

В.В. Самойленко
ММА им. И.М. Сеченова

ПРОБЛЕМЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ

Контакты: Валерий Вячеславович Самойленко valery_samoilenko@yahoo.com

Стабильная стенокардия представляет собой клиническую проблему, существенно ограничивающую качество жизни пациентов. Несмотря на широкое внедрение в течение последних десятилетий методов интервенционной кардиологии, доля пациентов, нуждающихся в постоянной антиангинальной терапии, увеличивается. Современная медикаментозная антиангинальная терапия в основном направлена на устранение дисбаланса между доставкой кислорода к миокарду и потребностью в нем путем изменения гемодинамических показателей. К сожалению, эффективность такого подхода имеет свои ограничения, в первую очередь, из-за наличия противопоказаний и плохой переносимости лечения. Разработка новых подходов, направленных на оптимизацию метаболизма в сердечной мышце, может стать важной стратегией повышения эффективности медикаментозной антиангинальной терапии.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, ишемия, антиангинальные средства, оптимизация метаболизма, доказательная медицина

PROBLEMS OF DRUG THERAPY FOR STABLE ANGINA PECTORIS

V.V. Samoilenko

*Department of Faculty Therapy No. 1, Medical Faculty
I.M. Sechenov Moscow Medical Academy*

Stable angina pectoris is a common clinical problem that significantly deteriorates the quality of patients' life. In spite of the fact that techniques of intervention cardiology have been widely introduced in the past decades, the proportion of patients needing chronic antianginal therapy is on the increase. Current antianginal drug therapy is mainly aimed at correcting the imbalance of myocardial delivery of oxygen and its requirement, by changing hemodynamic parameters. Unfortunately, this approach has its limitations, firstly due to contraindications and poor tolerability. The development of new approaches to optimizing myocardial metabolism may be an important strategy for enhancing the efficiency of antianginal drug therapy.

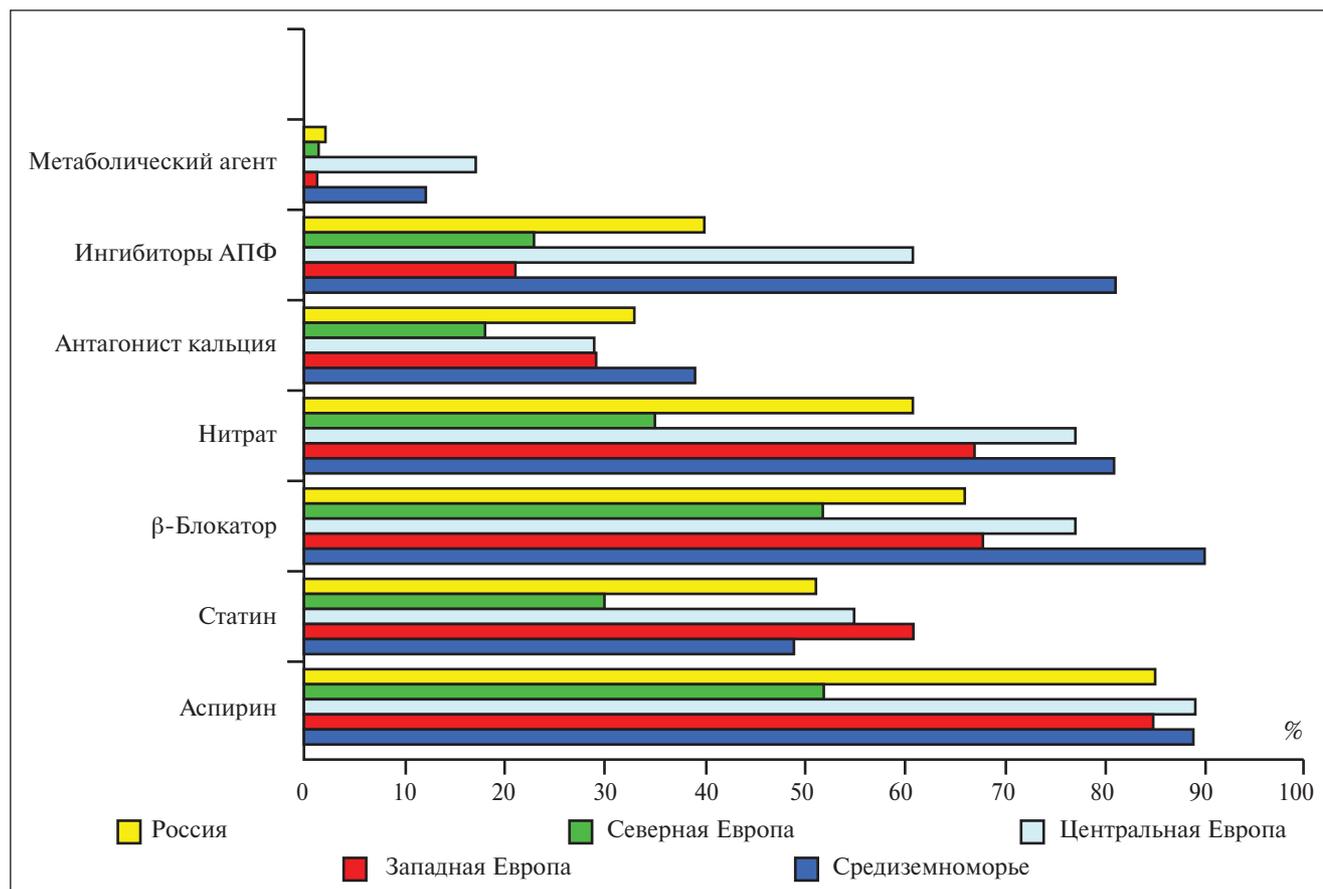
Key words: stable angina, ischemia, antianginal drugs, metabolism optimization, evidence-based medicine

Несмотря на огромные достижения современной кардиологии, актуальность проблемы лечения пациентов с хроническими формами ишемической болезни сердца (ИБС), в частности со стабильной стенокардией (СС), возрастает еще в большей степени. Наблюдающиеся изменения в структуре заболеваемости и смертности, связанные с эффективностью мер первичной и вторичной профилактики и тенденцией к постарению населения, сопровождаются увеличением доли лиц пожилого возраста среди пациентов с СС со всеми вытекающими последствиями (коморбидность, лекарственные взаимодействия, экономические факторы и т.д.). Точно оценить распространенность СС не представляется возможным. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о росте распространенности стенокардии по мере увеличения возраста — с 0,1—1% у женщин и 2—5% у мужчин в возрастной группе 45—54 года до 10—15% и 10—20% со-

ответственно в возрастной группе 65—74 года. Таким образом, в большинстве европейских стран стенокардией страдают от 20 до 40 тыс. человек на 1 млн населения. При этом смертность в течение года колеблется от 0,9 до 1,4%, а частота развития нефатального инфаркта миокарда (ИМ) от 0,5 до 2,6% [1]. Следует также отметить, что стенокардия сама по себе оказывает крайне негативное влияние на качество жизни практически во всех ее проявлениях [2]. Что касается Российской Федерации, то сложившаяся неблагоприятная эпидемиологическая ситуация в отношении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний диктует необходимость более агрессивных стратегий первичной и вторичной профилактики. По данным на 2003 г., на долю ИБС приходилось 26% причин всех смертельных исходов, а показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 3,5 раза выше, чем в странах Западной Европы. Поэтому проблема эффективно-

го лечения пациентов с хроническими формами ИБС оказывается в центре внимания. Насколько эффективным является лечение больных стенокардией в России? Косвенно ответ на этот вопрос был получен в результате исследования Angina Treatment Pattern (АТР), в котором участвовали 167 врачей (82 кардиолога и 85 терапевтов) из 17 регионов РФ [3]. В исследование включали больных стенокардией, последовательно обратившихся к врачу поликлиники в течение 2 нед, с минимальной, по мнению врача, необходимостью изменений в схеме лечения ИБС. Во время первого визита проводили расспрос и физическое обследование больного. Затем в течение месяца больной ежедневно заносил в дневник информацию о приступах стенокардии и количестве принятых таблеток нитроглицерина. Во время второго визита врач собирал дневниковые записи и проводил заключительное обследование больного. Среднее число приступов стенокардии в течение 1 мес между двумя визитами к врачу составило более 7 в неделю, соотношение пациентов с различными функциональными классами стенокардии при первом и втором визитах не изменилось (причем доля пациентов с III и IV функ-

циональным классом составила более 30%), у 67% больных частота ангинозных приступов осталась прежней, а 5% больных отметили даже ее увеличение. Если учесть, что в соответствии с критериями включения все больные получали антиангинальную терапию не только в процессе 4-недельного наблюдения, но и в течение минимум 6 мес до начала исследования, такое лечение невозможно назвать эффективным. С другой стороны, в исследовании Euro Heart Survey проводилась оценка тактики лечения пациентов со стенокардией в течение месяца после первичного обращения к кардиологу [4]. Результаты исследования выявили целый ряд общих для всех европейских стран проблем, в первую очередь — разрыв между реальным положением дел и рекомендациями международных и национальных кардиологических организаций. В то же время существенных различий в первичной тактике лечения больных стенокардией в России и странах Европы выявлено не было (см. рисунок). Поэтому, вероятнее всего, проблема заключается не только в отсутствии следования рекомендациям, но и в ограниченной эффективности современных антиангинальных препаратов.



Частота назначения препаратов для вторичной профилактики инфаркта и коронарной смерти в России и странах Европы (по данным исследования Euro Heart Survey)



Депренорм® МВ 35_{мг}

триметазидин

Три круга защиты для кардиомиоцитов

- Цитопротективное действие;
- Антиагрегационный эффект;
- Нормализацию метаболизма клеток, подверженных ишемии.



КАНОНФАРМА
продакшн

www.canonpharma.ru

Таблица 1. Рекомендации по лекарственной терапии СС (I класс)*

Цель терапии	ACC/АНА, 2002	ESC, 2006
Улучшение прогноза	Аспирин ^А . β-Блокаторы ^А (при наличии перенесенного ИМ. Ингибиторы АПФ ^А (при дисфункции ЛЖ или сахарном диабете). Статины ^А	Аспирин ^А . Статины ^А . Ингибиторы АПФ ^А (при наличии артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, дисфункции ЛЖ, перенесенного ИМ, сахарного диабета). β-Блокаторы ^А (при наличии перенесенного ИМ или сердечной недостаточности)
Контроль симптоматики	Нитроглицерин короткого действия сублингвально или в виде спрея для купирования приступа стенокардии ^А . β ₁ -Блокаторы ^А . Антагонисты кальция или пролонгированные нитраты при наличии противопоказаний к применению β-блокаторов ^В . Антагонисты кальция или пролонгированные нитраты дополнительно к β-блокаторам при недостаточном эффекте ^В	Нитроглицерин короткого действия для купирования и ситуационной профилактики приступов стенокардии ^А . β ₁ -Блокаторы ^А . При непереносимости β-блокатора попытка монотерапии антагонистом кальция длительного действия ^А , пролонгированным нитратом ^С или никорандилом ^С . При недостаточном эффекте монотерапии β-блокатором добавление дигидропиридинового антагониста кальция ^В

Примечание. * I класс рекомендаций соответствует вмешательствам, эффективность которых убедительно доказана в ходе рандомизированных контролируемых исследований. ЛЖ — левый желудочек, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент. А, В, С — уровень доказательности.

Общие принципы и проблемы современной антиангинальной терапии

Лечение пациентов с СС преследует две основные цели. Первая заключается в профилактике инфаркта миокарда и смерти, тем самым достигается увеличение продолжительности жизни, вторая — в уменьшении частоты и интенсивности приступов стенокардии, тем самым достигается улучшение качества жизни [5]. В этой связи все препараты, применяемые для лечения пациентов с СС, можно разделить на 2 большие группы: препараты для улучшения прогноза и препараты для контроля клинических проявлений (табл. 1). Терапия, направленная на профилактику смерти, имеет наивысший приоритет, поэтому при выборе первоначальной тактики лечения предпочтение отдается препаратам с доказанным преимуществом в профилактике смерти. В то же время препараты, улучшающие прогноз, как правило, оказывают слабое положительное влияние на клиническую симптоматику, в связи с чем возникает необходимость комбинировать их с собственно антиангинальными препаратами. По вполне понятным причинам лечение несколькими препаратами, как правило, менее доступно с экономической точки зрения, что особенно актуально для наших пациентов. Нередко стоимость препаратов становится решающим фактором при выборе терапии. Вследствие этого оптимизация лечения с учетом принципов доказательной медицины становится важнейшей частью тактики ведения больных со стенокардией. С точки зрения антиангинальной эффективности главным критерием лечения больного является полное или почти полное (не выше I функционального класса) устранение ангинозных приступов с возвращением к нормальной физической активности при минимальной выраженности побочных

эффектов терапии. К сожалению, в большинстве случаев при отсутствии возможности реваскуляризации эти критерии оказываются недостижимыми. В то же время для большинства российских пациентов возможность проведения реваскуляризации остается ограниченной в силу ряда обстоятельств, кроме того, в определенной доле случаев она технически неосуществима вследствие особенностей коронарной анатомии. Но даже в том случае, когда реваскуляризация успешно проведена, более половины пациентов нуждаются уже через год в постоянной антиангинальной терапии [6]. Другая проблема заключается в том, что у 5—10% пациентов клинические проявления сохраняются, несмотря на оптимальную с точки зрения дозирования медикаментозную терапию. В этом случае выбор лекарственных препаратов ограничен, поэтому лечение носит, как правило, экспериментальный характер и включает в себя сочетание методов лекарственной и нелекарственной терапии [7, 8].

Наиболее частой проблемой, с которой сталкиваются при лечении стенокардии, является плохая переносимость антиангинальной терапии при назначении препаратов в рекомендуемых дозах [9]. В основе механизма действия основных групп антиангинальных препаратов лежит влияние на гемодинамические факторы, определяющие равновесие между доставкой кислорода и потребностью в нем миокарда (частота и сила сердечных сокращений, пред- и постнагрузка, коронарный кровоток и т.д.; табл. 2) [10].

Практически каждый из применяющихся в настоящее время антиангинальных препаратов обладает определенным спектром выраженных в той или иной степени побочных эффектов, которые при назначении в виде монотерапии обычно не приводят к необходимости отмены. К сожа-

Таблица 2. Влияние основных групп антиангинальных препаратов на гемодинамические показатели [42]

Показатель	Антагонисты кальция					β-Блокаторы
	Нитраты	дигидропиридины	верапамил	дилтиазем		
Снабжение миокарда кислородом коронарный кровоток «динамический стеноз»	↑ ↓	↑ ↓	↑ ↓	↑ ↓	↑ ↓	↓ ↑
Потребность миокарда в кислороде						
ЧСС	↑	↑	↓	↓	↓	↓↓
сократимость	0	↓	↓	↓	↓	↓↓
преднагрузка	↓↓	0	0	0	0	↓↓
постнагрузка	↓	↓	↓	↓	↓	0/↓
минутный объем	↑	↑	↑	↑	↑	↓
СА/АВ-проводимость	0	0	↓	↓	↓	↓↓

лению, доказательная база в пользу эффективности монотерапии антиангинальными препаратами (β-блокаторы, антагонисты кальция, нитраты, никорандил) выглядит неубедительно и представлена только на уровне соглашения экспертов [11]. Клинический опыт также показывает, что монотерапия одним из антиангинальных препаратов гемодинамического действия в большинстве случаев оказывается недостаточно эффективной. На практике широко применяются комбинации двух или трех антиангинальных препаратов. Например, в многоцентровом исследовании, проводившемся в США, в котором участвовали 1266 врачей общей практики и 5125 пациентов, частота назначения комбинаций антиангинальных препаратов составила 65% [12]. По данным российской части уже упоминавшегося многоцентрового исследования АТР, в котором участвовали 167 врачей из 17 регионов России, набравших 1653 пациента, частота назначения комбинированной терапии достигла 76%. Естественно, назначая комбинацию препаратов, врачи ожидают существенного увеличения антиангинальной эффективности такой терапии. Однако результаты целого ряда многоцентровых исследований свидетельствуют об отсутствии какого-либо преимущества при применении комбинации антиангинальных препаратов с однотипным (гемодинамическим) механизмом действия и об увеличении частоты развития побочных эффектов, требующих отмены лечения [13–16].

Таким образом, имеющиеся на сегодня данные убеждают в недостаточной эффективности традиционного подхода к лечению СС, основанного на комбинированном применении антиангинальных препаратов с гемодинамическим механизмом действия. Одним из возможных направлений улучшения эффективности антиангинальной терапии является разработка новых препаратов с оригинальным гемодинамическим механизмом действия, отличным от такового уже

существующих антиангинальных средств. К таким препаратам относятся никорандил и ивабрадин. Никорандил представляет собой гибридное вещество, состоящее из двух компонентов — производного никотинамида и органического нитрата. Механизм действия никорандила заключается в открывании K_{ATP} -каналов [17]. Препарат более 20 лет применяется в Японии и более 10 лет — в Европе. Результаты клинических испытаний подтвердили антиангинальную эффективность никорандила, что позволило включить данный препарат в европейские рекомендации по лечению СС в качестве адъювантного средства при неэффективности традиционной комбинированной терапии. Ивабрадин ингибирует входящий Na^+/K^+ -ток (I_f), активируемый реполяризацией, что приводит к уменьшению частоты сердечных сокращений и, таким образом, потребности миокарда в кислороде. В настоящее время препарат находится на стадии изучения клинической эффективности, однако результаты проведенных исследований выглядят достаточно обнадеживающе и позволяют рассматривать ивабрадин в качестве эффективного антиангинального препарата [18].

Другой подход к повышению эффективности медикаментозной антиангинальной терапии связан с использованием препаратов с принципиально новым механизмом действия, направленным не на изменение гемодинамических параметров, а на оптимизацию обмена веществ и энергии в кардиомиоцитах [19].

Роль препаратов с метаболическим механизмом действия в лечении СС

В течение многих десятилетий в традиционной кардиологии господствовал «непоколебимый консерватизм» — своего рода крепость, над которой развевалось знамя «коронарного кровотока» [20]. Это объяснялось, в первую очередь, тем, что классическая кардиология почти полностью базировалась на патологоанатомиче-

ских концепциях, и кризис чисто гемодинамических представлений стал очевиден уже в середине прошлого века. Бурное развитие экспериментальной и клинической кардиологии, наблюдавшееся в послевоенные годы, привело к разработке концепции возможной медикаментозной коррекции нарушений обмена в сердечной мышце при различных состояниях. Еще в 1914 г. Budingен попытался применить внутривенное введение глюкозы для лечения больных тяжелой стенокардией, фактически став первооткрывателем метаболического подхода к лечению ИБС. В качестве потенциальных терапевтических агентов были испытаны витамины группы В, препараты калия, аденозин, АТФ, кокарбоксилаза [21], изучалось влияние на метаболические процессы в сердце сердечных гликозидов [22]. Отечественные ученые изучали метаболические эффекты карнозина [23]. К сожалению, на тот момент работы были в большей степени экспериментальными, методология их проведения — трудоемкой и дорогостоящей, а результаты — противоречивыми, поэтому широкого применения в клинической практике эти препараты не получили.

Рождение метаболического подхода в лечении ИБС традиционно связывают с применением глюкозоинсулинокальевой смеси (ГИК). В 1962 г. D. Sodi-Pallares впервые в небольшом нерандомизированном исследовании показал, что ГИК положительно влияет на динамику ЭКГ при остром ИМ, улучшает раннюю выживаемость [24]. Результаты дальнейших исследований были противоречивы, многие из них отличались неудовлетворительным дизайном, однако в любом случае это было первая попытка оценить эффективность препарата с метаболическим механизмом действия с позиций тогда еще только нарождавшейся доказательной медицины.

Параллельно уже начавшимся клиническим испытаниям продолжались экспериментальные работы по изучению обменных процессов в сердце [25, 26]. Результаты этих работ наметили основные пути оптимизации метаболизма в ишемизированном сердце, которые принципиально можно свести к четырем основным механизмам: увеличение поступления глюкозы в миокард, стимуляция окисления глюкозы, уменьшение поступления в миокард жирных кислот и уменьшение окисления жирных кислот (табл. 3).

Наиболее изученным препаратом из группы метаболических агентов является триметазидин, синтезированный в 1961 г. Механизм действия триметазидина на сегодня окончательно расшифрован. Препарат избирательно ингибирует

длинноцепочечную 3-кетоацил-КоА-тиолазу (3-КАТ) — ключевой фермент β -окисления свободных жирных кислот (СЖК) [27]. Ингибируя β -окисление СЖК, триметазидин обеспечивает увеличение активности ключевого фермента окисления глюкозы — пируватдегидрогеназы. Это приводит к метаболическому «сдвигу» от окисления СЖК к окислению глюкозы [28]. В результате повышается ресинтез АТФ в условиях ишемии, восстанавливается сопряжение гликолиза и окислительного декарбоксилирования [29], уменьшается клеточный ацидоз и предотвращается избыточное накопление ионов кальция [30]. Триметазидин усиливает также обмен фосфолипидов клеточных мембран, что приводит к уменьшению содержания СЖК и предотвращает их неблагоприятное воздействие на функции кардиомиоцитов [31]. Выявленные ранее в экспериментах разнообразные эффекты триметазидина в условиях ишемии и реперфузии (предупреждение образования свободных радикалов и пр.), по-видимому, являются следствием его воздействия на метаболизм [32]. При этом препарат не воздействует на центральную гемодинамику (в частности, не изменяет частоту сердечных сокращений, пред- и постнагрузку, коронарный кровоток). К настоящему времени помимо традиционной лекарственной формы триметазидина создана лекарственная форма с замедленным контролируемым высвобождением действующего вещества — триметазидин МВ (модифицированное высвобождение). Каждая таблетка новой лекарственной формы содержит по 35 мг триметазидина, кратность приема 2 раза в сутки. Исследования продемонстрировали, что триметазидин МВ биоэквивалентен триметазидину 20 мг, однако при его применении достигаются значительные клинические преимущества. При назначении триметазидина с МВ содержание препарата в плазме крови менее подвержено колебаниям, а равновесная концентрация триметазидина сохраняется более продолжительное время, чем при использовании таблеток с немедленным высвобождением, при этом минимальная концентрация действующего вещества увеличивается почти на треть [33]. Таким образом, новая лекарственная форма обеспечивает более надежный антиишемический и антиангинальный контроль в течение 24 ч. Кроме того, уменьшение кратности приема до 2 раз в сутки позволяет улучшить приверженность больных лечению.

За достаточно длительное время применения триметазидина его эффективность и безопасность были изучены и подтверждены в большом количестве исследований, в том числе и в Рос-

Таблица 3. Подходы к оптимизации обмена веществ в миокарде в условиях ишемии

Фармакологический подход	Механизм действия	Уровень доказательности при СС
Увеличение поступления глюкозы в миокард ГИК	Увеличение поступления субстрата и синтеза гликогена	C
Стимуляция окисления глюкозы дихлорацетат	Увеличение активности пируватдегидрогеназного комплекса	D
L-карнитин	Снижение уровня ацетилкоэнзима А	C
Уменьшение потребления миокардом жирных кислот ГИК	Подавление высвобождения СЖК адипоцитами	C
никотиновая кислота	Подавление высвобождения СЖК адипоцитами	D
Уменьшение окисления жирных кислот триметазидин	Ингибирование длинноцепочечной 3-КАТ	A
ранолазин	Селективный блокатор позднего натриевого тока	B
этомоксир	Ингибирование карнитинпальмитоилтрансферазы I	D
оксфеницин	Ингибирование карнитинацетилтрансферазы	D
пергексиллин	Ингибирование карнитинпальмитоилтрансферазы I	C
милдронат	Ингибирование β-окисления жирных кислот	C

Примечание. А — систематизированные обзоры, метаанализы; В — несколько рандомизированных контролируемых исследований; С — неконтролируемые исследования, исследования случай-контроль; D — мнение экспертов

Ф а р м а к о т е р а п и я

сии [34–38], однако это не позволило ему занять достойное место в рекомендациях по лечению СС, выпущенных под эгидой АСС/АНА и Европейского кардиологического общества. В рекомендациях Европейского кардиологического общества триметазидин упоминается как основной препарат с метаболическим механизмом действия, при этом показания к его применению относятся к классу IIb с уровнем доказательности В и включают в себя необходимость дополнительной терапии при неэффективности основных антиангинальных препаратов. В США триметазидин до сих пор не получил одобрения Управления по лекарственным препаратам и пищевым продуктам, а в Рекомендациях АСС/АНА упоминается в общем разделе «Другие антиангинальные препараты» с информационной целью наряду с ранолазином (получил одобрение FDA) и L-карнитином. Отчасти сложившаяся ситуация может быть связана с негативным «ярлыком» препарата метаболического действия, так как большая часть врачей справедливо оценивают роль препаратов данной группы в лечении ИБС, а отчасти — с отсутствием качественной доказательной базы [39] и агрессивной реклам-

ной политики компании-производителя оригинального препарата. Более того, результаты широко цитируемого метаанализа антиангинальной эффективности триметазида, проведенного M. Marzilli и W. Klein [40], вызвали резкую критику экспертов DARE, которые пришли к заключению, что выводы авторов не вытекают из анализируемых данных [41]. Все критические замечания потребовали получения более надежной доказательной базы. В связи с этим в 2006 г. сотрудниками Кокрановского сообщества был завершен анализ эффективности триметазида. Систематизированный обзор включал в себя 23 исследования с общим количеством участников 1378 человек. Авторы пришли к выводу о том, что триметазидин является эффективным препаратом для лечения СС и при комбинированном применении может уменьшить частоту случаев прекращения лечения вследствие побочных эффектов [42]. Эти данные позволяют рассматривать триметазидин в качестве оптимального антиангинального средства в комбинации с препаратом традиционного гемодинамического действия при недостаточной эффективности терапии СС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27:1341—81.
2. Pocock S., Henderson R., Seed P. et al. Quality of life, employment status, and anginal symptoms after coronary angioplasty or bypass surgery. 3-year follow-up in the Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA) Trial. *Circulation* 1996;94:135—42.
3. Оганов Р.Г., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование АТР «Angina Treatment Pattern»). *Кардиология* 2003;(5): 9—15.
4. Daly C., Clemens F., Lopez Sendon J.L. et al. The initial management of stable angina in Europe, from the Euro Heart Survey. *Eur Heart J* 2005;26:1011—22.
5. АНА/ACC 2002 Guidelines Update for the Management of Patients with Chronic Stable Angina. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *JACC* 2003;1.
6. Holubkov R., Laskey W.K., Haviland A. et al. Angina 1 year after percutaneous coronary intervention: a report from the NHLBI Dynamic Registry. *Am Heart J* 2002;144:826—33.
7. Mannheimer C., Camici P., Chester M.R. et al. The problem of chronic refractory angina. Report from the ESC Joint Study Group on the Treatment of Refractory Angina. *Eur Heart J* 2002;23:355—70.
8. Marzilli M. Angina «persistente»: l'approccio metabolico pu? essere una risposta adeguata? *Ital Heart J* 2004;5 (Suppl 2):375—41S.
9. Steg Ph.G., Himbert D. Unmet medical needs and therapeutic opportunities in stable angina. *Eur Heart J Suppl* 2005;7 (Suppl H):H7—H15.
10. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М., Медпрактика; 1996.
11. O'Toole L. Angina (stable). *Clin Evid* 2005;13:62—9.
12. Pepine C.J., Abrams J., Marks R.G. et al. Characteristics of a contemporary population with angina pectoris. *Am J Cardiol* 1994;74:226—31.
13. Fox K.M., Mulcahy D., Findlay I. et al. On behalf of the TIBET Study Group. The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and total ischaemic burden in 608 patients with stable angina. *Eur Heart J* 1996;17:96—103.
14. Ferguson J.D., Ormerod O., Lenox-Smith A.J. Bisoprolol alone and in combination with amlodipine or nifedipine in the treatment of chronic stable angina. *Int J Clin Pract* 2000;54(6):360—3.
15. Klein W. Treatment patterns in stable angina: objectives and reality. *Eur Heart J* 2001;3 (Suppl O): O8—O11.
16. Thadani U. Current medical management of chronic stable angina. *J Cardiovas Pharmacol Ther* 2004; 9(1 suppl):S11—S29.
17. Purcell H., Fox K. Potassium channel openers in myocardial ischaemia — clinical experience with nicorandil. *J Clin Basic Cardiol* 1999;2:12.
18. Tardif J.-C. Ivabradine in clinical practice: benefits of If inhibition. *Eur Heart J Suppl* 2005;7 (Suppl H):H29—H32.
19. Lee L., Horowitz J., Frenneaux M. Metabolic manipulation in ischaemic heart disease, a novel approach to treatment. *Eur Heart J* 2004;25:634—41.
20. Рааб В. Адренергическо-холинергическая регуляция обмена веществ и функций сердца. В кн.: Достижения кардиологии. Под ред. Р. Хегглина. М., Медгиз; 1959.
21. Пендль Ф. Обмен веществ сердца и терапия. В кн.: Достижения кардиологии. Под ред. Р. Хегглина. М., Медгиз; 1959.
22. Ротлин Е., Тэшлер М. О действии сердечных гликозидов на обмен веществ миокарда. В кн.: Достижения кардиологии. Под ред. Р. Хегглина. М., Медгиз; 1959.
23. Северин С.Е., Миловидова М.К., Бекина Р.М. Влияние карнозина на процессы фосфорилирования в сердечной мышце. *ДАН СССР* 1952;86(5):1001—4.
24. Sodi-Pallares D., Testelli M., Fishleder F. Effects of an intravenous infusion of a potassium—insulin—glucose solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1962;9:166—81.
25. Опи Л.Х. Обмен веществ и энергии в миокарде. В кн.: Физиология и патофизиология сердца. Пер. с англ. Под ред. Н. Сперелакиса. М., Медицина; 1990.
26. Stanley W.C., Recchia F.A., Lopaschuk G.D. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev* 2005;85:1093—129.
27. Kantor P.F., Lucien A., Kozak R., Lopaschuk G.D. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ Res* 2000;86:580—8.
28. Mody F.V., Singh B.N., Mohiuddin I.H. et al. Trimetazidine-induced enhancement of myocardial glucose utilization in normal and ischaemic myocardial tissue: an evaluation by positron emission tomography. *Am J Cardiol* 1998;82:42k.
29. Lopaschuk G.D., Kozak R. Trimetazidine inhibits fatty acid oxidation in the heart. *J Moll Cell Cardiol* 1998;30:A112—A113.
30. Lavanchy N., Martin J., Rossi A. Antiischemic effects of trimetazidine: 32P-NMR spectroscopy in the isolated rat heart. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1987;286: 97—110.
31. Sentex E., Sergiel J.P., Lucien A., Grinberg A. Trimetazidine increases phospholipid turnover in ventricular myocytes. *Mol Cell Biochem* 1997;175:153—62.
32. Stanley W.C., Marzilli M. Metabolic therapy in the treatment of ischemic heart disease: the pharmacology of trimetazidine. *Fundam Clin Pharmacol* 2003;17:133—45.
33. Jailon P. A bioequivalence study to compare the steady state pharmacokinetic profile of trimetazidine after a 4 day oral administration of 20 mg immediate release tablet and a 35 mg modified release tablet in 12 healthy volunteers. An open label randomised two-period cross-over study. http://www.servier.com/pro/cardiologie/vastarelmr/vastarel_formulation.asp
34. Makolkin V.I., Osadchiy K.K. Trimetazidine modified release in the treatment of stable angina. *TRIUMPH Study. Clin Drug Invest* 2004;24(12): 731—8.
35. Chazov E.I., Lepakchin V.K., Zharova E.A. 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.
36. Шабалин А.В., Никитин Ю.П. Защита кардиомиоцита. Современное состояние и перспективы. *Кардиология* 1999;29(3):4—10.
37. Шахнович Р.М. Оптимизация энергетического метаболизма у больных ишемической болезнью сердца. *РМЖ* 2001;9(15).
38. Сыркин А.Л., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Trimetazidin при стабильной стенокардии напряжения у больных старше 65 лет (TRIMEP-Trimetazidine in Elderly People). *Кардиология* 2002;(6):8—12.
39. Trimetazidine: a second look. Just a placebo. *Prescrire Int* 2000;9(45):207—9.
40. 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—9.
41. DARE abstract 20031055. <http://nhscrd.york.ac.uk/online/dare/20031055.htm>
42. Ciapponi A., Pizarro R., Harrison J. Trimetazidine for stable angina. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; 4. CD003614.