

Ж.М. СИЗОВА¹, д.м.н., профессор, С.К. ВЛАДИМИРОВ², к.м.н.

¹ Институт профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России

² Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Минздрава России

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МИОКАРДИАЛЬНОЙ ЦИТОПРОТЕКЦИИ

В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Результаты метаанализа более 20 клинических исследований применения различных доз и схем назначения триметазида у больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) позволили рассматривать суточную дозу триметазида 70 мг как стандартную терапевтическую дозу.

С помощью метода математического моделирования 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.

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.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, стенокардия, прекондиционирование, цитопротекция, триметазидин, оригинальный препарат, дженерик, фармакотерапия.

Z.M. SIZOVA¹, MD, Prof., S.K. VLADIMIROV², PhD in medicine

¹ Professional Education Institute of Sechenov First State Moscow University of the Ministry of Health of Russia

² Central Scientific and Research Institute of Organization and Informatization of Healthcare of the Ministry of Health of Russia

MODERN PECULIARITIES OF MYOCARDIAL CYTOPROTECTION IN THERAPY OF ISHEMIC HEART DISEASE PATIENTS

Results of meta-analysis of more than 20 clinical studies of use of various dosages and schemes of indication of trimetazidine to stable ischemic heart disease patients allowed considering the daily dosage of trimetazidine 70 mg as a standard therapeutic dosage. With the help of the mathematical modeling it was shown that administration of Deprenorm®MV 70 mg once per day reduces the frequency of blood plasma concentration to 1 tpd instead of 2 tpd (every 12 hours) as compared to the reference drug.

From the pharmacological point of view one time administration of Deprenorm®MV 70 mg containing the standard daily dosage of trimetazidine has a more pronounced clinical effect as compared to administration of trimetazidine 35 mg 2 tpd and allows achieving higher compliance in ID patients.

Keyword: ischemic heart disease, chronic cardiac insufficiency, angina pectoris, preconditioning, cytoprotection, trimetazidine, original drug, generic, drug therapy.

Несмотря на успехи в понимании патогенеза и возможности современной фармакотерапии, ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной инвалидизации и смертности больных в экономически развитых странах. В последнее десятилетие достигнут значительный прогресс в лечении больных ИБС благодаря активному использованию современных лекарственных средств (ЛС) и инвазивных методов лечения [1, 2]. Однако уровень ежегодной смертности больных стабильной стенокардией, самой многочисленной группы больных ИБС, по-прежнему остается высоким и составляет 2–3% [3]. Качество жизни таких больных, как правило, снижено: наблюдаются значительные ограничения в повседневной жизни главным образом из-за возникающих приступов стенокардии [4, 5].

В связи с этим важная роль в практическом здравоохранении отводится разработке новых и оптимизации уже имеющихся подходов к лечению ИБС.

К настоящему времени накоплен большой опыт по применению антиангинальных ЛС у больных стабильной стенокардией: нитропрепаратов, блокаторов бета- адре-

норецепторов (БАБ), ингибиторов If-каналов синусового узла и антагонистов кальция (АК), объективно влияющих на качество жизни таких больных [4].

Длительное время для устранения и уменьшения частоты приступов стенокардии традиционно использовались нитраты. Однако нитраты нередко дают побочные эффекты, наиболее частым из которых является появление головной боли. Необходимость длительного приема нитратов в больших дозах зачастую приводит к развитию толерантности в виде ослабления антиангинального и антиишемического действий [5].

Многолетний опыт применения БАБ свидетельствует о том, что эта группа ЛС способна улучшать отдаленный прогноз у больных ИБС, в первую очередь это касается больных ИБС, перенесших острый инфаркт миокарда (ИМ). По данным ряда крупных контролируемых КИ, долгосрочное лечение БАБ способствует улучшению качества жизни и снижению смертности у больных стенокардией напряжения [6].

АК представляют собой большую и весьма неоднородную по химической структуре и фармакологическим свой-

ствам группу ЛС, общим свойством которых является конкурентный антагонизм в отношении потенциал-зависимых кальциевых каналов. Механизм действия АК заключается в том, что они уменьшают потребность миокарда в кислороде за счет снижения уровня артериального давления, частоты сердечных сокращений (ЧСС) и сократительной способности миокарда. Увеличение доставки кислорода к миокарду осуществляется за счет устранения спазма коронарных артерий, улучшения коронарного кровотока и увеличения коллатерального кровообращения [7].

Однако применение ЛС гемодинамического действия (БАБ, АК, нитраты) не всегда эффективно контролирует симптомы стенокардии даже при применении их в комбинации, поскольку механизм их действия ориентирован либо на повышение получения кислорода кардиомиоцитами, либо на снижение потребности миокарда в кислороде, что достигается посредством урежения ЧСС или вазодилатации [4].

ЛС, влияющие на гемодинамические параметры, эффективны, когда речь идет о профилактике приступов стенокардии, но при этом фактически не защищают клетку миокарда от ишемических изменений. Более того, недостаточный антиангинальный/антиишемический эффект, по-видимому, связан с тем, что возможности антиангинальной терапии ограничены пределами функционирования миокарда при ишемии, а также наличием других адаптационных процессов, оказывающих существенное влияние на кардиомиоциты и миокард в целом. Это диктует необходимость дальнейшего поиска и совершенствования медикаментозного воздействия на ишемизированный миокард с учетом формирования новых представлений о патогенезе стабильной ИБС и нарушений, происходящих в метаболизме кардиомиоцитов при гипоксии.

Показано, что ишемические изменения в миокарде на клеточном уровне характеризуются снижением окисления глюкозы и повышением использования свободных жирных кислот (СЖК). Резкий дисбаланс между окислением глюкозы и использованием жирных кислот, а также повышение концентрации СЖК в ишемизированной зоне миокарда являются основными факторами риска реперфузионного повреждения и дисфункции миокарда, развития опасных нарушений ритма сердца [8].

Понимание биохимических процессов, протекающих в ишемизированном миокарде, привело к созданию ЛС, способных воздействовать на определенные звенья патогенеза ишемии. В настоящее время эффективное лечение и профилактика приступов стенокардии невозможны без применения метаболической терапии. Оптимальным механизмом действия метаболической терапии является улучшение эффективности поглощения кислорода миокардом в условиях ишемии [9–11].

В современной кардиологической практике для лечения больных ИБС широко используются ЛС с метаболическим действием: триметазидин, ранолазин, тиотриазолин, L-карнитин, милдронат и др. Наиболее изученными ЛС, блокирующими окисление СЖК, являются р-FOX-ингибиторы (partial fatty and oxidation inhibitors), к кото-

рым относится хорошо зарекомендовавший и широко используемый в повседневной практике врача триметазидин. Высокая эффективность триметазидина в лечении ИБС объясняется его прямым цитопротекторным антиишемическим действием [12].

Механизм действия триметазидина заключается в том, что под его воздействием в условиях ишемии нормализуется энергетический метаболизм клеток путем оптимизации использования кислорода миокардом за счет усиления аэробного гликолиза и уменьшения интенсивности окисления СЖК. Триметазидин предотвращает снижение внутриклеточного содержания аденозинтрифосфата, что способствует сохранению сократительной функции кардиомиоцитов и миокарда в целом. В условиях ишемии и реперфузии под влиянием триметазидина в кардиомиоцитах уменьшается внутриклеточный ацидоз и накопление ионов Na^+ и Ca^{2+} , происходит улучшение процессов окислительного фосфорилирования с уменьшением продукции митохондриями свободных радикалов [12].

Доказанное свойство триметазидина оказывать положительное действие на уменьшение образования свободных радикалов – недоокисленных продуктов обмена, а также регулировать активность ключевого этапа энергетического метаболизма миокарда – бетаокисления СЖК является фактором, объясняющим усиление антиангинальной эффективности нитратов у больных стабильной стенокардией.

Доказанное свойство триметазидина оказывать положительное действие на уменьшение образования свободных радикалов, а также регулировать активность бетаокисления СЖК является фактором, объясняющим усиление антиангинальной эффективности нитратов

Научные достижения последних лет позволили развить новые подходы к лечению пациентов с ИБС, учитывающие знание биологических процессов на молекулярном уровне. P.W. Hochachka еще в 1996 г. предположил, что жизнеспособность миокарда в условиях ишемии обеспечивается адаптацией к гипоксии. К наиболее значимым приспособительным реакциям миокарда в ответ на ишемию относятся так называемые «новые ишемические синдромы»: гибернация, оглушенность и прекондиционирование [13].

Благоприятные (кардиопротективные) эффекты ишемического прекондиционирования выражаются в уменьшении размера инфаркта, улучшении механической функции сердца, снижении частоты желудочковой аритмии на фоне ишемии, которая без реализации этого феномена привела бы к гораздо более серьезным клиническим последствиям или даже к летальному исходу. Кроме того, ишемическое прекондиционирование уменьшает степень повреждения ткани миокарда в результате реперфузии. Эти эффекты продемонстрированы не только в многочисленных экспериментах на животных, но и в реальных КИ [13].

Положительный эффект preconditionирования может быть стимулирован с помощью регулярной физической активности, а также ряда лекарственных препаратов. Одним из ЛС, полностью воспроизводящих данный механизм, является триметазидин, который повышает содержание аденозина и тем самым обеспечивает явление фармакологического preconditionирования.

Триметазидин – первый препарат из группы миокардиальных цитопротекторов, рекомендованный экспертами различных профессиональных медицинских сообществ (ЕОК, АКК/ААС, ВНОК) в качестве антиангинального средства для лечения больных стабильной стенокардией на основании результатов многочисленных КИ, проведенных как за рубежом, так и в нашей стране [14–17].

Согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению стабильной стенокардии, триметазидин показан к назначению на любом этапе терапии стабильной ИБС для усиления антиангинальной эффективности гемодинамически активных препаратов (БАБ, АК или нитратов), а также в качестве альтернативы им при их непереносимости или противопоказаниях к их применению [18, 19].

В отечественном исследовании ПАРАЛЛЕЛЬ (2007) показано, что добавление триметазидина к БАБ при лечении больных ИБС имело преимущество перед добавлением к БАБ изосорбида динитрата (в исследовании включено 903 пациента ИБС, длительность лечения – 3 мес.). Авторы делают вывод о том, что при длительном применении нитратов у больных ИБС развивается толерантность, тогда как при длительном лечении триметазидином отмечено значительное снижение частоты приступов стенокардии.

В ряде исследований, в т. ч. плацебо-контролируемых, продемонстрировано положительное влияние триметазидина как на динамику показателей ремоделирования левого желудочка, так и функциональное состояние больных ХСН, осложнившей течение ИБС. В настоящее время доказано, что при ХСН в условиях тканевой гипоксии, помимо нейрогуморальных расстройств, существуют и другие процессы, оказывающие существенное влияние на кардиомиоциты и миокард в целом, тем самым способствующие изменению структуры и функции сердца и прогрессированию заболевания [4].

Триметазидин – первый препарат из группы миокардиальных цитопротекторов, рекомендованный экспертами в качестве антиангинального средства для лечения больных стабильной стенокардией

Высокий оксидативный стресс, усиление процессов перекисного окисления и дефицит в миокарде и плазме крови ряда субстанций, обеспечивающих физико-химические свойства мембран клеток и метаболические процессы, в т. ч. перенос электронов в митохондриях, поступление глюкозы в кардиомиоциты, сопряжение процес-

сов гликолиза и окисления глюкозы приводят к нарушениям электролитного и кислотно-щелочного баланса. При этом миокард оказывается в условиях, при которых возникает массовый апоптоз клеток, что несовместимо с поддержанием адекватной сократительной функции сердца.

Хотя прямого влияния на гемодинамику и контрактильную функцию сердца триметазидин не оказывает, но его применение создает условия для восстановления нормального метаболизма миокарда. Это приводит к положительной динамике конечного диастолического и конечного систолического размеров и фракции выброса левого желудочка, усиливает действие основных лекарств и способствует устранению феномена «ускользания эффекта», что связано с изменением функционального состояния ишемизированных кардиомиоцитов под влиянием приема триметазидина [20].

В настоящее время эффективное лечение и профилактика приступов стенокардии невозможны без применения метаболической терапии. Оптимальным механизмом действия метаболической терапии является улучшение эффективности поглощения кислорода миокардом в условиях ишемии

Это послужило основанием для применения триметазидина при ХСН ишемической этиологии, особенно у больных со стенокардией и перенесших ИМ. Более того, триметазидин целесообразно назначать больным ХСН с сопутствующим сахарным диабетом, для которого характерна высокая степень утилизации миокардом жирных кислот [17].

К настоящему времени накоплен достаточный опыт применения триметазидина в дозе 35 мг дважды в сутки в лекарственной форме с модифицированным высвобождением активного вещества, равномерно распределенного в объеме гидрофильного матрикса. Это позволяет обеспечить замедленное контролируемое высвобождение действующего вещества, увеличить плато концентрации триметазидина в крови в течение суток и возможность поддерживать постоянную антиангинальную эффективность триметазидина в течение 24 ч.

Результаты исследования по оценке влияния триметазидина в дозе 35 мг 2 р/сут на кумулятивную выживаемость 119 больных ИБС, осложненной хронической сердечной недостаточностью, показали, что к концу 6-летнего наблюдения у больных ИБС, принимавших триметазидин, этот показатель составил 0,848 против 0,698 в группе больных, не принимавших триметазидин ($p = 0,044$). Более того, прием триметазидина МВ в дозе 35 мг дважды в день к концу 4 мес. лечения приводило к улучшению функции эндотелия – увеличению эндотелий-зависимой дилатации плечевой артерии на 32% [21].

Важным вопросом при лечении больных ИБС является выбор дозирования ЛС, режим и длительность его приема. Результаты метаанализа 21 КИ применения триметазиди-

на с различными торговыми названиями у больных стабильной стенокардией II–III ФК (по базам данных научных медицинских статей Elibrary, PubMed, Google Scholar и др.) показали, что в 14 (66,7%) исследованиях триметазидин применялся в суточной дозе 70 мг, при этом в 12 КИ из 14 – в дозе по 35 мг дважды в день (рис. 1).

Рисунок 1. Частота назначения различных дозировок триметазида в клинических исследованиях (метаанализ, 1 352 больных)



Сравнительная оценка влияния двух доз триметазида 70 и 140 мг/сут (исследование VASCO angina) на общую продолжительность физической нагрузки (ОПФН) и время до появления депрессии сегмента ST на 1 мм у больных ИБС и стабильной стенокардией, находившихся на терапии атенололом, показала, что под влиянием обеих доз триметазида достоверно увеличивалась ОПФН ($p = 0,0044$ и $p = 0,0338$ для 140 и 70 мг/сут триметазида соответственно). Отмечена более выраженная динамика ОПФН в группе больных ИБС, получавших триметазидин в суточной дозе 140 мг, однако разница по сравнению с суточной дозой препарата 70 мг была статистически незначимой [22]. Необходимо отметить благоприятный профиль безопасности при применении высоких доз триметазида у больных ИБС [22, 23].

Результаты исследования VASCO angina и данные метаанализа более 20 КИ позволяют рассматривать суточную дозу триметазида 70 мг как стандартную терапевтическую при лечении больных ИБС. Триметазидин назначался преимущественно в виде курсов, длительность курсового лечения составила от 2 до 3 мес.

Для определения оптимальной дозы и режима дозирования триметазида у больных стабильной стенокардией был проведен сравнительный анализ фармакокинетических характеристик препаратов триметазида 70 мг 1 раз в сутки и 35 мг 2 раза в сутки с применением метода математического моделирования. Построение популяционных ФК моделей дало возможность провести виртуальные испытания с симуляцией многократного приема препаратов при различных дозировках и режимах, а также сравнить стационарные уровни концентраций на большой популяции (500–1000 реплик пациентов).

В качестве препаратов сравнения использовались: Депренорм® МВ 70 мг – единственный препарат триме-

Депренорм® МВ 70мг

снижает риск возникновения приступов стенокардии в сравнении с традиционной схемой терапии*



ОДИН прием в сутки за счет пролонгированного действия



Стабильная концентрация в крови в течение суток



Награжден премией «Форсайт Здоровья» в номинации «Социально-значимый препарат» в 2012 году



РУ: АП-002091

* Научно-исследовательский журнал для врачей. Медсовет. Кардиология. №13 2016

КАНОНФАРМА
ПРОДАКШН
www.canonpharma.ru

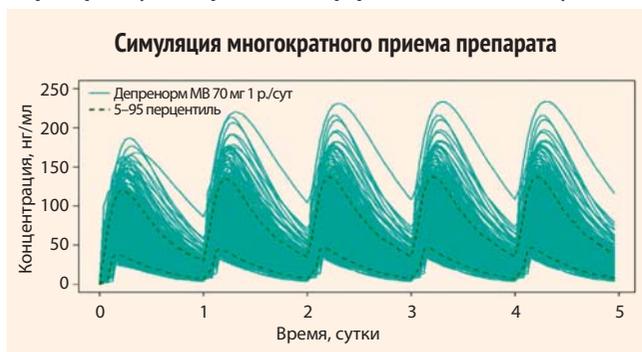
МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

тазидина, имеющий лекарственную форму в таблетках по 70 мг с модифицированным высвобождением действующего вещества для однократного приема (производитель ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия) и Предуктал® МВ – таблетки по 35 мг дважды в сутки с модифицированным высвобождением активного вещества (производитель «Лаборатории Сервье» Франция)

Применение математического моделирования в анализе фармакокинетических данных больных ИБС и стабильной стенокардией II–III ФК ($n = 40$) дало возможность оценить эквивалентность исследуемых ЛС после симуляции многократного приема препаратов и достижения стационарной концентрации ЛС с учетом эффекта накопления. С этой целью были построены популяционные ФК-модели для обоих препаратов, сгенерировано по 500–1000 реплик пациентов с учетом вариабельности индивидуальных параметров абсорбции, объема компартамента и элиминации.

Результаты исследования показали, что режим приема препарата Депренорм® МВ 70 мг однократно в сутки не приводит к снижению концентрации ниже минимальной концентрации препарата сравнения Предуктал® МВ в дозе 35 мг 2 р/сут. В результате многократного приема Депренорма МВ 70 мг однократно в сутки у 90% пациентов в конце фазы элиминации сохраняется концентрация препарата в плазме крови (C_{\min}) не ниже 8,67–9,66 нг/мл (рис. 2).

Рисунок 2. Показатели минимальной и максимальной концентрации Депренорма МВ 70 мг в плазме крови больных ИБС с учетом симуляции многократного приема препарата (число реплик – виртуальных пациентов): 1000

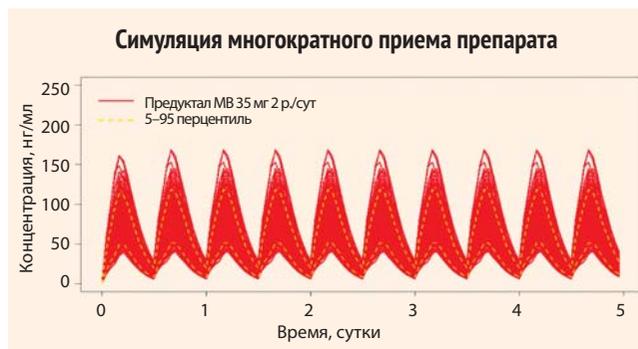


Начиная с 10 перцентилей у больных ИБС, получавших Депренорм® МВ 70 мг однократно в сутки, C_{\min} была выше по сравнению с группой больных, получавших Предуктал® МВ 35 мг дважды в сутки (8,61–8,81 нг/мл) (рис. 3).

На рисунке 4 представлены коридоры значений показателей концентрации для Депренорма (зеленые линии) и Предуктала (желтые линии) между 5 и 95 перцентилем. Красной пунктирной линией обозначено минимальная граница на уровне 5 перцентилей для препарата Предуктал. Выхода кривой 5 перцентилей препарата Депренорм МВ 70 мг ниже этой линии не отмечается.

У препарата Депренорм МВ 70 мг C_{\min} для 95% наблюдений растет от 29,95 нг/мл до 38,43 нг/мл. 95 пер-

Рисунок 3. Показатели минимальной и максимальной концентрации препарата Предуктал® МВ 35 мг дважды в сутки в плазме крови больных ИБС с учетом симуляции многократного приема препарата (число реплик – виртуальных пациентов): 500



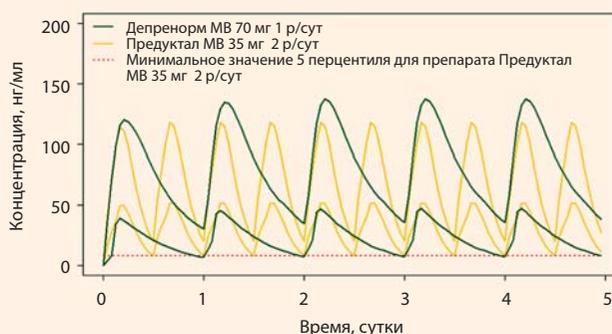
центиль минимальной концентрации (C_{\min}) препарата Предуктал® МВ 35 мг нарастает в пределах 19,72–21,52 нг/мл. Превышение минимальных эффективных концентраций исследуемого препарата по сравнению с препаратом сравнения доходит почти до 2 раз.

Кроме того, с помощью метода математического моделирования 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. После окончания фазы абсорбции происходит плавная элиминация с сохранением терапевтической концентрации препарата в течение 24 ч. При отсутствии резкого падения концентрации следует ожидать стабильного и длительного эффекта от принятой дозы.

На основании вышеизложенного с фармакологической точки зрения однократное применение Депренорма МВ 70 мг, содержащего стандартную суточную дозу триметазида, имеет более выраженный клинический эффект по сравнению с приемом триметазида 35 мг 2 р/сут.

Рисунок 4. Интервалы 5 и 95 перцентилей значений концентрации препаратов Депренорм МВ и Предуктал МВ по результатам виртуального исследования с симуляцией многократного приема

5–95 перцентили симуляции многократного приема препаратов



Таким образом, четкое представление о патофизиологических механизмах повреждения миокардиальных клеток в условиях ишемии, в основе которых лежат метаболические нарушения, обуславливают необходимость включения миокардиального цитопротектора триметазида в комплексную терапию стабильных форм ИБС.

Препаратом выбора у такой категории больных может быть Депренорм® МВ 70 – единственный препарат триметазида, имеющий лекарственную форму в таблетках

с модифицированным высвобождением действующего вещества (производитель ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия) для однократного приема в оптимальной дозе 70 мг. 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.



ЛИТЕРАТУРА

- Management of angina pectoris. Recommendations of the Task Force of ESC. *Eur. Heart J.*, 2006, 27: 1341-1381.
- Сизова Ж.М., Захарова В.Л., Козлова Н.В., Кучкина Т.С. Влияние активатора калиевых каналов никорандила на качество жизни больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией напряжения. *Кардиология*, 2016, 56(6): 81-84. / Sizova Z.M., Zakharova V.L., Kozlova N.V., Kuchkina T.S. Effect of nicorandil potassium channel activator on the quality of life of ischemic heart disease patients with stable exertional angina. *Kardiologia*, 2016, 56 (6): 81-84.
- Медико-демографические показатели в Российской Федерации в 2009 году. Статистические материалы. М., 2010. / Medical and demographic indicators in the Russian Federation in 2009. Statistical materials. M., 2010.
- Ольбинская Л.И., Морозова Т.Е., Сизова Ж.М., Варганова О.А. и др. Фармакотерапия хронических сердечно-сосудистых заболеваний: Руководство для врачей. М.: «Медицина», 2006. 386 с. / Olbinskaya L.I., Morozova T.E., Sizova Z.M., Vartanova O.A. et al. Pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases: Guidance for doctors. M: Meditsina, 2006, 386 p.
- Сизова Ж.М., Козлова Н.В., Захарова В.Л., Шамеева Е.С. Сравнительная оценка влияния изосорбида динитрата, изосорбида-5-мононитрата и никорандила на частоту приступов стенокардии и вазорегулирующую функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология*, 2015, 2: 37-42. / Sizova Z.M., Kozlova N.V., Zakharova V.L., Shameeva E.S. Comparative evaluation of effect of isosorbide dinitrate, isosorbide-5-mononitrate and nicorandil on the frequency of angina pectoris attacks and vaso-regulating function of endothelium in ischemic heart disease. *Kardiologia*, 2015, 2: 37-42.
- Лупанов В.П. Кардиоселективный бета-блокатор бисопролол в лечении больных ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал*, 2011, 3: 96-100. / Lupanov V.P. Cardiosselective beta-blocker bisoprolol in therapy of ischemic heart disease. *Rossiyskiy kardiologicheskyy Zhurnal*, 2011, 3: 96-100.
- Лупанов В. П. Дигидропиридиновые антагонисты кальция в лечении больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией. *РМЖ*, 2005, 13(19): 1282-1286. / Lupanov V.P. Dihydropyridine calcium antagonists in therapy of ischemic heart and arterial hypertension patients. *RMZ*, 2005, 13 (19): 1282-1286.
- Pillutla P, Hwang YC, Augustus A et al. Perfusion of hearts with triglyceride-rich particles reproduces the metabolic abnormalities in lipotoxic cardiomyopathy. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2005, 288: 1229-1235.
- Мазур И.А., Волошин Н.А., Чекман И.С., Зименковский Б.С., Стец В.Р. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение. Запорожье, 2005. 160 с. / Mazur I.A., Voloshin N.A., Checkman I.S., Zimenkovsky B.S., Stets V.R. Thiotriazoline: pharmacological aspects and clinical application. Zaporozhye, 2005, 160 p.
- Di Napoli P, Taccardi AA, Barsotti A. Long term cardioprotective action of trimetazidine and potential effect on the inflammatory process in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart*, 2005, 91: 161-5.
- Lee L, Horowitz J, Frenneaux M. Metabolic manipulation in ischaemic heart disease, a novel approach to treatment. *Eur. Heart J.*, 2004, 25: 634-41.
- Стаценко М.Е., Туркина С.В., Фабрицкая С.В., Поletaева Л.В. Миокардиальная цитопroteкция при ишемической болезни сердца: что мы знаем об этом с позиции доказательной медицины? *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*, 2011, 2: 9-14. / Statsenko M.E., Turkina S.V., Fabritskaya S.V., Poletaeva L.V. Myocardial cytoprotection at ischemic heart disease: what we know about it from the point of view of evidence-based medicine? *Vestnik Volgogradskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*, 2011, 2: 9-14.
- Rezkalla SH, Kloner RA. Preconditioning in humans. *Heart Fail Rev*, 2007, 12: 201-206.
- Васюк Ю.А., Шальнова С.А., Куликов К.Г., Школьник Е.Л. Исследование ПРИМА: триметазидин с модифицированным высвобождением действующего вещества в лечении пациентов со стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда. Эпидемиологический и клинический этапы. *Кардиология*, 2008, 12: 10-13. / Vasyuk Y.A., Shalnova S.A., Kulikov K.G., Shkolnik E.L. PRIMA Study: trimetazidine with modified release of the active substance in therapy of patients with stable angina pectoris who suffered myocardium infarction. Epidemiologic and clinical stages. *Kardiologia*, 2008, 12: 10-13.
- Маколкин В.И., Осадчий К.К. Эффективность и переносимость триметазида при лечении стабильной стенокардии напряжения в течение 8 недель (российское исследование ТРИУМФ). *Кардиология*, 2003, 6: 18-22. / Makolkin V.I., Osadchiy K.K. Effectiveness and tolerability of trimetazidine in therapy of stable exertional angina pectoris for 8 weeks (Russian study TRIUMF), *Kardiologia*, 2003, 6: 18-22.
- Жарова Е.А., Лепакхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Триметазидин в комбинированной терапии стенокардии напряжения (ТАСТ – Effect of Trimetazidine in patients with stable effort Angina in Combination with existing Therapy). *Сердце*, 2002, 1: 204-206. / Zharova E.A., Lepakhin V.K., Fitilev S.B. et al. Trimetazidine in a combined therapy of exertional angina (ТАСТ – Effect of Trimetazidine in patients with stable effort Angina in Combination with existing Therapy). *Serdtshe*, 2002, 1: 204-206.
- Szwed H, Pachocki R, Domzal-Bochelska M et al. The antiischemic effects and tolerability of trimetazidine in coronary diabetic patients. A substudy from TRIMPOL-I. *Cardiovasc Drug Ther*, 1999, 13: 215-220.
- Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика (Приложение 4)*, 2008, 7(6): 40. / Diagnostics and therapy of stable angina pectoris. Russian recommendations (second review). *Kardiovaskulyarnaya Terapiya I Profilaktika (Appendix 4)*, 2008, 7 (6): 40.
- Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Национальные клинические рекомендации. Сборник. Под редакцией Р.Г. Оганова. 3-е издание. М., 2010: 592 с. / Diagnostics and therapy of stable angina. National Clinical Recommendations. Collection. Ed. by R.G. Oganov. 3d edition. M., 2010: 592 p.
- Горохова С.Г., Сизова Ж.М. Фармакотерапия хронической сердечной недостаточности в амбулаторно-поликлинической практике врача. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2008. / Gorokhova S.G., Sizova Z.M. Pharmacotherapy of chronic cardiac insufficiency in outpatient polyclinic practice of doctor. M.: Publishing House МЕДПРАКТИКА-М, 2008.
- Илюхин О.В., Тарасов Д.Л., Илюхина М.В., Темирсултанова Т.Х., Калганова Е.Л., Лопатин Ю.М. Влияние триметазида на показатель кумулятивной выживаемости пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью. *Сердце: журнал для практикующих врачей*, 2013, 12, 6(74): 355-359. / Ilyukhin O.V., Tarasov D.L., Ilyukhina M.V., Temirsultanova T.H., Kalganova E.L., Lopatin Y.M. Effect of trimetazidine on value of the cumulative survival rate of ischemic heart disease complicated by chronic cardiac insufficiency. *Serdtshe: zhurnal dlya praktikuemykh vrachey*, 2013, 12, 6 (74): 355-359.
- Vitale C, Spoletini I, Malorni W. *Int J Cardiol*, 2013 Sep 30, 168(2): 1078-81. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.11.001.
- Jackson PJ, Brownsill RD, Taylor AR et al. Identification of trimetazidine metabolites in human urine and plasma. *Xenobiotica*, 1996, 26(2): 221-228.