

# Выбор стратегии антиангинальной терапии у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца в реальной клинической практике: преимущества триметазида

**Е.В. Борисова**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-6566-070X, [ekaterina-vikt@mail.ru](mailto:ekaterina-vikt@mail.ru)

**О.Д. Остроумова**<sup>2,3✉</sup>, ORCID: 0000-0002-0795-8225, [ostroumova.olga@mail.ru](mailto:ostroumova.olga@mail.ru)

**А.П. Переверзев**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0001-7168-3636, [acchirurg@mail.ru](mailto:acchirurg@mail.ru)

**Е.Е. Павлеева**<sup>4</sup>, ORCID: 0000-0002-2923-6450, [pavleeva.elena@mail.ru](mailto:pavleeva.elena@mail.ru)

<sup>1</sup> Городская клиническая больница имени Е.О. Мухина; 111399, Россия, Москва, Федеративный проспект, д. 17

<sup>2</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

<sup>4</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

## Резюме

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из основных причин смерти среди взрослого населения во всем мире, в т. ч. и в Российской Федерации. При этом лидирующую позицию в структуре причин смерти от ССЗ занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС): 16% от общего числа смертей в мире в год. В новых клинических рекомендациях Министерства здравоохранения РФ 2020 г. по ведению пациентов со стабильной ИБС обозначены две основные цели консервативной терапии: устранение симптомов заболевания и профилактика сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В связи с этим при выборе антиангинальной терапии у пациентов со стабильной стенокардией необходимо рассматривать возможность применения комбинаций препаратов как первой, так и второй линии с целью реального повышения эффективности лечения и достижения поставленных целей. Целесообразно и оправдано более широкое применение препаратов второй линии, в частности триметазида на любом этапе терапии для усиления антиангинальной эффективности β-адреноблокаторов, антагонистов кальция и нитратов пролонгированного действия, особенно у пациентов с особенностями гемодинамики (артериальной гипотонией, нарушением ритма и проводимости), что продемонстрировано в приведенном клиническом примере. Дополнение триметазида к арсеналу традиционных антиангинальных препаратов эффективно применяется в практической деятельности и имеет отражение в новых клинических рекомендациях Министерства здравоохранения РФ 2020 г. Накопленный опыт использования триметазида позволяет патогенетически обоснованно подходить к терапии стабильной ИБС, восстанавливая баланс между потребностью в кислороде и его доставкой к сердечной мышце, а профиль безопасности расширяет возможности применения у пациентов с коморбидной патологией.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия, антиангинальная терапия, антиангинальные препараты, триметазидин

**Для цитирования:** Борисова Е.В., Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Павлеева Е.Е. Выбор стратегии антиангинальной терапии у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца в реальной клинической практике: преимущества триметазида. *Медицинский совет.* 2021;(12):25–32. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-25-32>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Choosing an antianginal therapy strategy in patients with stable coronary artery disease in real clinical practice: the advantages of trimetazidine

**Ekaterina V. Borisova**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-6566-070X, [ekaterina-vikt@mail.ru](mailto:ekaterina-vikt@mail.ru)

**Olga D. Ostroumova**<sup>2,3✉</sup>, ORCID: 0000-0002-0795-8225, [ostroumova.olga@mail.ru](mailto:ostroumova.olga@mail.ru)

**Anton P. Pereverzev**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0001-7168-3636, [acchirurg@mail.ru](mailto:acchirurg@mail.ru)

**Elena E. Pavleeva**<sup>4</sup>, ORCID: 0000-0002-2923-6450, [pavleeva.elena@mail.ru](mailto:pavleeva.elena@mail.ru)

<sup>1</sup> Mukhin City Clinical Hospital; 17, Federativniy Ave., Moscow, 111399, Russia

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

<sup>3</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

<sup>4</sup> Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

## Abstract

Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of death among adults worldwide, including in the Russian Federation. At the same time, the leading position in the structure of causes of death from CVD is occupied by coronary heart disease (CHD) (16% of the total number of deaths in the world per year). The new clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation for the management of patients with stable coronary heart disease in 2020 identify two main goals of conservative therapy – the elimination of symptoms of the disease and the prevention of cardiovascular complications (CVD). In this connection, when choosing antianginal therapy in patients with stable angina, it is necessary to consider the possibility of using combinations of both first-line and second-line drugs in order to really improve the effectiveness of treatment and achieve the goals set. It is advisable and justified to use more widely 2-line drugs, in particular trimetazidine, at any stage of therapy to enhance the antianginal effectiveness of b-blockers, calcium antagonists and prolonged-acting nitrates, especially in patients with hemodynamic features (arterial hypotension, rhythm and conduction disorders), which is demonstrated in the given clinical example. The effective addition of trimetazidine to the arsenal of traditional antianginal drugs is legislated in practice and is reflected in the new clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation in 2020. The accumulated experience of using trimetazidine allows a pathogenetically sound approach to the treatment of stable CHD, restoring the balance between the need and delivery of oxygen to the heart muscle, and the safety profile expands the possibilities of use in patients with comorbid pathology.

**Keywords:** coronary artery disease, stable angina, antianginal therapy, antianginal drugs, trimetazidine

**For citation:** Borisova E.V., Ostroumova O.D., Pereverzev A.P., Pavleeva E.E. Choosing an antianginal therapy strategy in patients with stable coronary artery disease in real clinical practice: the advantages of trimetazidine. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):25–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-25-32>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из основных причин смерти среди взрослого населения во всем мире, в т. ч. и в Российской Федерации. При этом лидирующую позицию в структуре причин смерти от ССЗ занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС): 16% от общего числа смертей в мире в год<sup>1</sup>. В настоящее время ежегодная смертность от ИБС среди населения Российской Федерации составляет 27% [1]. Несмотря на успехи в лечебно-профилактических мероприятиях, больные с установленным диагнозом стабильной стенокардии умирают от ИБС в 2 раза чаще, чем лица без этого заболевания [2]. В связи с этим в рекомендациях Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов (2019) целью ведения данной категории пациентов определено не только уменьшение симптомов заболевания, но и улучшение прогноза, направленного на снижение рисков повторных сердечно-сосудистых событий и смертности с помощью соответствующих лекарственных средств и медицинских вмешательств, а также с помощью контроля факторов риска, включая образ жизни [3]. Стабильная ИБС может иметь сравнительно доброкачественное течение на протяжении многих лет, и лишь постепенное прогрессирование атеросклероза коронарных артерий и сердечной недостаточности приводит к снижению функциональной активности больных, а также к острым сердечно-сосудистым осложнениям, в т. ч. фатальным [2, 4–6].

Снижение функциональной активности пациентов со стабильной ИБС отражает снижение качества их жизни. Клинические проявления в виде ангинозных приступов,

более в грудной клетке являются маркерами низкой толерантности к физической нагрузке и приводят к снижению работоспособности, подвижности, самообслуживания, повседневной активности, влияют на уровень благополучия и удовлетворенности различными сторонами жизни у данной категории пациентов, что может приводить к эмоциональным расстройствам, вплоть до тревожных и депрессивных состояний [7]. В новых клинических рекомендациях Министерства здравоохранения РФ по ведению пациентов со стабильной ИБС (2020) обозначены две основные цели консервативной терапии: 1) устранение симптомов заболевания, что приводит к повышению качества жизни, 2) профилактика сердечно-сосудистых осложнений (ССО), что приводит к увеличению продолжительности жизни и снижению инвалидизации пациентов [2]. Использование данной концепции в практической деятельности обеспечивает благоприятное течение заболевания, снижает количество осложнений, потребность в хирургических вмешательствах и повторных госпитализациях.

В основе консервативного лечения стабильной ИБС лежит не только комплексная медикаментозная терапия, но и устранение модифицируемых факторов риска ССО, таких как избыточная масса тела, курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислиппротеидемия, а также информирование пациентов о наличии у них ИБС, о характере ее течения, факторах риска и выбранной стратегии терапии [2, 8].

На старте антиангинальной терапии пациентам со стабильной ИБС патогенетически обосновано назначение как минимум одного препарата для устранения стенокардии / ишемии миокарда с целью восстановления баланса между потребностью и доставкой кислорода к сердечной мышце и улучшения качества жизни [2, 3]. В качестве антиангинального препарата первой линии пациентам со стабильной стенокардией I–II функционального класса (ФК) и частотой сердечных сокращений (ЧСС) > 60 уд./мин рекомендуется

<sup>1</sup> Всемирная организация здравоохранения. ВОЗ публикует статистику о ведущих причинах смертности и инвалидности во всем мире за период 2000–2019 гг. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>.

назначение  $\beta$ -адреноблокатора или недигидропиридинового блокатора медленных кальциевых каналов для снижения ЧСС до значений 55–60 уд./мин. В случае стабильной стенокардии более высокого (III–IV) ФК оптимально назначение комбинации  $\beta$ -адреноблокатора с дигидропиридиновыми блокаторами медленных кальциевых каналов для достижения меньшего ФК и уменьшения симптомов проявления заболевания. Оценку эффективности назначенной терапии целесообразно проводить в ближайшее время (через 3–5 дней) и через 2–4 нед. после старта лечения. При недостаточной эффективности препаратов 1-й линии рекомендуется добавить к лечению один из препаратов 2-й линии: органические нитраты или ивабрадин (у пациентов с синусовым ритмом, фракцией выброса (ФВ)  $\leq 35\%$  и ЧСС покоя  $> 70$  уд./мин при сохранении стенокардии, несмотря на прием антиангинальных препаратов 1-й линии или при ЧСС  $> 80$  уд./мин, и синусовом ритме при наличии противопоказаний к назначению  $\beta$ -адреноблокаторов или недигидропиридинового блокатора медленных кальциевых каналов), или триметазидин, ранолазин или никорандил – в зависимости от уровня артериального давления (АД), ЧСС и переносимости с целью профилактики приступов стенокардии и достижения I ФК [2, 3].

Не стоит забывать о наличии сопутствующих заболеваний и состояний, таких как сахарный диабет, почечная и печеночная недостаточность, пожилой возраст пациента, нормальное и (или) пониженное АД, которые требуют индивидуального подхода к стратегии антиангинальной терапии. Кроме того, лечение стабильной ИБС должно быть направлено на профилактику ССО, риск которых у пациентов с ИБС очень высокий, и включает в себя антиагрегантную и гиполипидемическую терапию.

Однако в клинической практике очень часто возникают ситуации, которые диктуют необходимость коррекции стандартной схемы антиангинальной терапии. В связи с этим приводим следующий клинический пример.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент Х., 59 лет. **Жалобы на момент обращения** на средней интенсивности давящие боли за грудиной без иррадиации при ходьбе в быстром темпе, подъеме по лестнице на 3-й этаж, эмоциональном перенапряжении, купирующиеся в покое в течение 5 мин.

**Анамнез заболевания.** Ранее повышение АД отрицает, привычное АД 120/80 мм рт. ст. Около года отмечает типичные ангинозные боли при интенсивной физической активности, купирующиеся в покое в течение нескольких минут. Наблюдался у кардиолога по месту жительства. Рекомендованные лекарственные препараты (название не уточняет, не помнит) принимал нерегулярно, однако эпизодически, со слов пациента, курсами использовал  $\beta$ -адреноблокатор бисопролол в дозе 5 мг. В течение последних двух месяцев лекарственные препараты не принимает. Ухудшение самочувствия отметил примерно около месяца назад, когда появились вышеописанные давящие боли за грудиной. При самостоятельном измерении АД составляло около 120/80 мм рт. ст., пульс – 65–70 уд./мин.

**Анамнез жизни.** Перенесенные заболевания: в детском возрасте – корь, в зрелом возрасте – хронический гастрит. Операции отрицает. Женат, имеет взрослую дочь. Аллергологический анамнез не отягощен. В настоящее время не курит около двух лет, ранее стаж курения около 10 лет по 10 сигарет в сутки (индекс курящего человека – 5 пачка/лет); алкоголем, со слов пациента, не злоупотребляет. Профессиональные вредности отрицает, работает водителем. Наследственность: мать страдала ИБС, умерла от инфаркта миокарда в возрасте 60 лет.

**При объективном осмотре:** состояние удовлетворительное. Рост 160 см, вес 57 кг. Индекс массы тела – 22,3 кг/см<sup>2</sup>, окружность талии – 88 см. Кожные покровы обычной окраски, чистые. Отеков нет. Пульс 65 уд./мин., ритмичный. АД сидя 120/80 мм рт. ст. Границы относительной сердечной тупости не расширены. Частота дыханий – 16 в мин. Над всей поверхностью легких ясный легочный звук. Дыхание везикулярное, хрипов нет. SpO<sub>2</sub> – 99%. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Размеры печени по Курлову 9 x 8 x 7 см. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

**Результаты лабораторных и инструментальных методов обследования.** Клинический анализ крови и общий анализ мочи: без отклонений от нормальных значений. Биохимический анализ крови: креатинин – 94 мкмоль/л, глюкоза натощак – 4,5 ммоль/л, общий холестерин – 4,0 ммоль/л, триглицериды – 0,6 ммоль/л, липопротеины низкой плотности – 2,0 ммоль/л, липопротеины высокой плотности – 1,2 ммоль/л, натрий – 140 ммоль/л, калий – 4,5 ммоль/л.

Электрокардиограмма: синусовый ритм, 66 уд./мин, нормальное положение электрической оси сердца.

Эхокардиография: аорта – стенки уплотнены, диаметр корня 2,7 см; левое предсердие – 3,2 см, объем – 34 мл; правое предсердие, объем – 33 мл. Левый желудочек (ЛЖ): конечно-диастолический размер – 4,4 см, конечно-диастолический объем – 90 мл, конечно-систолический объем – 27 мл, ударный объем – 63 мл, фракция выброса ЛЖ – 70%. Толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) – 0,9 см, толщина задней стенки (ТЗС) ЛЖ – 0,7 см, индекс массы миокарда ЛЖ (иММЛЖ) – 70,7 г/м<sup>2</sup>, индекс относительной толщины (ИОТ) – 0,32. Нарушений локальной сократимости не выявлено. Переднезадний размер правого желудочка – 2,1 см. Митральный клапан – створки уплотнены, движение в противофазе, митральная регургитация 1-й ст., трехстворчатый клапан – регургитация 1-й ст. Диастолическая функция ЛЖ не нарушена. Признаков легочной гипертензии не выявлено (систолическое давление в легочной артерии 18 мм рт. ст.)

Стресс-ЭКГ (велоэргометрия), протокол BRUCE: суб-максимальное число сердечных сокращений 75% – 116 в мин, 85% – 132 в мин. Исходная частота ритма – 66 уд./мин. Исходное АД – 122/78 мм рт. ст. Максимальная мощность нагрузки (METs) – 7,8. Продолжительность нагрузки – 7 мин 03 с. Максимально выполненная нагрузка – 10,1 METs (129%), на высоте нагрузки ЧСС – 137 в мин. АД при максимальной нагрузке – 143/80 мм рт. ст. Состояние больного во время нагрузки: на высоте нагруз-

ки жалобы на чувство дискомфорта за грудиной без иррадиации. ЭКГ во время нагрузки: на высоте нагрузки в V3–V6 косовосходящая депрессия ST максимально до 1,3 мм, нарушения ритма и проводимости не зарегистрированы. Восстановительный период – 11 мин 05 с, АД – 126/78 мм рт. ст., ЧСС – 86 уд./мин. Жалобы самостоятельно купировались. Заключение: проба сомнительная. Толерантность к нагрузке высокая. Реакция АД по нормотоническому типу. Нарушения ритма и проводимости не зарегистрированы (рис. 1).

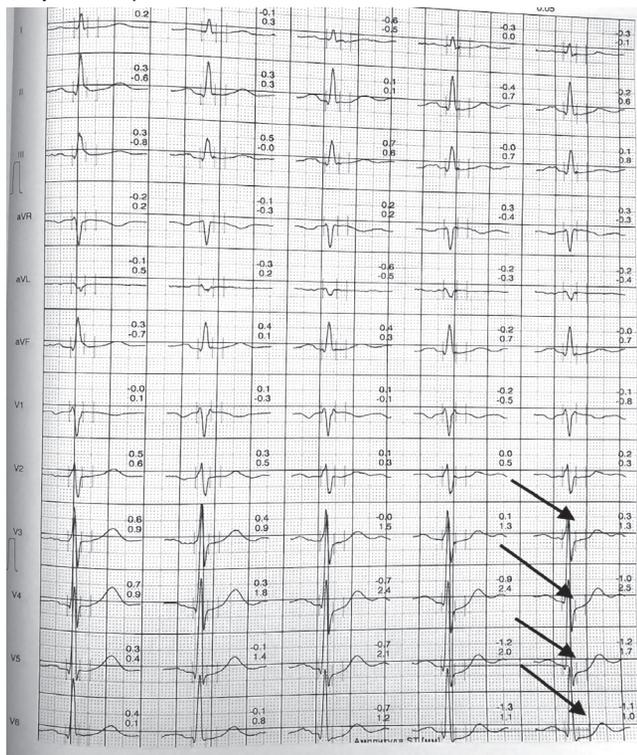
С учетом данных жалоб, анамнеза, объективного осмотра, данных лабораторно-инструментальных методов исследования пациенту выставлен диагноз: «ИБС: стенокардия напряжения II ФК».

Пациенту в качестве антиангинальной терапии был назначен препарат первой линии  $\beta$ -адреноблокатор бисопролол в дозе 5 мг 1 р/сут утром. Кроме того, с целью профилактики ССО инициирована антиагрегантная терапия ацетилсалициловой кислотой в кишечнорастворимой форме в дозе 100 мг 1 р/сут вечером и ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы аторвастатином в дозе 40 мг.

При контрольном визите через 2 нед. на регулярной терапии пациент отмечает положительную динамику: типичные ангинозные боли не рецидивировали, толерантность к физической нагрузке увеличилась, однако стал отмечать некоторое снижение работоспособности. При объективном осмотре зарегистрировано АД сидя 110/60 мм рт. ст., частота пульса 50 уд./мин, ритмичный. В связи с этим принято решение об уменьшении дозы

● **Рисунок 1.** Результат стресс-ЭКГ (велоэргометрии) пациента Х., 59 лет, до лечения

● **Figure 1.** Results of (cycle ergometer) ECG stress test in a 59-year-old patient H. before treatment



Примечание. Стрелками показана косовосходящая депрессия ST в V3–V6 (максимально до 1,3 мм) на высоте нагрузки.

$\beta$ -адреноблокатора бисопролола до 2,5 мг 1 р/сут утром и усилении терапии препаратом 2-й линии – назначен триметазидин с пролонгированным освобождением в дозе 70 мг 1 р/сут утром (Депренорм® ОД 70 мг, ЗАО «Канонфарма Продакшн», Россия). Данное решение было основано на показателях гемодинамики пациента. С учетом склонности к гипотонии применение препаратов первой линии в качестве комбинации, а именно дигидропиридиновых блокаторов медленных кальциевых каналов, не предоставлялось возможным, так же как и препаратов второй линии – органических нитратов пролонгированного действия, которые значимо снижают системное АД. Кроме того, учитывая склонность пациента к брадикардии, применение ивабрадина также нецелесообразно, учитывая его выраженное ритмурежающее действие.

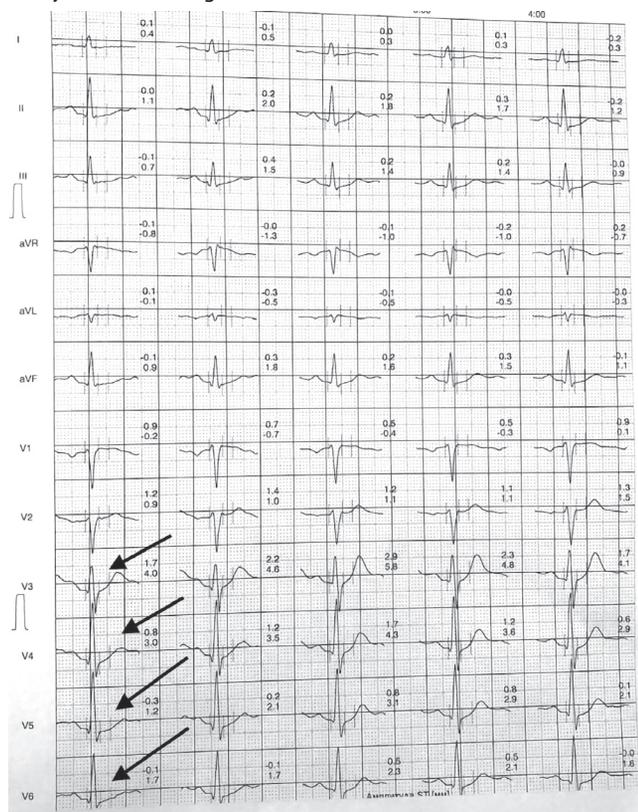
При втором контрольной визите пациент отмечает хорошее самочувствие, ангинозные боли не рецидивировали, переносимость физической нагрузки удовлетворительная, работоспособность полностью восстановлена и сохранена. АД при измерении во время визита 120/75 мм рт. ст., ЧСС – 60 уд./мин. При проведении ЭКГ и эхокардиографии диагностически значимых изменений в исследуемых параметрах не выявлено. При стресс-ЭКГ (велоэргометрии) в динамике, протокол BRUCE: субмаксимальное число сердечных сокращений 75% – 116 в мин, 85% – 132 в мин. Исходная частота ритма – 68 уд./мин. Исходное АД 128/70 мм рт. ст. Максимальная мощность нагрузки (METs) – 7,8. Продолжительность нагрузки – 7 мин 20 с. Максимально выполненная нагрузка – 10,2 METs (130%), на высоте нагрузки ЧСС – 145 в мин. АД при максимальной нагрузке – 146/80 мм рт. ст. Состояние пациента во время нагрузки: жалобы не предъявлял. ЭКГ во время нагрузки: на высоте нагрузки в V3–V6 косовосходящая депрессия ST максимально до 0,3 мм, нарушения ритма и проводимости не зарегистрированы. Восстановительный период – 7 мин 05 с, АД – 128/82 мм рт. ст., ЧСС – 72 уд./мин. Жалоб нет. Заключение: проба отрицательная. Толерантность к нагрузке высокая. Реакция АД по нормотоническому типу. Нарушения ритма и проводимости не зарегистрированы (рис. 2).

С учетом увеличения толерантности к физической нагрузке, эффективной профилактики приступов стенокардии, улучшения результатов инструментальных исследований, хорошей переносимости терапии пациенту было рекомендовано продолжить прием указанной комбинации антиангинальной терапии с повторением эхокардиографии и стресс-ЭКГ через 3 мес. В биохимическом анализе крови липопротеины низкой плотности – 1,38 ммоль/л.

Таким образом, в описанном выше клиническом примере благодаря применению препарата триметазидин в составе комбинированной антиангинальной терапии с целью усиления эффективности препарата 1-й линии бисопролола продемонстрировано достижение основных целей лечения стабильной ИБС, а именно: устранение симптомов стенокардии и снижение риска ССО, увеличение толерантности к физической нагрузке и улучшение качества жизни пациента. Полученный результат согласуется с рядом литературных данных,

● **Рисунок 2.** Результат стресс-ЭКГ (велозргометрии) пациента Х., 59 лет, на фоне терапии бисопрололом 2,5 мг 1 р/сут утром и триметазидином (Депренорм ОД 70 мг) 1 р/сут утром

● **Figure 2.** Results of (cycle ergometer) ECG stress test in a 59-year-old patient H. receiving bisoprolol 2.5 mg once a day in the morning and trimetazidine (Deprenorm OD 70 mg) once a day in the morning



Примечание. Стрелками показана косовосходящая депрессия ST в V3–V6 (максимально до 0,3 мм) на высоте нагрузки (положительная динамика по сравнению с результатами исходной стресс-ЭхоКГ). Заключение: проба отрицательная.

которые подтверждают эффективность и безопасность применения триметазидина у пациентов со стабильной стенокардией.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Триметазидин является селективным ингибитором фермента 3-кетоацил-коэнзим-А-тиолазы в клеточных митохондриях и переключает метаболизм миоцитов с окисления длинноцепочечных жирных кислот на усиление окисления глюкозы и ускорение гликолиза с окислением глюкозы, предотвращает снижение внутриклеточной концентрации аденозинтрифосфата (АТФ) и обеспечивает нормальное функционирование мембранных ионных каналов, трансмембранный перенос ионов калия и натрия, что способствует защите миокарда от ишемии и сохранению энергоресурса клеток в состоянии гипоксии [9, 10]. Более того, поддержание клеточного гомеостаза происходит за счет увеличения активности пируватдегидрогеназы, что в условиях ишемии восстанавливает баланс между гликолизом и окислением пирувата в митохондриях и способствует нейтрализации внутриклеточного ацидоза [11]. Также в условиях реперфузии триметазидин обеспечивает быстрое восстановление энергетических фосфатов (АТФ

и креатинфосфата), в результате снижая чувствительность кардиомиоцитов к ишемически-реперфузионным повреждениям, что продемонстрировано на экспериментальных моделях гипоксии и ишемии [12], где отмечалось поддержание электрической и сократительной активности миокарда [13], снижение степени цитолиза [14, 15]. Одним из важных преимуществ также является отсутствие непосредственного вмешательства в параметры системной гемодинамики, в т. ч. АД и ЧСС, а также углеводный обмен, что позволяет использовать триметазидин в лечении пациентов с артериальной гипотензией, нарушениями ритма и проводимости, сахарным диабетом.

В настоящее время имеются данные, которые демонстрируют сравнительную эффективность триметазидина и классических антиангинальных препаратов, таких как  $\beta$ -адреноблокаторы и антагонисты кальция. Доказано, что по антиангинальному действию триметазидин не уступает вышеуказанным группам препаратов, в той же степени повышая толерантность к физической нагрузке, однако субъективно лучше переносится пациентами [16, 17]. При применении в комбинации с  $\beta$ -блокаторами триметазидин обладает более сильным антиишемическим действием по сравнению с нитратами и антагонистами кальция [18, 19].

Опыт применения триметазидина в мировой практике насчитывает десятилетия. Так, крупный метаанализ 2003 г. (M. Marzilli, W.W. Klein) [20], в котором суммированы данные 12 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований, проведенных с 1985 по 2001 г., посвященных оценке эффективности и переносимости триметазидина как в монотерапии, так и в комбинации с другими антиангинальными препаратами при лечении стабильной стенокардии не менее 2 нед., показал, что применение триметазидина значительно уменьшило количество еженедельных приступов стенокардии у пациентов с ИБС, привело к увеличению времени до регистрации депрессии сегмента ST на 1,0 мм при нагрузочной пробе, улучшило переносимость и продолжительность максимальной нагрузки при стресс-ЭКГ [20].

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом международном исследовании с участием 223 пациентов со стабильной стенокардией (класс II или III по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества (CCS) [6]) было доказано, что при усилении базовой терапии ателолола в дозе 50 мг (1 р/сут) препаратом триметазидин в дозе 35 мг (2 р/сут) в течение 8 нед. статистически значимо увеличивается время до развития ишемической депрессии сегмента ST на 1 мм на 44,0 с ( $p = 0,005$ ) при проведении нагрузочных тестов, в группе плацебо подобных изменений не обнаружено. Аналогичные результаты получены также и для времени развития приступов стенокардии ( $p = 0,049$ ). Не выявлены статистически значимые различия между группами по параметрам безопасности. Указанные данные демонстрируют противоишемическую и антиангинальную эффективность комбинации  $\beta$ -адреноблокатора и триметазидина, а также ее отличную переносимость [21].

Обращает внимание исследование TACT (Trimetazidine in Angina Combination Therapy) [22, 23], целью которого было

оценить эффективность и переносимость триметазида (в дозе 20 мг 3 р/сут) в комбинации с  $\beta$ -адреноблокаторами или нитратами длительного действия у 177 пациентов со стабильной стенокардией II–III ФК по классификации Канадской ассоциации кардиологов [6], резистентных к монотерапии нитратами длительного действия или  $\beta$ -адреноблокаторами (90 пациентов) по сравнению с плацебо (87 пациентов) после 12-недельной терапии. Всего 166 пациентов (80 из группы плацебо и 86 из группы триметазида) завершили исследование в полном соответствии с протоколом. В результате в конце периода наблюдения продолжительность теста с физической нагрузкой статистически значимо увеличилась с  $417,7 \pm 14,2$  до  $506,8 \pm 17,7$  с в группе триметазида по сравнению с  $435,3 \pm 14,8$  до  $458,9 \pm 16,2$  с в группе плацебо ( $p < 0,05$ ). При оценке времени до появления ишемической депрессии ST до 1 мм при нагрузочной пробе отмечено статистически значимое увеличение с  $389,0 \pm 15,3$  до  $479,6 \pm 18,6$  с в группе триметазида и с  $411,8 \pm 15,2$  до  $428,5 \pm 17,3$  с в группе плацебо соответственно ( $p < 0,05$ ). Положительный эффект в применении триметазида продемонстрирован и при анализе времени до появления ангинозной боли при стресс-ЭКГ. Так, отмечалось статистически значимое увеличение данного параметра с  $417,0 \pm 16,9$  до  $517,3 \pm 21,0$  с в группе триметазида по сравнению с  $415,1 \pm 16,5$  до  $436,4 \pm 18,5$  с в группе плацебо ( $p < 0,005$ ). Кроме того, после 12 нед. терапии в группе триметазида среднее количество приступов стенокардии в неделю снизилось с  $5,6 \pm 0,6$  до  $2,7 \pm 0,5$  по сравнению с  $6,8 \pm 0,7$  до  $5,1 \pm 0,7$  в группе плацебо ( $p < 0,05$ ), а среднее потребление нитратов короткого действия в неделю снизилось с  $5,2 \pm 0,9$  до  $2,8 \pm 0,8$  в группе триметазида в отличие от группы плацебо, где данный параметр изменился всего с  $5,5 \pm 0,8$  до  $4,1 \pm 0,9$ , различия между группами статистически значимы ( $p < 0,05$ ). В исследовании имеются указания на благоприятную переносимость проводимой комбинированной терапии без влияния на гемодинамические параметры при сохранении положительного антиангинального эффекта. [22, 23].

В исследовании Trimetazidine in Elderly People (TRIMER) [24] с включением 72 пациентов (54 мужчины и 18 женщин) старше 65 лет (65–80 лет) со стабильной стенокардией II–III ФК, не полностью контролируемой базовой стандартной комбинированной антиангинальной терапией, включающей нитраты пролонгированного действия,  $\beta$ -адреноблокаторы и антагонисты кальция, получены данные, свидетельствующие о статистически значимом улучшении качества жизни (оценка согласно The Seattle Angina Questionnaire (SAQ) [25] ( $p < 0,0001$ ), повышении переносимости физических нагрузок (увеличение продолжительности физической нагрузки перед появлением депрессии ST на 1 мм ( $p < 0,0005$ ), увеличении времени выполнения физической нагрузки до появления клиники стенокардии ( $p < 0,0001$ )), уменьшении клинических признаков стабильной стенокардии (статистически значимое уменьшение количества приступов стенокардии ( $p < 0,01$ ) и уменьшении потребления нитратов короткого действия ( $p < 0,01$ )) у пожилых пациентов при добавлении триметазида в дозе 60 мг/сут в течение 12 нед. [24].

В исследовании H. Szwed et al. [26] с включением 700 пациентов (615 мужчин и 85 женщин) в возрасте от 32 лет до 71 года (средний возраст  $54 \pm 8,4$  года) со стабильной стенокардией, получающих традиционные антиангинальные препараты (нитраты пролонгированного действия,  $\beta$ -адреноблокаторы или антагонисты кальция) с недостаточным эффектом, к терапии в течение 4 нед. был добавлен триметазидин. В результате после 4 нед. лечения отмечалось статистически значимое увеличение времени физической нагрузки (с  $443,7$  до  $486,6$  с,  $p < 0,01$ ), максимальной мощности нагрузки (10,6 против 9,4 METs,  $p < 0,01$ ), увеличение времени физической нагрузки до появления на ЭКГ депрессии сегмента ST на 1 мм (до  $389,9$  с после терапии против  $337,8$  с до инициации терапии триметазидином,  $p < 0,01$ ) и увеличение времени до появления стенокардии ( $450,3$  против  $251,7$  с,  $p < 0,01$ ). Также было зафиксировано значительное уменьшение количества ежедневных приступов стенокардии (с  $3,66$  до  $2,47$ ,  $p < 0,01$ ) и уменьшение потребности в дополнительном использовании короткодействующих нитратов (с  $2,94$  до  $1,80$ ,  $p < 0,01$ ) [26].

В российском исследовании ТРИУМФ [27], в котором приняли участие 846 пациентов со стабильной стенокардией, уже получающих традиционную антиангинальную терапию, но имеющих недостаточный контроль симптомов заболевания, исследовали эффективность и переносимость триметазида замедленного высвобождения в дозе 70 мг/сут в течение 3 мес. Было доказано, что наряду со снижением количества приступов стенокардии и потребления короткодействующих нитратов в неделю (более чем в 3 раза) статистически значимо улучшилось качество жизни пациентов [27].

В другом российском исследовании – ПАРАЛЛЕЛЬ [28] – проводилась оценка эффективности антиангинальной терапии и качества жизни пациентов со стабильной стенокардией старше 60 лет, страдающих сахарным диабетом или перенесших инсульт в параллельных группах, получавших комбинированную терапию  $\beta$ -адреноблокатором с изосорбида динитратом или триметазидином в дозе 70 мг/сут в течение 12 нед. Согласно полученным данным, к окончанию периода наблюдения комбинация триметазида МВ и  $\beta$ -адреноблокатора обеспечила более значимый антиангинальный эффект, чем добавление изосорбида динитрата, что проявлялось в снижении частоты приступов стенокардии, уменьшении потребности в нитратах короткого действия и улучшении качества жизни пациентов при оценке по специализированному опроснику SAQ [28].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при выборе антиангинальной терапии у пациентов со стабильной стенокардией необходимо рассматривать возможность применения комбинаций препаратов как первой, так и второй линии с целью реального повышения эффективности лечения, его безопасности и переносимости и достижения главных целей терапии – снижения клинических проявлений стенокардии, улучшения качества жизни пациентов и прогноза заболевания, связанного со снижением риска ССО. Целесообразно и оправдано более

широкое применение препаратов второй линии, в частности триметазидина, на любом этапе терапии стабильной стенокардии для усиления антиангинальной эффективности  $\beta$ -адреноблокаторов, антагонистов кальция и нитратов пролонгированного действия, особенно у пациентов с особенностями гемодинамики (артериальная гипотония, нарушения ритма и проводимости), что продемонстрировано в приведенном клиническом примере. Дополнение триметазидина к арсеналу традиционных антиангинальных препаратов эффективно применяется в практической деятельности и отражено в новых клинических рекомендациях Министерства здравоохранения РФ 2020 г. [2]. Накопленный опыт использования триметазидина позволяет патогенетически обоснованно подходить к терапии стабильной ИБС, влияя на восстановление баланса между потребностью в кислороде и его доставкой к сердечной мышце, а профиль

безопасности расширяет возможности применения препарата у пациентов с коморбидной патологией и (или) старших возрастных групп.

На российском фармацевтическом рынке имеется препарат Депренорм® ОД 70 мг пролонгированного высвобождения (ЗАО «Канонфарма Продакшн», Россия) с кратностью приема 1 р/сут утром. Именно его мы использовали при лечении пациента, клинический пример которого описан в настоящей статье. Высокая эффективность и безопасность Депренорма, удобный режим дозирования (1 р/сут утром), несомненно, способствуют повышению приверженности пациентов к лечению и, следовательно, повышению его эффективности. 

Поступила / Received 17.05.2021

Поступила после рецензирования / Revised 03.06.2021

Принята в печать / Accepted 04.06.2021

## Список литературы

- Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Лякишев А.А., Лупанов В.П., Панченко Е.П., Комаров А.Л. и др. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Практические рекомендации. *Кардиологический вестник*. 2015;(3):3–33. Режим доступа: [https://cardioweb.ru/files/Cardiovest/Kardiovest\\_3\\_2015.pdf](https://cardioweb.ru/files/Cardiovest/Kardiovest_3_2015.pdf).
- Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Кашталап В.В., Бощенко А.А., Руда М.М., Акчурин Р.С. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076. <https://doi.org/10.15829/29/1560-4071-2020-4076>.
- Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>.
- Чазов Е.И. (ред.). *Руководство по кардиологии*. В 4 т. М.: Практика; 2014.
- Карпов Ю. А., Сорокин Е. В. *Стабильная ишемическая болезнь сердца: стратегия и тактика лечения*. 2-е изд. М.: Медицинское информационное агентство; 2012. 272 с.
- Sampeau L. Letter: Grading of Angina Pectoris. *Circulation*. 1976;54(3):522–523. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/947585/>.
- Погосова Н.В., Юферева Ю.М., Соколова О.Ю. Качество жизни больных тремя формами ишемической болезни сердца: состояние проблемы, методы оценки, взаимосвязь с психологическим статусом и прогностическое значение *Профилактическая медицина*. 2015;(6):97–104. <https://doi.org/10.17116/profmed201518697-104>.
- Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budaj A. 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz296>.
- Lopaschuk G.D. Optimizing Cardiac Energy Metabolism: How Can Fatty Acid and Carbohydrate Metabolism Be Manipulated? *Coron Artery Dis*. 2001;12(Suppl 1):S8–S11. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11286307/>.
- Асташкин Е.И., Глезер М.Г. *Механизм действия миокардиальных цитопротекторов. Новый взгляд. Энергетический обмен сердца*. Вып. 3. М.: Медиком; 2010. 12 с.
- Lavanchy N., Martin J., Rossi A. Anti-Ischemic Effects of Trimetazidine: 31P-NMR Spectroscopy in the Isolated Rat Heart. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1987;286(1):97–110. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3592863/>.
- Renard J.F. Internal pH, Na<sup>+</sup>, and Ca<sup>2+</sup> Regulation by Trimetazidine during caRdiac Cell Acidosis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1988;1(6):677–686. <https://doi.org/10.1007/BF02125756>.
- Honore E., Adamantidis M.M., Chalice C.E., Dupuis B.A. Cardioprotection by Calcium Antagonists, Pyridoxilate and Trimetazidine. *IRSC Med Sci*. 1986;(14):938–939.
- Roulet M.J., Garnier D. The Anti-Anginal Drug, Trimetazidine, Potentiates the Tension on Hypoxic Ductus Arteriosus. *INSERM*. 1984;(124):481–488.
- Maridonneau-Parini I., Harpey C. Effects of Trimetazidine on Membrane Damage Induced by Oxygen Free Radicals in Human Red Cells. *Br J Clin Pharmacol*. 1985;20(2):148–151. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1985.tb05047x>.
- Dalla-Volta S., Maraglino G., Della-Valentina P., Viena P., Desideri A. Comparison of Trimetazidine with Nifedipine in Effort Angina: A Double-Blind, Crossover Study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1990;4(Suppl 4):853–859. <https://doi.org/10.1007/bf00051292>.
- Detry J.M., Sellier P., Pennaforte S., Cockinos D., Dargie H., Mathes P. 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(3):279–288. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1994.tb04276.x>.
- Michaelides A., Spiropoulos K., Dimopoulos K., Athanasiades D., Toutouzas P. Antianginal Efficacy of the Combination of Trimetazidine-Propranolol Compared with Isosorbide Dinitrate-Propranolol in Patients with Stable Angina. *Clin Drug Investig*. 1997;13(1):8–14. <https://doi.org/10.2165/00044011-199713010-00002>.
- Manchanda S.C., Krishnaswami S. Combination Treatment with Trimetazidine and Diltiazem in Stable Angina Pectoris. *Heart*. 1997;78(4):353–357. <https://doi.org/10.1136/hrt.78.4.353>.
- Marzilli M., Klein W.W. Efficacy and Tolerability of Trimetazidine in Stable Angina: A Meta-Analysis of Randomized, Double-Blind, Controlled Trials. *Coron Artery Dis*. 2003;14(2):171–179. <https://doi.org/10.1097/00019501-200304000-00010>.
- Sellier P., Broustet J.P. Assessment of Anti-Ischemic 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(5):361–369. <https://doi.org/10.2165/00129784-200303050-00007>.
- Chazov E.I., Lepakchin V.K., Zharova E.A., Fitilev S.B., Levin A.M., Rumiantzeva E.G., Fitileva T.B. 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. <https://doi.org/10.1097/00045391-200501000-00006>.
- Жарова Е.А., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б., Левин А.М., Румянцева Е.Г. Триметазидин в комбинированной терапии стенокардии напряжения. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2002;1(4):204–207. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32310648>.
- Сыркин А.Л., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б., Иванова Е.В., Титарова Ю.Ю., Левин А.М. Триметазидин при стабильной стенокардии напряжения у больных старше 65 лет. Исследование TRIMER (Trimetazidine in Elderly People). *Кардиология*. 2002;42(6):24–31. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=14930924>.
- Spertus J.A., Winder J.A., Dewhurst T.A., Deyo R.A., Prodzinski J., McDonnell M., Fihn S.D. Development and Evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: A New Functional Status Measure for Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(2):333–341. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)00397-9](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)00397-9).
- Szved H., Pachocki R., Domzal-Bochenska M., Szymczak K., Szydowski Z., Paradowski A. et al. Efficacy and Tolerance of Trimetazidine, a Metabolic Antianginal, in Combination with a Hemodynamic Antianginal in Stable Exertion Angina. TRIMPOL I, a Multicenter Study. *Presse Med*. 2000;29(10):533–538. (In French) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10761517/>.
- Маколкин В.И., Осадчий К.К. Эффективность и переносимость триметазидина при лечении стабильной стенокардии напряжения в течение 8 недель (российское исследование ТРИУМФ). *Кардиология*. 2003;43(6):18–22. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17084535>.
- Оганов Р.Г., Глезер М.Г., Деев А.Д. Результаты российского исследования «ПАРАЛЛЕЛЬ»: программа выявления пациентов с неэффективной терапией бета-блокаторами и сравнительной оценки эффективности добавления к терапии Предукутала МВ или изосорбида динитрата при стабильной стенокардии. *Кардиология*. 2007;47(3):4–13.

## References

- Karpov Yu.A., Kukharchuk V.V., Lyakishev A.A., Lupanov V.P., Panchenko E.P., Komarov A.L. et al. Diagnosis and Treatment of Chronic Ischemic Heart Disease. Practical Advice. *Kardiologicheskiy vestnik = Russian Cardiology Bulletin*. 2015;(3):3–33. (In Russ.) Available at: [https://cardioweb.ru/files/Cardiovest/Kardiovest\\_3\\_2015.pdf](https://cardioweb.ru/files/Cardiovest/Kardiovest_3_2015.pdf).
- Barbarash O.L., Karpov Yu.A., Kashtalov V.V., Boschenko A.A., Ruda M.M., Akchurin R.S. et al. Clinical Practice Guidelines for Stable Coronary Artery Disease. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/291560-4071-2020-4076>.
- Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>.
- Chazov E.I. (ed.). *Guide to Cardiology*. In 4 vol. Moscow: Praktika; 2014. (In Russ.)
- Karpov Yu.A., Sorokin E.V. *Stable Coronary Heart Disease: Strategy and Tactics of Treatment*. 2<sup>nd</sup> ed. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2012. 272 p. (In Russ.)
- Campeau L. Letter: Grading of Angina Pectoris. *Circulation*. 1976;54(3):522–523. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/947585/>.
- Pogosova N.V., Yufereva Yu.M., Sokolova O.Yu. Quality of Life in Patients with Three Forms of Coronary Heart Disease: Status of the Problem, Assessment Methods, Relationship to Psychological Status, and Prognostic Value. *Profilakticheskaya meditsina = Prophylactic Medicine*. 2015;(6):97–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed201518697-104>.
- Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budaj A. 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz296>.
- Lopashchuk G.D. Optimizing Cardiac Energy Metabolism: How Can Fatty Acid and Carbohydrate Metabolism Be Manipulated? *Coron Artery Dis*. 2001;12(Suppl 1): S8–S11. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11286307/>.
- Astashkin Ye.I., Glezer M.G. *The Action Mechanism of Myocardial Cytoprotectors. A New Look. Energy exchange of the heart*. Issue 3. Moscow: Medikom; 2010. 12 p. (In Russ.)
- Lavanchy N., Martin J., Rossi A. Anti-Ischemic Effects of Trimetazidine: 31P-NMR Spectroscopy in the Isolated Rat Heart. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1987;286(1):97–110. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3592863/>.
- Renaud J.F. Internal pH, Na<sup>+</sup>, and Ca<sup>2+</sup> Regulation by Trimetazidine during caRdiac Cell Acidosis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1988;1(6):677–686. <https://doi.org/10.1007/BF02125756>.
- Honore E., Adamantidis M.M., Challice C.E., Dupuis B.A. Cardioprotection by Calcium Antagonists, Pyridoxilate and Trimetazidine. *IRSC Med Sci*. 1986;(14):938–939.
- Roulet M.J., Garnier D. The Anti-Anginal Drug, Trimetazidine, Potentiates the Tension on Hypoxic Ductus Arteriosus. *INSERM*. 1984;(124):481–488
- Maridonneau-Parini I., Harpey C. Effects of Trimetazidine on Membrane Damage Induced by Oxygen Free Radicals in Human Red Cells. *Br J Clin Pharmacol*. 1985;20(2):148–151. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1985.tb05047.x>.
- Dalla-Volta S., Maraglino G., Della-Valentina P., Viena P., Desideri A. Comparison of Trimetazidine with Nifedipine in Effort Angina: A Double-Blind, Crossover Study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1990;4(Suppl 4):853–859. <https://doi.org/10.1007/bf00051292>.
- Detry J.M., Sellier P., Pennaforte S., Cokkinos D., Dargie H., Mathes P. 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(3):279–288. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1994.tb04276.x>.
- Michaelides A., Spiropoulos K., Dimopoulos K., Athanasiades D., Toutouzas P. Antianginal Efficacy of the Combination of Trimetazidine-Propranolol Compared with Isosorbide Dinitrate-Propranolol in Patients with Stable Angina. *Clin Drug Invest*. 1997;13(1):8–14. <https://doi.org/10.2165/00044011-199713010-00002>.
- Manchanda S.C., Krishnaswami S. Combination Treatment with Trimetazidine and Diltiazem in Stable Angina Pectoris. *Heart*. 1997;78(4):353–357. <https://doi.org/10.1136/hrt.78.4.353>.
- Marzilli M., Klein W.W. Efficacy and Tolerability of Trimetazidine in Stable Angina: A Meta-Analysis of Randomized, Double-Blind, Controlled Trials. *Coron Artery Dis*. 2003;14(2):171–179. <https://doi.org/10.1097/00019501-200304000-00010>.
- Sellier P., Broustet J.P. Assessment of Anti-Ischemic 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(5):361–369. <https://doi.org/10.2165/00129784-200303050-00007>.
- Chazov E.I., Lepakhin V.K., Zharova E.A., Fitilev S.B., Levin A.M., Rumiantzeva E.G., Fitileva T.B. 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. <https://doi.org/10.1097/00045391-200501000-00006>.
- Zharova E.A., Lepakhin V.K., Fitilev S.B., Levin A.M., Rummyantseva E.G. Trimetazidine in Combination Therapy of Exertional Angina. *Serdtshe: zhurnal dlya praktikuyushchikh vrachev = Heart: A Journal for Medical Practitioners*. 2002;1(4):204–207. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32310648>.
- Syrkin A.L., Lepakhin V.K., Fitilev S.B., Ivanova E.V., Titurova Iu.Iu., Levin A.M. Trimetazidine in Pectoris Patients Older Than 65 Years with Stable Angina. *Kardiologiya*. 2002;42(6):24–31. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12494126/>.
- Spertus J.A., Winder J.A., Dewhurst T.A., Deyo R.A., Prodzinski J., McDonnell M., Fihn S.D. Development and Evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: A New Functional Status Measure for Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(2):333–341. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)00397-9](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)00397-9).
- Szed H., Pachocki R., Domzal-Bochenska M., Szymczak K., Szydlowski Z., Paradowski A. et al. Efficacy and Tolerance of Trimetazidine, a Metabolic Antianginal, in Combination with a Hemodynamic Antianginal in Stable Exertion Angina. TRIMPOL I, a Multicenter Study. *Presse Med*. 2000;29(10):533–538. (In French) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10761517/>.
- Makolkina V.I., Osadchik K.K. Efficacy and Tolerability of Trimetazidine in the Treatment of Stable Effort Angina (TRIUMPH Study in Russia). *Kardiologiya*. 2003;43(6):18–22. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12974255/>.
- Oganov R.G., Glezer M.G., Deev A.D. Program for Detection of Patients with Ineffective Therapy with Beta-Adrenoblockers and Comparative Assessment of Efficacy of Addition of Trimetazidine MB or Isosorbide Dinitrate in Stable Angina. Results of a Russian Study Parallel. *Kardiologiya*. 2007;47(3):4–13. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17506199/>.

## Информация об авторах:

**Борисова Екатерина Викторовна**, к.м.н., врач-кардиолог, Городская клиническая больница имени Е.О. Мухина; 111399, Россия, Москва, Федеративный проспект, д. 17; [ekaterina-vikt@mail.ru](mailto:ekaterina-vikt@mail.ru)

**Остроумова Ольга Дмитриевна**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и полиморбидной патологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; [ostroumova.olga@mail.ru](mailto:ostroumova.olga@mail.ru)

**Переверзев Антон Павлович**, к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; [acchirurg@mail.ru](mailto:acchirurg@mail.ru)

**Павлеева Елена Евгеньевна**, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; [pavleeva.elena@mail.ru](mailto:pavleeva.elena@mail.ru)

## Information about the authors:

**Ekaterina V. Borisova**, Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, Mukhin City Clinical Hospital; 17, Federativny Ave., Moscow, 111399, Russia; [ekaterina-vikt@mail.ru](mailto:ekaterina-vikt@mail.ru)

**Olga D. Ostroumova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propædeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; [ostroumova.olga@mail.ru](mailto:ostroumova.olga@mail.ru)

**Anton P. Pereverzev**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; [acchirurg@mail.ru](mailto:acchirurg@mail.ru)

**Elena E. Pavleeva**, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Propædeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; [pavleeva.elena@mail.ru](mailto:pavleeva.elena@mail.ru)