

ТРИМЕТАЗИДИН В ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ДОКАЗАННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

**В.В. Фомин,
С.В. Моисеев**

*Кафедра терапии
и профзаболеваний
ММА им. И.М. Сеченова*

Контакты: Виктор Викторович Фомин Fomin-vic@mtu-net.ru

Триметазидин — препарат, оптимизирующий метаболизм кардиомиоцитов в условиях гипоксии, обладает доказанной эффективностью при лечении стабильной стенокардии и ишемической кардиомиопатии. Результаты клинических и экспериментальных исследований указывают также на обоснованность его присоединения к стандартным схемам лечения хронической сердечной недостаточности. Определение дополнительных показаний к назначению триметазида возможно при подтверждении его положительного влияния на долгосрочный прогноз пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью, а также демонстрации пользы от применения этого препарата при некоронарогенных поражениях миокарда.

Ключевые слова: *триметазидин, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, лечение*

TRIMETAZIDINE IN THE TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES: VERIFIED CAPACITIES AND PROSPECTS

V.V. Fomin, S.V. Moiseyev

Department of Therapy and Occupational Diseases I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

Trimetazidine is a drug that optimizes cardiomyocytic metabolism under hypoxia and has a verified efficacy in the treatment of stable angina pectoris and ischemic cardiomyopathy. Clinical and experimental findings also point to the validity of its inclusion into the standard treatment regimens for chronic heart failure. Additional indications for the use of trimetazidine can be defined when there is evidence for its positive effects on long-term prognosis in patients with coronary heart disease and chronic heart failure and when its benefits in non-coronary-induced myocardial damage are shown.

Key words: *trimetazidine, coronary heart disease, chronic heart failure, treatment*

Введение

Улучшение сократительной функции кардиомиоцитов и защита их от ишемического повреждения за счет оптимизации процессов внутриклеточного метаболизма — одна из первоочередных целей фармакотерапии ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН), достичь которой пытались с помощью различных лекарственных препаратов. Большинство из них (рибоксин, кокарбоксилаза и другие) не оправдывали себя с точки зрения влияния на клинические проявления и прогноз болезней сердечно-сосудистой системы несмотря на фундаментальное патофизиологическое обоснование их действия и положительный опыт применения на экспериментальных моделях. Триметазидин — первый препарат «метаболического» ряда, обоснованность использования которого доказана в крупных клини-

ческих исследованиях, проведенных в соответствии с принципами так называемой медицины, основанной на доказательствах (evidence-based medicine) [1].

Триметазидин в лечении различных форм ИБС

Особенности механизма действия триметазида на предопределили его применение при различных формах ИБС. Уже в 1990 г. L. Brottier и соавт. [2] продемонстрировали явное (по сравнению с плацебо) уменьшение выраженности симптомов тяжелой ИБС спустя 6 мес непрерывного лечения триметазином в дополнение к стандартной антиангинальной терапии. У всех пациентов также была констатирована ХСН, обусловленная ИБС (ишемическая кардиомиопатия). После курса приема триметазида фракция выброса левого желудочка оказалась достоверно выше по сравнению с таковой у пациентов, не получавших этого препарата.

Не следует, очевидно, противопоставлять триметазидин стандартным схемам антиангинальной терапии; он, скорее, может служить полезным с точки зрения дальнейшего уменьшения выраженности симптомов дополнением, эффективность которого может быть изучена в сравнении с истинным плацебо. Возможность комбинации триметазидина с препаратами, составляющими основу лечения ИБС — β -адреноблокаторами, антагонистами кальция (как недигидропиридиновыми, так и длительно действующими дигидропиридиновыми), предопределена отсутствием его вмешательства в параметры системной гемодинамики, в том числе АД и частоту сердечных сокращений [3]. Сочетание триметазидина с дилтиаземом позволило достоверно уменьшить частоту приступов стенокардии и повысить переносимость физических нагрузок, при этом дополнительных нежелательных явлений не наблюдалось [4, 5]. У больных стабильной стенокардией присоединение триметазидина к пропранололу оказалось достоверно более эффективным по сравнению с комбинацией последнего с изосорбида динитратом [6].

Эффективность сочетания β -адреноблокаторов с триметазидином, продемонстрированная на сравнительно небольших группах больных стабильной стенокардией [7], в дальнейшем стала объектом изучения в контролируемых исследованиях. P. Sellier и соавт. [8] рандомизировали 223 больных стабильной стенокардией на получение атенолола с плацебо или комбинации атенолола с триметазидином замедленного высвобождения (триметазидин-МВ). Исследованию предшествовал «отмывочный» период продолжительностью 3 нед, в течение которых пациенты получали только атенолол и им дважды выполняли нагрузочную ЭКГ-пробу, которую повторяли спустя 8 нед после рандомизации. По завершении наблюдения оказалось, что прием триметазидина сопровождался достоверным ($p=0,005$) увеличением периода до появления депрессии сегмента ST на 1 мм, составившим 44 с по сравнению с группой плацебо. Кроме того, сочетание атенолола с триметазидином приводило к удлинению временного интервала, предшествовавшего ангинозным болям, обусловливавшим прекращение физической нагрузки [8].

В крупном (426 больных стабильной стенокардией) исследовании TRIMPOL II оценивали влияние триметазидина, присоединенного к метопрололу тартрату, назначавшемуся по 50 мг 2 раза в сутки, на толерантность к физическим нагрузкам, определявшуюся за 1 нед до рандомизации, исходно, а также на 4-й и 12-й неделях лечения. По сравнению с комбинацией плацебо с метопрололом тартратом сочетание последнего с триметазидином сопровождалось достоверным улучшением переносимости физических нагрузок, уменьшением частоты анги-

нальных приступов и потребности в нитратах (табл. 1). Переносимость триметазидина была хорошей [9]. Аналогичные данные, указывающие на возможность существенного повышения эффективности метопролола с помощью присоединения триметазидина, были получены в рандомизированном исследовании, включавшем 108 больных стенокардией напряжения [10].

Оправдано ли присоединение триметазидина в ситуации, когда антиангинальная терапия полностью подобрана, или же его преимущества заметны только в комбинации с β -адреноблокаторами? В.А. Алмазов и соавт. [11] изучили изменение клинических проявлений миокардиальной ишемии и переносимости физических нагрузок при лечении β -адреноблокаторами и/или нитратами в комбинации с триметазидином или плацебо больных стабильной стенокардией. У части из них была также выполнена стресс-эхокардиография (ЭхоКГ) с добутамином, целью которой было определение динамики нарушения локальной сократимости миокарда ишемической природы под действием триметазидина. В группе, принимавшей триметазидин, удалось добиться достоверных по сравнению с принимавшими плацебо снижения частоты приступов стенокардии, а также улучшения большинства параметров, характеризующих толерантность к физическим нагрузкам. Сопоставление результатов исходного стресс-эхокардиографического теста с проведенным спустя 30 дней приема триметазидина выявило статистически значимые удлинение периода, предшествующего появлению эхокардиографических признаков ишемии миокарда, увеличение времени до возникновения болей за грудиной, а также пороговой дозы добутамина [11]. Таким образом, влияние триметазидина на клинические проявления ИБС и оцененную с помощью нагрузочных ЭКГ-проб переносимость физических нагрузок у больных стабильной стенокардией, получающих базисную антиангинальную терапию, подтверждается уменьшением площади индуцированных ишемией нарушений локальной сократимости миокарда левого желудочка, регистрируемых при стресс-ЭхоКГ с добутамином.

С помощью стресс-ЭхоКГ с добутамином R. Bellardinelli и соавт. [12] оценивали влияние триметазидина на сократительную способность миокарда у больных ишемической кардиомиопатией (фракция выброса левого желудочка не превышала 38%). Все пациенты получали препараты, показанные при ИБС и ХСН (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, диуретики, сердечные гликозиды, а также β -адреноблокаторы и нитраты). Стресс-ЭхоКГ с добутамином выполняли исходно и спустя 2 мес приема триметазидина или плацебо. Только в группе, принимавшей триметазидин, к концу исследования было констатировано досто-

Таблица 1. Влияние комбинации метопролола тартрата с триметазидином ($n=179$) или плацебо ($n=168$) на переносимость физических нагрузок и клинические параметры у больных стабильной стенокардией: исследование TRIMPOL II (адаптировано из [9])

Показатель	Недели лечения	
	0 (исходно)	12 (завершение исследования)
Период, предшествующий депрессии сегмента ST на 1 мм, с		
плацебо	357±116	381±148
триметазидин	341±114	427±134**
Продолжительность физической нагрузки, с		
плацебо	432±111	458±134
триметазидин	420±108	485±122*
Максимальная депрессия сегмента ST, мм		
плацебо	1,73±0,63	1,71±0,72
триметазидин	1,67±0,46	1,42±0,71**
Период, предшествующий болям за грудиной, с		
плацебо	383±117	423±150
триметазидин	372±116	465±124**
Среднее число приступов стенокардии в неделю		
плацебо	4,2±4,3	3,3±4,2
триметазидин	4,0±3,2	2,1±2,4**
Среднее число случаев, когда возникала потребность в нитратах за 1 неделю		
плацебо	3,1±3,3	2,3±3,9
триметазидин	2,8±2,5	1,5±1,9*

Примечание. * $p<0,05$, ** $p<0,01$ по сравнению с плацебо.

верное улучшение сократимости 99 из 179 оцененных сегментов миокарда левого желудочка (суммарно +30,3% по сравнению с исходной величиной; $p=0,005$ по сравнению с плацебо). Использование триметазидина сопровождалось также существенным увеличением фракции выброса левого желудочка на 14% по сравнению с исходной ($p<0,001$) и улучшением параметров, характеризующих переносимость физических нагрузок [12].

«Острые» эффекты триметазидина у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда с зубцом Q, изучены А.С. Бушмелевым и соавт. [13] с помощью стресс-ЭхоКГ с добутамином, проводившейся исходно и спустя 24 ч, на 3-й час после однократного приема триметазидина в дозе 60 мг. Прием препарата приводил к существенному улучшению показателей, описывающих локальную сократимость левого желудочка [13]. Данный эффект триметазидина, подтвержденный и в более продолжительных исследованиях [14], может быть по крайней мере частично объяснен его влиянием на кардиомиоциты, сократимость которых обратно ухудшена в связи со стойкой гипоперфузией [15], т.е. находящиеся в состоянии гибернации [16–18]. Улучшение локальной сократимости миокарда при лечении ишемической кардиомиопатии триметазидином доказывают также результаты радиоизотопной сцинтиграфии миокарда с технецием-99m-MIBI [19].

Применение триметазидина у больных ИБС в сочетании с сахарным диабетом и у пожилых

Положительный опыт применения триметазидина накоплен у больных ИБС, сочетающейся с сахарным диабетом 2-го типа. Ю.А. Федоткина и соавт. [20] при проведении повторных велоэргометрических проб констатировали достоверное удлинение периода, предшествующего депрессии сегмента ST, увеличение выполняемой работы с одновременным уменьшением потребности в нитратах при применении триметазидина у пациентов, страдающих ИБС, более выраженные именно в группе с сахарным диабетом 2-го типа [20].

Крупное (700 включенных пациентов) исследование TRIMPOL I было посвящено оценке эффективности и безопасности триметазидина у больных стенокардией напряжения, получающих стандартную антиангинальную терапию — β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, пролонгированные нитраты (но не только β -адреноблокатор, как в ранее обсуждавшемся исследовании TRIMPOL II). Спустя 4 нед лечения триметазидином были отмечены существенное улучшение переносимости физических нагрузок, подтверждаемое результатами повторной велоэргометрической пробы, а также снижение частоты приступов стенокардии и потребности в нитратах [21]. Анализ группы участвовавших в исследовании пациентов, страдавших са-



Депренорм® МВ 35_{мг}

триметазидин

Три круга защиты для кардиомиоцитов

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



КАНОНФАРМА
продакшн

www.canonpharma.ru

Рег. уд.: № АС-001706 от 23.06.2006
Лист.: № 64/0299-А/04 от 30.01.2004
Отпускается по рецепту врача

Таблица 2. Влияние присоединения триметазида ($n=86$) к стандартной антиангинальной терапии в сравнении с плацебо ($n=80$) на переносимость физических нагрузок и клинические параметры при стабильной стенокардии: исследование TACT (адаптировано из [27])

Показатель	Недели лечения	
	0	12
Период, предшествующий депрессии сегмента ST на 1 мм, с		
плацебо	411,8±15,2	428,5±17,3
триметазидин	389,0±15,3	479,6±18,6*
Продолжительность физической нагрузки, с		
плацебо	435,3±14,8	458,9±16,2
триметазидин	417,7±14,2	506,8±17,7***
Период, предшествующий болям за грудиной, с		
плацебо	415,1±16,5	436,4±18,5
триметазидин	417,0±16,9	517,3±21,0****
Среднее число приступов стенокардии в неделю		
плацебо	6,8±0,7	5,1±0,7
триметазидин	5,6±0,6	2,7±0,5**
Среднее число случаев, когда возникала потребность в нитратах за 1 неделю		
плацебо	5,5±0,8	4,1±0,9
триметазидин	5,2±0,9	2,8±0,8

Примечание. * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,005$, **** $p<0,001$ по сравнению с плацебо.

харным диабетом 2-го типа, показал достоверное увеличение толерантности к физическим нагрузкам, периодов, предшествующих депрессии сегмента ST на 1 мм, и возникновению загрудинных болей, выполняемой работы. Как и у всех включенных в исследование больных, в группе с сахарным диабетом триметазидин способствовал уменьшению частоты приступов стенокардии и потребности в нитратах [22].

G. Fragasso и соавт. [23] продемонстрировали достоверное увеличение фракции выброса левого желудочка у пациентов с ишемической кардиомиопатией и сахарным диабетом 2-го типа спустя 6 мес лечения триметазидином. При этом у значительной части пациентов было отмечено исчезновение клинических признаков ХСН вплоть до достижения ими I функционального класса (NYHA).

Присоединение триметазида к стандартной антиангинальной терапии (β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, пролонгированные нитраты) приводит к достоверному улучшению толерантности к физическим нагрузкам и качества жизни пожилых (возраст 65—80 лет) больных стабильной стенокардией [24].

Таким образом, у больных стенокардией напряжения, относящихся к категории высокого риска, например страдающих сахарным диабетом или пожилых, триметазидин сохраняет эффективность, в пользу которой свидетельствует, прежде всего, его способность увеличивать переносимость физических нагрузок дополнительно к действию стандарт-

ной антиангинальной терапии. Подтверждением пользы от присоединения триметазида к β -адреноблокаторам, антагонистам кальция или пролонгированным нитратам служат результаты рандомизированных контролируемых исследований, например, хорошо известного исследования TACT (табл. 2) [25].

Возможности применения триметазида при инфаркте миокарда

Исследование LIST, включавшее 94 больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST с доказанной при коронароангиографии окклюзией инфарктсвязанной артерии, было проведено с целью выявления возможностей триметазида в ограничении площади зоны ишемического некроза миокарда. После рандомизации больные получали болюсную инфузию 40 мг триметазида, в течение последующих 2 сут — еще 2 инфузии по 60 мг препарата или плацебо. В дальнейшем всем больным выполняли чрескожную транслюминальную коронароангиопластику. Большая скорость подъема сегмента ST, отмеченная в группе, в которой применялся триметазидин, может отражать более быстрое развитие реперфузии ишемизированных участков, но не является убедительным аргументом в пользу способности триметазида уменьшать размер инфаркта миокарда [26]. Парентеральное применение триметазида при остром инфаркте миокарда нуждается, таким образом, в дополнительных исследованиях, в которых должны быть оценены не только параметры ЭКГ, мониторировавшиеся в исследова-

нии LIST, но и клинические исходы и размеры участка ишемического некроза, описываемые с помощью радиоизотопных методов.

Влияние триметазидина на систолическую функцию левого желудочка

Многочисленные результаты экспериментальных исследований [27] позволяют предполагать способность триметазидина предупреждать нарушения сократительной функции миокарда левого желудочка. Так, по данным I. Tabbi-Anneni и соавт. [28], триметазидин приводил к уменьшению выраженности миокардиального ремоделирования, плотности адренергических рецепторов и плазменного уровня мозгового натрийуретического пептида — общепризнанного маркера ХСН [29, 30] — у крыс с ХСН. Уменьшение концентрации другого представителя семейства натрийуретических пептидов — предсердного, указывающее на уменьшение выраженности ХСН, было отмечено при применении триметазидина и в другой экспериментальной работе [31]. Возможности триметазидина в защите кардиомиоцитов от повреждения перекисями и свободными радикалами, а также оптимизации функции митохондрий, особенно четко регистрируемые в условиях гипоксии [32, 33], обеспечивают улучшение прогноза при экспериментальной ХСН, констатируемое, например, по увеличению выживаемости сирийских хомяков с генетически детерминированной кардиомиопатией [34].

В клинических исследованиях удалось продемонстрировать достоверное увеличение фракции выброса левого желудочка в результате лечения пациентов с ишемической кардиомиопатией [35—38], в том числе сочетающейся с сахарным диабетом 2-го типа [39]. Результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, выполненного G. Fragasso и соавт. [40], свидетельствуют о том, что присоединение триметазидина к стандартной терапии ХСН сопровождается уменьшением ее выраженности, констатируемым по уменьшению функционального класса (NYHA), снижением конечного диастолического объема и достоверным ростом фракции выброса левого желудочка (с $36 \pm 7\%$ исходно до $43 \pm 10\%$; $p=0,002$) в конце лечения, продолжавшегося в среднем 13 ± 3 мес. У больных, не полу-

чавших триметазидин, было зарегистрировано дальнейшее ухудшение показателей, характеризующих сократительную функцию миокарда левого желудочка.

Заключение

Стабильная стенокардия остается первоочередным показанием к применению триметазидина. Основная цель назначения триметазидина у этой категории пациентов, получающих β -адреноблокаторы, антагонисты кальция и/или пролонгированные нитраты, — дальнейшее увеличение толерантности к физическим нагрузкам и улучшение качества жизни, которых удается добиться даже в группах высокого риска (пожилые; пациенты, страдающие сахарным диабетом 2-го типа). Накапливающийся опыт применения триметазидина при ишемической кардиомиопатии [41] указывает на способность этого препарата улучшать параметры, характеризующие сократимость левого желудочка (в том числе фракцию выброса), и уменьшать клинические проявления, прежде всего возникающую при физической нагрузке одышку. В связи с этим уже в настоящее время можно предполагать обоснованность присоединения триметазидина к стандартным схемам лечения ХСН, хотя это, очевидно, требует доказательства в специальных контролируемых клинических исследованиях. Несомненно актуальны и попытки подтверждения положительного влияния триметазидина на долгосрочный прогноз пациентов с ИБС и/или ХСН. Перспективной областью применения триметазидина могут также стать некоронарогенные заболевания миокарда (миокардиты, дилатационная кардиомиопатия, поражение сердца при системной склеродермии, токсические, в том числе лекарственные, кардиомиопатии).

В настоящее время в России пациентам, нуждающимся в приеме триметазидина МВ, приходится выбирать между оригинальным препаратом и единственным дженериком, поступившим в продажу, отечественным препаратом Депренорм МВ (ЗАО «Канонфарма продакшн»). Депренорм МВ при доказанной биоэквивалентности Предукталу МВ и значительно более низкой цене является в настоящее время пока единственной альтернативой оригинальному препарату.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. McClellan K.J., Plosker G.L. Trimetazidine. A review of its use in stable angina pectoris and other coronary conditions. *Drugs* 1999;58(1):143—57.
2. Brottier L., Barat J.L., Combe C. et al. Therapeutic value of a cardioprotective agent in patients with severe ischemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1990;11: 207—12.

3. Detry J.M., Sellier P., Pennaforte S. et al. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. *Br J Clin Pharmacol* 1994;37:279—88.
4. Manchanda S.C., Krishnaswami S. Combination treatment with trimetazidine and diltiazem in stable angina pectoris. *Heart* 1997;78(4):353—7.

5. Levy S. for the Group of South of France Investigators. Combination therapy of trimetazidine with diltiazem in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995;76:12B—16B.
6. Michaelides A.P., Spiropoulos K., Dimouopoulos K. et al. Antianginal efficacy of the combination of trimetazidine-propranolol compared with isosorbide dini-

- trate-propranolol in patients with stable angina. *Clin Drug Invest* 1997;13:8—14.
7. Michaelides A.P., Vyssoulis G.P., Bonoris P.B. Beneficial effects of trimetazidine in men with stable angina under beta-blocker treatment. *Curr Ther Res* 1989;46:565—76.
 8. 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—9.
 9. Шаленкова М.А., Алексеева О.П., Криштопенко С.В., Семенова А.К. Эффективность совместного применения триметазидина и β -адреноблокатора для лечения стабильной стенокардии. *Клин фармакол тер* 2005;14(3):38—40.
 10. Szwed H., Sadowski Z., Elikowski W. et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol. *Eur Heart J* 2001;22:2267—74.
 11. Алмазов В.А., Шляхто Е.В., Нифонтов Е.М. и др. Антиишемическая эффективность триметазидина у больных со стабильной стенокардией. *Кардиология* 2000;40(6):40—2.
 12. Bellardinelli R., Purcaro A. Effects of trimetazidine on the contractile response of chronically dysfunctional myocardium to low-dose dobutamine in ischemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2001;22:2164—70.
 13. Бушмелев А.С., Ануфриева Е.Н., Тарловская Е.И. Влияние однократного приема 60 мг триметазидина на сочетанный постинфарктный ишемический синдром и патологическую нагрузочную реакцию левого желудочка. *Клин фармакол тер* 2002;11(3):66—8.
 14. Бузиашвили Ю.И., Малолкин В.И., Осадчий К.К. и др. Влияние триметазидина на обратимую дисфункцию миокарда при ишемической болезни сердца. *Кардиология* 1999;39(6):33—8.
 15. Renaud J.F. Internal pH, Na⁺ and Ca⁺⁺ regulation by trimetazidine during cardiac cell acidosis. *Cardiovasc. Drugs Ther* 1988;1:677—86.
 16. Rahimtoola S.H. The hibernating myocardium. *Am Heart J* 1989;117:211—21.
 17. Vanoverschelde J.-L., Wijns W., Borgers M. et al. Chronic myocardial hibernation in humans. From bedside to bench. *Circulation* 1997;95:1961—71.
 18. Schwarz E.R., Schaper J., Krivokapich J. et al. Myocyte degeneration and cell death in hibernating human myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1577—85.
 19. El-Kady T., El-Sabban K., Gabaly M. et al. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and the contractile response of chronically dysfunctional myocardium in ischemic cardiomyopathy: a 24-month study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005;5(4):271—8.
 20. Федоткина Ю.А., Панченко Е.П. Антиишемическая эффективность триметазидина у больных ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией и нарушениями углеводного обмена. *Кардиология* 2002;42(2):28—33.
 21. Szwed H., Pachocki R., Domzal-Bochenska P. 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—8.
 22. Szwed H., Sadowski Z., Pachocki R. et al. The antiischemic effects and tolerability of trimetazidine in coronary diabetic patients. A substudy from TRIMPOL-I. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999;13(3):217—22.
 23. Fragasso G., Piatti P.M., Monti L. et al. Short- and long-term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2003;146(5):E18.
 24. Сыркин А.Л., Лепяхин В.К., Фитилов С.Б. и др. Триметазидин при стабильной стенокардии напряжения у больных старше 65 лет. *Кардиология* 2002;42(6):24—31.
 25. 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.
 26. Steg P.G., Grollier G., Gally P. et al. A randomized double-blind trial of trimetazidine as adjunctive therapy to primary PTCA for acute myocardial infarction. Evidence for improved myocardial reperfusion from ST-segment analysis. *Eur Heart J* 1998;19:365.
 27. Cargoni A., Pasini E., Ceconi C. et al. Insight into cytoprotection with metabolic agents. *Eur Heart J* 1999;1 (Suppl O):O40—O48.
 28. Tabbi-Anneni I., Helies-Toussaint C., Morin D. et al. Prevention of heart failure in rats by trimetazidine treatment: a consequence of accelerated phospholipid turnover? *J Pharmacol Exp Ther* 2003;304(3):1003—9.
 29. Елисеев О.М. Натрийуретические пептиды. Эволюция знаний. *Тер арх* 2003;75(9):40—6.
 30. Tsutamoto T., Wada A., Maeda K. et al. Plasma brain natriuretic peptide level as a biochemical marker of morbidity and mortality in patients with asymptomatic or minimally symptomatic left ventricular dysfunction. Comparison with plasma angiotensin II and endothelin-1. *Eur Heart J* 1999;20:1799—807.
 31. Morgan E.E., Young M.E., McElfresh T.A. et al. Chronic treatment with trimetazidine reduces the upregulation of atrial natriuretic peptide in heart failure. *Fundam Clin Pharmacol* 2006;20(5):503—5.
 32. Guarnieri C., Muscari C. Effect of trimetazidine on mitochondrial function and oxidative damage during reperfusion of ischemic hypertrophied rat myocardium. *Pharmacology* 1993;46(6):324—31.
 33. Fantini E., Athias P., Demaison L., Grynberg A. Protective effects of trimetazidine on hypoxic cardiac myocytes from the rat. *Fundam Clin Pharmacol* 1997;11(5):427—39.
 34. D'hahan N., Taouil K., Dassouli A., Morel J.E. Long-term therapy with trimetazidine in cardiomyopathic Syrian hamster BIO 14.6. *Eur J Pharmacol* 1997;328(2—3):163—74.
 35. Shlyakhto E.V., Almazov V.A., Nifontov E.M. et al. Antianginal effects of trimetazidine and left ventricular function improvement in patients with stable angina pectoris. *Am J Cardiovasc Drugs* 2002;2(2):119—24.
 36. Терешенко С.Н., Акимова О.С., Демидова О.В. и др. Цитопротектор триметазидин в комплексной терапии тяжелой постинфарктной хронической сердечной недостаточности. *Кардиология* 1999;39(9):48—52.
 37. Недошивин А.В., Кутузова А.Э., Нестерова И.В. и др. Триметазидин в коррекции хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология* 2002;42(3):12—5.
 38. Vitale C., Wajngaten M., Sposato B. et al. Trimetazidine improves left ventricular function and quality of life in elderly patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2004;25(20):1814—21.
 39. Thrainsdottir I.S., von Bibra H., Malmberg K., Ryden L. Effects of trimetazidine on left ventricular function in patients with type 2 diabetes and heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;44(1):101—8.
 40. Fragasso G., Pallosi A., Puccetti P. et al. A randomized clinical trial of trimetazidine, a partial free fatty acid oxidation inhibitor, in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(5):992—8.
 41. Bertomeu-Gonzalez V., Bouzas-Mosquera A., Kaski J.C. Role of trimetazidine in management of ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2006;98(5A):19J—24J.