депренорм® МВ 70 мг оказало также положительное влияние на показатели перекисного окисления липидов, что свидетельствует об уменьшении выраженности окислительного стресса у больных ИБС. Прием плацебо не оказывал влияния на величину исследуемых показателей. По мнению авторов исследования, полученные результаты свидетельствуют о сокращении глубины и продолжительности ишемии на фоне приема препарата Депренорм® МВ 70 мг (1 табл. 1 р/сут) у больных стабильной стенокардией [100].

Приведенные результаты многочисленных зарубежных и российских исследований свидетельствуют о том, что назначение триметазида МВ, в т. ч. российского инновационного препарата Депренорм® МВ 70 мг для однократного приема в сутки, в комплексной терапии пациентов с ИБС и сопутствующей ХСН является реальной возможностью повышения эффективности лечения таких пациентов.

Депренорм® МВ

100%
СУТОЧНАЯ НОРМА



Добавьте
энергию
сердцу!



Депренорм® МВ 70 мг



Применяется
один раз в сутки¹



Снижает риск приступов²
стенокардии в 2 раза



Улучшает
энергопродуктивность¹
при недостатке O₂



Рег. Уд. ЛП-002091

¹ Инструкция к применению препарата Депренорм МВ 70
² Ж.М. Сизова, С.К. Владиров: Медицинский совет №13 2016

Материал предназначен
для медицинских и
фармацевтических
работников.

КАНОНФАРМА
ПРОДАКШН
www.canonpharma.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Журнал Сердечная Недостаточность*, 2013, 7(81): 379-472.
2. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). *Журнал Сердечная Недостаточность*, 2010, 11(57): 1-62.
3. Демографический ежегодник России. 2013. URL: http://www.gks.ru/bgd/regl/B13_16/Main.htm
4. 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.
5. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Оганов Р.Г., от имени исследователей – Рудоманов О.Г., Путылина А.С. Клиническая характеристика и общие подходы к лечению пациентов со стабильной стенокардией в реальной клинической практике. Российское исследование «ПЕРСПЕКТИВА» (ч. I). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2010, 6: 47-56.
6. Аронов Д.М., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. и др. Согласованное мнение экспертов о целесообразности использования миокардиального цитопротектора триметазидина (Предуктала МВ) в комплексной терапии больных с хроническими формами ишемической болезни сердца. *Кардиосоматика*, 2012, 2: 58-60.
7. Трухан Д.И. Миокардиальный цитопротектор триметазидин МВ как важный компонент комплексной терапии ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности. *Consilium Medicum*, 2014, 10: 86-92.
8. Трухан Д.И. Терапевтические возможности миокардиального цитопротектора триметазидина МВ в лечении ишемической болезни сердца. *Кардиосоматика*, 2014, 3-4: 41-47.
9. 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.
10. Kuzmicic J, Parra V, Verdejo HE et al. Trimetazidine prevents palmitate-induced mitochondrial fission and dysfunction in cultured cardiomyocytes. *Biochem Pharmacol*, 2014 Oct 1, 91(3): 323-36.
11. Loiacono F, Alberti L, Lauretta L et al. Metabolic therapy for heart failure. *Recenti Prog Med*, 2014 Jul-Aug, 105(7-8): 288-94.
12. Belardinelli R, Laccaprice F, Fascenda E, Volpe L. Clinical benefits a metabolic approach in the cardiac rehabilitation of patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 2006, 98(suppl.): 25-33.
13. Gao D, Ning N, Niu X et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomized controlled trials in heart failure. *Heart*, 2011, 97: 278-86.
14. Grajek S, Michalak M. The effect of trimetazidine added to pharmacological treatment on all-cause mortality in patients with systolic heart failure. *Cardiology*, 2015, 131(1): 22-9.
15. Терещенко С.Н., Акимова О.С., Демидова И.В. и др. Цитопротектор триметазидин в комплексной терапии тяжелой постинфарктной хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*, 1999, 9: 48-52.
16. Маколкин В.И. Ишемическая дисфункция миокарда и пути ее коррекции. Форум. *Ишемическая болезнь сердца*, 2000, 2: 2-4.
17. Di Napoli P, Taccardi AA, Barsotti A. Long-term cardioprotective effect of trimetazidine and potential effect on the inflammatory process in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart*, 2005, 91: 161-5.
18. Васюк Ю.А., Школьник Е.Л., Куликов К.Г. 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.
19. Мареев В.Ю. Предуктал МВ в амбулаторном лечении больных с сердечной недостаточностью ишемической этиологии: исследование ПРЕАМБУЛА. Электронный ресурс. URL: <http://www.healthconomics.m/index.php>.
20. Lopatin YM et al. ESC Congress. Munich 27 Aug 2012. Abstract 2052.
21. Fraggaso 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 Mar 10, 163(3): 320-5.
22. 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*. 2005, 5(4): 271-8.
23. 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.
24. Passeron J. Clinical efficacy of trimetazidine in stable angina pectoris. *Presse Med*, 1986, 15: 1775-8.
25. Detry JM, Seller 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.
26. 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.
27. 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.
28. Kim JS, Kim CH, Chun KJ et al. Effects of trimetazidine in patients with acute myocardial infarction: data from the Korean Acute Myocardial Infarction Registry. *Clin Res Cardiol*, 2013 Dec, 102(12): 915-22.
29. Трухан Д.И., Викторова И.А. Внутренние болезни: Кардиология. Ревматология. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2013. 376 с.
30. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Роль врача первого контакта в профилактике, диагностике и лечении ишемической болезни сердца. *Справочник поликлинического врача*, 2013, 12: 8-12.
31. Chazov EI, Lepakchin VK, Zharova EA et al. Trimetazidine in Angina Combination Therapy – the TACT study: trimetazidine versus conventional treatment in patients with stable angina pectoris in a randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Am J Ther*, 2005, 12(1): 35-42.
32. 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). TRIMPOL study in Poland. *Eur Heart J*, 2001, 22(24): 2267-74.
33. Маколкин В.И., Осадчий К.К. Эффективность и переносимость триметазидина при лечении стабильной стенокардии напряжения в течение 8 недель (российское исследование ТРИУМФ). *Кардиология*, 2003, 6: 18-22.
34. Оганов Р.Г., Глезер М.Г., Деев А.Д. (От имени исследователей). Результаты Российского исследования «ПАРАЛЛЕЛЬ»: Программа выявления пациентов с неэффективной терапией бета-блокаторами и сравнительной оценки эффективности добавления к терапии Предуктала МВ или изосорбида динитрата при стабильной стенокардии. *Кардиология*, 2007, 3: 4-13.
35. 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.
36. McClellan KJ, Plosker GL. Trimetazidine. A review of its use in stable angina pectoris and other coronary conditions. *Drug*, 1999, 58(1): 143-57.
37. Алмазов В.А., Шляхто Е.В., Нифонтов Е.М. и др. Антиишемическая эффективность триметазидина у больных со стабильной стенокардией. *Кардиология*, 2000, 6: 40-2.
38. Nesukay E. Assessment of the most effective combination of antianginal medications in the treatment of patients with stable angina pectoris. WCC-12-ABS-1257.
39. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Оганов Р.Г. и др. Новые возможности триметазидина МВ в лечении ишемической болезни сердца в условиях реальной клинической практики. Результаты Российского многоцентрового рандомизированного исследования «ПЕРСПЕКТИВА» (ч. II). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2011, 10(6): 70-80.
40. Marzilli M. Cardioprotective effects of trimetazidine: a review. *Curr Med Res Opin*, 2003, 19(7): 661-72.
41. 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 Apr, 14(2): 171-9.
42. Stanley WC, Marzilli M. Metabolic therapy in the treatment of ischaemic heart disease: the pharmacology of trimetazidine. *Fundam Clin Pharmacol*, 2003 Apr, 17(2): 133-45.
43. 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 Oct 24, 177(3): 780-5.
44. Задюченко В.С., Шехян Г.Г., Ялымов А.А. и др. Доказанная эффективность и дополнительные благоприятные возможности триметазидина в терапии пациентов с ишемической болезнью сердца. *Справочник поликлинического врача*, 2013, 2: 29-35.
45. Fi Z, Kovács S, Szentes V. Role of trimetazidine in the treatment of diabetic microangiopathy in ischaemic heart disease. *Orv Hetil*, 2015 May 10, 156(19): 765-8.
46. Szwed H, Sadowski Z, Pachocki R et al. The antiischemic effects and tolerability of trimetazidine in coronary diabetic patients. A substudy from TRIMPOL-1. *Cardiovasc Drugs Ther*, 1999, 13(3): 217-22.
47. Федоткина Ю.А., Панченко Е.П. и др. Антиишемическая эффективность триметазидина у больных ишемической болезнью сердца и нарушениями углеводного обмена. *Кардиология*, 2002, 2: 28-33.
48. Stanley WC. Rationale for a metabolic approach in diabetic coronary patients. *Coron Artery Dis*, 2005, 16(suppl. 1): 11-5.
49. Monti LD, Setola E, Fraggaso 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 Jan, 290(1): 54-9.
50. Петрий В.В., Микова Н.В., Маколкин В.И. 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.
51. Stadnik M, Handzlik-Orlik G, Sarnecki 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.
52. 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 Apr, 34(4): 251-8.
 53. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Клиника, диагностика и лечение основных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Новокузнецк: ООО «Полиграфист». 2014. 235 с.
 54. Харьков Е.И., Давыдов Е.Л., Гринштейн Ю.И., Кусаев В.В. Особенности фармакотерапии в пожилом и старческом возрасте (Сообщение I). *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*, 2010, 5: 131-4.
 55. Сыркин А.Л., Лепехин В.К., 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.
 56. Туревич М.А. Медикаментозное лечение пожилого пациента, перенесшего инфаркт миокарда. *Consilium Medicum*, 2003, 12. URL: <http://old.comed.ru/magazines/cm/medicum/article/14302>.
 57. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 4*, 2008, 7(6): 33 с.
 58. 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 Dec 18, 126(25): 354-471.
 59. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J*, 2013 Oct, 34(38): 2949-3003.
 60. Steg PG, Grollier G, Gally 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.
 61. 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.
 62. Fabiani JN, Ponzio O, Emerit I et al. Cardioprotective effects of trimetazidine during coronary artery graft surgery. *J Cardiovasc Surg*, 1992, 33: 486-91.
 63. Гордеев И.Г., Люсов В.А., Ильина Е.Е. и др. Нарушения сократимости миокарда левого желудочка у больных после коронарного шунтирования и методы ее коррекции. *Кардиология*, 2007, 2: 22-4.
 64. Lin X, Ma A, Zhang W et al. Cardioprotective effects of atorvastatin plus trimetazidine in percutaneous coronary intervention. *Pak J Med Sci*, 2013 Apr, 29(2): 545-8.
 65. 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 Jul 1, 174(3): 634-9.
 66. Лопатин Ю.М., Дронова Е.Н. 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.
 67. 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.
 68. Turer 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.
 69. Zhang Y, Ma XJ, Shi DZ. Effect of Trimetazidine in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-Analysis. *PLoS One*, 2015 Sep 14, 10(9): e0137775.
 70. Sentürk T, Cavun S, Avcı 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 Dec, 237(2): 760-6.
 71. Yang Q, Yang K, Li AY. Trimetazidine protects against hypoxia-reperfusion-induced cardiomyocyte apoptosis by increasing microRNA-21 expression. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015 Apr 1, 8(4): 3735-41.
 72. Liu YC, Li L, Su Q et al. Trimetazidine pretreatment inhibits myocardial apoptosis and improves cardiac function in a Swine model of coronary microembolization. *Cardiology*, 2015, 130(2): 130-6.
 73. Давыдов С.И., Титова В.В., Гордеева М.А. и др. Роль триметазидина МВ в оптимизации терапии острого коронарного синдрома с позиции влияния на дисфункцию эндотелия и системное воспаление. *Российский кардиологический журнал*, 2013, 6: 54-61.
 74. Аронов Д.М. Значение триметазидина при реабилитации кардиологических больных. *Consilium medicum*, 2008, 5: 105-9.
 75. Szkodzincki J, Danikiewicz A, Hudzik B et al. Effect of trimetazidine on serum interleukin-6 and C-reactive protein concentrations in patients with stable coronary artery disease. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2015 Jan-Mar, 29(1): 63-72.
 76. Tanoglu A, Yamanel L, Inal V et al. Appreciation of trimetazidine treatment in experimental sepsis rat model. *Bratislav Lek Listy*, 2015, 116(2): 124-7.
 77. Ромашенко О.В., Ключкова Г.Н., Муханова Е.И., Гайворонская И.В. Плейотропные эффекты триметазидина. *Российский кардиологический журнал*, 2013, 4: 83-7.
 78. Mahfoudh-Boussaid A, Hadj Aayed Tka 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 Oct, 36(9): 1436-42.
 79. Onbasili AO, Yenicirigli Y, Agaoglu P et al. Trimetazidine in the prevention of contrast-induced nephropathy after coronary procedures. *Heart*, 2007, 93: 696-702.
 80. Shehata 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 May 16. pii: S0002-9149(14).
 81. 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 Apr, 26(4): 219-22.
 82. Liu W, Ming Q, Shen J et al. Trimetazidine Prevention of Contrast-Induced Nephropathy in Coronary Angiography. *Am J Med Sci*, 2015 Nov, 350(5): 398-402.
 83. Hassanzadeh G, Hosseini A, Pasbakhsh P et al. Trimetazidine prevents oxidative changes induced in a rat model of sporadic type of Alzheimer's disease. *Acta Med Iran*, 2015, 53(1): 17-24.
 84. Трухан Д.И. Оригиналы и генерики: перезагрузка в свете экономического кризиса. *Справочник поликлинического врача*, 2012, 4: 32-6.
 85. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Рациональная фармакотерапия и лекарственная безопасность в кардиологии. *Справочник поликлинического врача*, 2013, 5: 21-6.
 86. Трухан Д.И. Выбор лекарственного препарата с позиций рациональной фармакотерапии. *Consilium Medicum*, 2013, 11: 45-9.
 87. Трухан Д.И., Трухан В.Д. Мировой фармацевтический рынок: сохранение парадигмы классического маркетинга. *Омский научный вестник*, 2010, 1: 16-21.
 88. Дрейд Д. Депренорм МВ – новый кардиоцитопротектор для лечения ИБС. *Новая аптека*, 2007, 12: 44-5.
 89. Шостак Н.А., Смоленская О.Г., Панов А.В. и др. Оптимизация лечения ишемической болезни сердца с помощью цитопротекторов (опыт использования триметазидина мв на основании многоцентрового исследования). *Клиницист*, 2007, 6: 51-6.
 90. Шостак Н.А., Смоленская О.Г., Панов А.В. и др. Возможности терапевтической кардиоцитопroteкции в комплексной терапии ИБС. *Российский кардиологический журнал*, 2009, 6: 25-8.
 91. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в кардиологии сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности. *Справочник поликлинического врача*, 2015, 1: 26-31.
 92. Трухан Д.И., Поздняков Ю.М. Выбор диуретика для лечения артериальной гипертензии с позиций рациональной фармакотерапии. *Справочник поликлинического врача*, 2015, 10: 4-9.
 93. Мирошинченко И.И., Птицина С.Н., Бобров В.И. и др. Фармакокинетический анализ нового кардиотропного препарата протекор и восстановленных отечественных ангиангальных препаратов депренорм и депренорм МВ. *Психофармакология и биологическая наркологию*, 2007, 5-2(М-Я): 1909-10.
 94. Раменская Г.В., Шлыков В.С., Деханова О.А. Сравнительная оценка высвобождения in vitro таблетированных лекарственных форм триметазидина пролонгированного действия. *Химико-фармацевтический журнал*, 2009, 12: 36-8.
 95. Сизова Ж.М. Взаимозаменяемость миокардиальных цитопротекторов в лечении больных с ишемической болезнью сердца. Трудные вопросы – простые решения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2013, 2: 183-7.
 96. Cohen SM. Concept Analysis of Adherence in the Context of Cardiovascular Risk Reduction. *Nursing Forum*, 2009, 44(1): 25-36.
 97. Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. Соотношение эффективности и безопасности применения статинов с целью первичной и вторичной профилактики: мифы и реальность. *Системные гипертензии*, 2015, 2: 96-102.
 98. Трухан Д.И. Коррекция нарушений липидного обмена у пациентов с метаболическим синдромом: фокус на розувастатин. *Справочник поликлинического врача*, 2015, 11-12: 4-8.
 99. Шилов А.М. Место препаратов с метаболической направленностью в условиях первичного звена здравоохранения при профилактике и лечении ишемических синдромов. *Медицинский Совет*, 2015, 12: 60-5.
 100. Симаков А.А., Панина М.И. новые возможности лечения больных с ишемической болезнью сердца и стабильной стенокардией. *Медицинский Совет*, 2016, 19: 6-11.
 101. Сизова Ж.М., Владимиров С.К. Современные возможности миокардиальной цитопroteкции в лечении больных ишемической болезнью сердца. *Медицинский Совет*, 2016, 13: 38-43.
 102. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Болезни сердечно-сосудистой системы: клиника, диагностика и лечение. СПб: СпецЛит. 2016. 319 с.