

Клиническая эффективность триметазида как основного сердечно-сосудистого препарата метаболического действия

А.Ю. Гаспарян, А.Г. Петросян, Л.М. Айвазян

Ереванский государственный медицинский университет им. М.Гераци. Ереван, Армения

Clinical effectiveness of trimetazidine as a leading cardiovascular drug with metabolic action

A.Yu. Gasparyan, A.H. Petrosyan, L.M. Ayvazyan

M. Heratsi Yerevan State Medical University. Yerevan, Armenia

Триметазидин — эффективное лекарство метаболического действия. Установлено, что триметазидин переключает энергетический обмен в сердце с окисления жирных кислот на окисление глюкозы, ингибируя митохондриальную длинноцепочечную 3-кетоацил-коэнзим А тиолазу. Во многих крупных, рандомизированных, контролируемых исследованиях препарат продемонстрировал положительное влияние на толерантность к нагрузке, частоту ангинозных приступов, уменьшение количества и дозы нитроглицерина у больных ишемической болезнью сердца, с сердечной недостаточностью и после аортокоронарного шунтирования. Особенно важно, что данный препарат метаболического действия эффективен в лечении диабетического поражения сердца. В настоящем обзоре обсуждается клиническая эффективность триметазида в сравнении с другими препаратами на основе научных данных доказательной медицины и представлены некоторые направления дальнейших исследований.

Ключевые слова: триметазидин, 3-кетоацил-коэнзим А тиолаза, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, лечение, эффективность.

Trimetazidine is proved to be a highly effective metabolic agent, compared to other drugs with the same action. Trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation towards glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl-coenzyme A thiolase. In a number of randomized controlled trials, trimetazidine was shown to improve the ergometric exercise capacity and total workload, to reduce angina attacks and nitroglycerin total dose in patients with coronary heart disease, heart failure, and after coronary artery bypass graft surgery. It is especially important that trimetazidine is highly effective in diabetes-associated cardiac pathology. Clinical effectiveness of other metabolic agents is also discussed, and directions for further research are presented, based on evidence-based data analysis.

Key words: Trimetazidine, 3-ketoacyl-coenzyme A thiolase, coronary artery disease, heart failure, treatment, effectiveness.

В основе механизма действия большинства современных сердечно-сосудистых препаратов лежат гемодинамическая разгрузка миокарда посредством уменьшения частоты сердечных сокращений, пред- и постнагрузки и косвенное влияние на потребность миокарда в кислороде. В течение последних десятилетий ведется интенсивный поиск альтернативных препаратов, непосредственно действующих на ишемизированный миокард и не оказывающих существенного влияния на гемодинамику.

Ранее, с целью метаболического воздействия

на миокард, был предложен ряд препаратов, эффективность которых не подтвердилась в рандомизированных, клинических исследованиях в силу разных причин. К их числу относится блокатор кальциевых каналов (АК) пергекселин, который в терапевтических дозах лишен гемодинамических эффектов, присущих АК, и обладает выраженным антиангинальным действием благодаря метаболическим изменениям в сторону использования глюкозы в качестве основного источника энергии в миокарде. Однако препарат не нашел широкого клинического

распространения из-за гепатотоксичности, отрицательного воздействия на периферическую нервную систему и необходимости динамического контроля концентрации препарата в плазме крови [1].

Сердечно-сосудистым препаратом метаболического действия является также ранолазин, близкий по химической структуре к триметазидину. В ряде рандомизированных исследований была показана высокая антиангинальная эффективность ранолазина при монотерапии и в комбинации с другими препаратами [2,3]. Однако, учитывая отсутствие значимого эффекта от низких доз и риск аритмий, значительного удлинения QT интервала при длительном назначении эффективных антиангинальных доз препарата, в настоящее время клинических рекомендаций относительно применения ранолазина в кардиологии нет.

Менее изучена клиническая эффективность этомоксира, изначально рассматриваемого как гипогликемическое средство. В частности, отсутствуют данные относительно целесообразности длительного (> 3 месяцев) применения этого препарата [4]. Использование этомоксира ограничено в связи с вероятностью развития фосфолипидоза — побочного эффекта блокирования митохондриальной карнитинпальмитоилтрансферазы I, которая участвует в окислении жирных кислот (ЖК). Такой эффект отсутствует при применении ранолазина и триметазидина, которые существенно не влияют на активность карнитинпальмитоилтрансферазы I.

В середине 80-х годов прошлого века был создан препарат триметазидин, особенностью действия которого является влияние на ишемизированный миокард посредством рационального использования кислорода [5-7]. Триметазидин (Предуктал®, Предуктал МВ®, Лаборатории Сервье, Франция) — первый препарат метаболического действия, который лишен негативных инотропного и вазодилатирующего эффектов, и может занять достойное место в арсенале сердечно-сосудистых препаратов наряду с β -адреноблокаторами (β -АБ), ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и органическими нитратами.

Механизм действия триметазидина. В норме основными источниками энергии в кардиомиоцитах (КМЦ) являются свободные ЖК (СЖК), обеспечивающие 60-90% синтеза аденозинтрифосфата (АТФ), и глюкоза (10-40% синтеза АТФ). Глюкоза подвергается анаэробному гликолизу с образованием небольшого (~ 10%) количества АТФ и пирувата. Затем пируват поступает в митохондрии, где с помощью пируватдегидрогеназного комплекса (ПДК) подвергается окислительному декарбоксилированию с образованием ацетил-КоА. СЖК, поступая в цитоплазму КМЦ, преобразуются в ацил-КоА ЖК, который в митохондриях подвергается β -окислению с образованием ацетил-КоА. Ацетил-КоА поступает в цикл Кребса, где синтезируется АТФ. При “сго-

рании” СЖК образуется большее количество АТФ, чем при расщеплении глюкозы, однако метаболизм СЖК менее эффективен, поскольку для образования эквивалентного количества АТФ требуется на 10-15% больше кислорода.

При нарушении перфузии миокарда снижается активность окисления глюкозы и СЖК; глюкоза подвергается преимущественно анаэробному гликолизу, а образующийся пируват переходит в лактат, вызывая внутриклеточный ацидоз. Аэробный синтез АТФ осуществляется в основном за счет СЖК, приводя к большим затратам кислорода. Избыток СЖК и ацетил-КоА подавляет ПДК, разобщая гликолиз и окислительное декарбоксилирование [8,9].

Триметазидин (1-[2,3,4-триметоксибензил]-пиперазина дигидрохлорид) избирательно ингибирует длинноцепочную 3-кетоацил-КоА-тиолазу (3-КАТ), ключевой фермент β -окисления СЖК, и тем самым увеличивает активность ключевого фермента окисления глюкозы — пируватдегидрогеназы [10]. Триметазидин препятствует накоплению свободных радикалов и недоокисленных продуктов обмена, развитию внутриклеточного ацидоза и накоплению ионов натрия и кальция в КМЦ, улучшает обмен мембранных фосфолипидов во время ишемии и реперфузии, снижает пассивную проницаемость мембран и уменьшает высвобождение миокардиальных ферментов [11-13].

Триметазидин благотворно влияет на функции тромбоцитов: блокирует индуцированную тромбоцитом адгезию тромбоцитов, уменьшает активность аденилатциклазы в них и тем самым препятствует тромбообразованию [14-16]. При этом указанные эффекты триметазидина не связаны с угнетением метаболизма длинноцепочных ЖК.

Использование триметазидина при ишемической болезни сердца (ИБС) позволяет уменьшить активность нейтрофилов в миокарде и свободно-радикального повреждения [17]. Обсуждается возможная роль триметазидина в регуляции апоптоза КМЦ при ишемии миокарда [18].

После приема *per os* триметазидин быстро абсорбируется в кишечнике. Биодоступность препарата достаточно высока; биодоступность 40 мг таблетированного триметазидина — 88,7% от аналогичной дозы, введенной внутривенно (в/в) [19]. Устойчивая концентрация препарата достигается уже через 24 ч после начала терапии и в дальнейшем остается неизменной [20]. Триметазидин не изменяет фармакокинетику феназона, дигоксина, теofilлина и циклоспорина [21,22].

Применение триметазидина (Предуктала®) при стенокардии и инфаркте миокарда (ИМ). У больных стабильной стенокардией на фоне терапии Предукталом® в дозе 60 мг/сут. в течение 2 недель (нед) достоверно уменьшались частота приступов стенокардии и число принятых таблеток нитроглицерина [23]. Доказано положи-

тельное влияние Предуктала® на толерантность к физической нагрузке (ТФН) при стабильной стенокардии [24–26]. В рандомизированном исследовании показано, что терапия Предукталом® в дозе 20 мг 3 раза в сутки на протяжении 15 дней улучшает сократимость сердечной мышцы в покое, а также уменьшает тяжесть ее ишемической дисфункции, наблюдаемой во время добутамин-стресс-эхокардиографии (ЭхоКГ) [27]. В многоцентровом, рандомизированном исследовании TEMS (Trimetazidine European Multicenter Study) у 149 больных стабильной стенокардией сравнивали эффективность терапии Предукталом® (20 мг 3 раза в сутки) и пропранололом (40 мг 3 раза в сутки). Было показано, что Предуктал® и пропранолол в одинаковой степени уменьшают количество приступов стенокардии за неделю, а также увеличивают продолжительность пробы с ФН и время до появления ишемической депрессии ST [28]. При холтеровском мониторировании электрокардиограммы установлено, что при лечении Предукталом® статистически достоверно уменьшается число эпизодов ишемии миокарда в ранние утренние часы [29].

В двойном слепом, перекрестном исследовании сравнивали эффективность Предуктала® и нифедипина у 39 мужчин со стабильной стенокардией. Было установлено, что указанные препараты в одинаковой степени уменьшают количество приступов стенокардии в неделю. Показатели ТФН на фоне лечения Предукталом® и нифедипином достоверно не различались [30].

Предуктал® потенцирует действие АК. Комбинированная терапия дилтиаземом и Предукталом® на протяжении 6 мес. значительно повышала ТФН по сравнению с комбинацией дилтиазема и плацебо. Показано также, что препарат позволяет существенно уменьшить частоту ангинозных приступов у больных стабильной стенокардией, принимающих дилтиазем [31].

О клинической эффективности Предуктала® свидетельствуют результаты многоцентрового, контролируемого, рандомизируемого исследования TRIMPOL I (Trimetazidine in Poland) с участием 700 пациентов [32]. Установлено, что при комбинированной терапии Предукталом® и нитратами, β-АБ, АК продолжительностью 4 нед. Достоверно увеличиваются продолжительность тредмил-теста, общий объем нагрузки, время до появления ишемической депрессии сегмента ST и ангинозной боли, а также существенно уменьшается потребность в нитроглицерине.

В исследовании TRIMPOL II с участием 426 больных стабильной стенокардией, принимавших Предуктал® по 20 мг 3 раза в сутки или плацебо в комбинации с метопрололом, благотворное влияние Предуктала® на ТФН и отсутствие существенных побочных эффектов подтвердились [33].

В открытом, сравнительном исследовании проанализирована эффективность Предуктала® в дозе 60 мг/сут. у 33 больных нестабильной стенокардией, лечившихся органическими нитратами, β-АБ и ИАПФ. Показано, что на фоне Предуктала® достоверно улучшались ТФН и диастолическая функция левого желудочка (ЛЖ) [34].

Важными представляются результаты исследований, свидетельствующих о способности Предуктала® ограничивать реперфузионное повреждение миокарда и уменьшать частоту реперфузионных аритмий. В обширном, многоцентровом, рандомизированном, клиническом исследовании EMIP – FR (European Myocardial Infarction Project – Free Radicals) с участием 19725 пациентов сопоставляли эффект лечения Предукталом® (болюсно 40 мг и затем в виде непрерывной инфузии со скоростью 60 мг/сут. на протяжении 48 ч) и плацебо у больных острым ИМ [35]. Прием Предуктала® сопровождался достоверным снижением числа дискинетических сегментов в зоне ИМ. Достоверно уменьшилась летальность к 35 дню после ИМ на фоне лечения Предукталом® в подгруппе больных, которым не проводили тромболизис: 13,3% на фоне терапии Предукталом® и 15,1% на фоне приема плацебо ($p=0,027$). В группе пациентов с тромболизисом, отмечено достоверное снижение частоты ангинозных эпизодов и рецидивов ИМ.

В двойном слепом, рандомизированном исследовании с участием 81 больного острым ИМ переносимой локализации Предуктал® назначали *reg os* в дозе 40 мг за ~ 15 мин до тромболизиса и затем в дозе 20 мг каждые 8 ч ($n=40$) или плацебо ($n=41$). На фоне Предуктала® достоверно уменьшались пиковая концентрация креатинфосфокиназы и время ее нормализации, конечный систолический объем ЛЖ, а также частота возникновения реперфузионных аритмий [36].

При динамическом наблюдении за больными ИМ установили, что на фоне Предуктала® почти в 2 раза реже возникают реперфузионные аритмии. В числе возможных механизмов, опосредующих рассматриваемый антиаритмический эффект Предуктала®, указываются уменьшение электрической нестабильности миокарда, а также воздействие на вегетативную регуляцию ритма сердца [37].

Применение триметазидина (Предуктала®) при сердечной недостаточности (СН). В двойном слепом, рандомизированном исследовании сопоставляли эффект терапии Предукталом® (60 мг/сут.) и плацебо на протяжении 6 мес. у 20 больных с тяжелой СН. Под влиянием Предуктала® достоверно уменьшилась одышка; фракция выброса (ФВ) ЛЖ увеличилась на 9,3%, а на фоне плацебо снизилась на 15,6% ($p=0,018$) [38].

Показано также, что применение Предуктала® в течение 3 мес. в дозе 60 мг/сут. у больных ИБС с СН II–III функциональных классов по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA)

оказывает дополнительное положительное воздействие на клинико-гемодинамический статус, ТФН и качество жизни [39].

У больных ИБС с постинфарктным кардиосклерозом и выраженной систолической дисфункцией Предуктал® улучшает сократимость миокарда во время добутамин- стресс-ЭхоКГ [40].

Применение триметазидина (Предуктала®) при аортокоронарном шунтировании (АКШ). Особого внимания заслуживают результаты назначения Предуктала® в ходе подготовки и непосредственно во время АКШ, сопровождающегося продолжительной ишемией миокарда.

Было выполнено двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование, участниками которого стали 19 больных ИБС, готовящихся к плановому АКШ [41]. Предуктал® применяли в дозе 20 мг/сут. на протяжении 3 нед. до оперативного вмешательства; кроме того, указанный препарат добавляли в кардиоплегический раствор. В результате отмечены достоверно меньшее повышение концентрации малонового диальдегида по сравнению с его исходными значениями в коронарном синусе после восстановления кровообращения, а также положительная динамика сократительной функции ЛЖ. Через 4 ч после АКШ миозин в венозной крови определялся у всех пациентов, получавших плацебо, и лишь у 5 больных, принимавших Предуктал® ($p=0,036$).

В другом рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании больным с тяжелой ИБС ($n=30$) на протяжении 3 нед. перед АКШ назначали Предуктал® в дозе 60 мг/сут. или плацебо [42]. Было показано, что сывороточные концентрации тропонина Т через 5 мин, 12, 24 и 48 ч после завершения оперативного вмешательства при лечении Предукталом® оказались достоверно меньшими, чем после приема плацебо. Показатели гемодинамики на фоне приема Предуктала® и плацебо достоверно не различались.

Следует, однако, отметить, что положительный эффект Предуктала® при АКШ обнаружен не всеми. В рандомизированном, двойном слепом исследовании установлено, что у больных, получавших Предуктал® (40 мг болюсно перед началом операции, затем в/в со скоростью 2,5 мг/ч и в кардиоплегическом растворе) и плацебо, концентрация малонового диальдегида через 20 мин после восстановления сердечной деятельности достоверно не различалась [43].

Применение триметазидина (Предуктала®) у больных ИБС при сочетании с другой патологией. Анализ данных, в последние годы свидетельствует, что Предуктал® особенно эффективен в случаях сочетания ИБС с другими патологиями, в частности с сахарным диабетом (СД). В многоцентровом исследовании TRIMPOL-I на достаточно обширном материале была продемонстрирована высокая

антиангинальная эффективность Предуктала® в комбинации с органическими нитратами, β -АБ и АК у больных СД [44].

Применение Предуктала® у больных ИБС и с терминальной хронической почечной недостаточностью существенно увеличивает ФВ [45].

Переносимость и безопасность триметазидина (Предуктала®). Известно, что таблетированный Предуктал® по переносимости значительно превосходит другие антиангинальные средства. В исследовании были продемонстрированы лучшая переносимость и достоверно меньшая частота побочных эффектов на фоне приема Предуктала® с немедленным высвобождением в дозе 60 мг/сут. (20 мг 3 раза в день) по сравнению с терапией нифедипином в дозе 40 мг/сут. [30]. При этом лечение Предукталом® сопровождалось диспепсией и другими легко переносимыми побочными эффектами, в то время как нифедипин приводил к ощущению жара, стойким отекам голеней и др.

В двойном слепом исследовании с включением 149 больных стабильной стенокардией, сравнивали безопасность лечения Предукталом® и пропранололом на протяжении 3 мес. [28]. Было показано, что на фоне терапии Предукталом® побочные эффекты возникали достоверно реже, чем при лечении пропранололом. Наиболее частыми жалобами при назначении Предуктала® были утомляемость (7%), головокружение (7%), мышечные судороги (7%), однако связь этих симптомов с приемом препарата не была четко установлена. После прекращения терапии Предукталом® ни у одного из больных не наблюдали синдром отмены.

Относительно недавно была разработана улучшенная лекарственная форма — 35 мг таблетированного Предуктала® медленного высвобождения (МВ). При назначении Предуктала® МВ (2 раза в сутки) содержание препарата в плазме крови менее подвержено колебаниям и более продолжительное время сохраняется на высоком уровне (11 ч), что обеспечивает более надежный антиишемический и антиангинальный контроль [46].

В многоцентровом, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании оценена эффективность Предуктала® МВ у 223 больных стабильной стенокардией с положительной нагрузочной пробой, несмотря на проводимую терапию атенололом [46]. Было показано, что продолжительность нагрузочной пробы до появления ишемической депрессии ST или ангинозной боли при лечении пролонгированным Предукталом® МВ и атенололом были достоверно больше, чем при приеме атенолола и плацебо. При этом эффективность терапии оценивали через 12 ч после приема Предуктала® МВ.

В заключение следует отметить, что в настоящее время препараты метаболического действия занимают особое место в кардиоваскулярной фармакотерапии. Среди этих препаратов сравнительно более

изучена клиническая эффективность Предуктала®. Внушает оптимизм установление факта миокардиальной цитопroteкции под влиянием Предуктала® при целом ряде сердечно-сосудистых заболеваний. Известны данные о плейотропных механизмах действия Предуктала®, которые могут представить значительно больший интерес и расширить рамки применения препарата. В этой связи уместно провести параллель со статинами. Целесообразно продолжить изучение плейотропных эффектов Предуктала® при сердечной патологии, в особенности связанной с СД и гиперинсулинемией, которые в настоящее время могут рассматриваться как основные показания к применению Предуктала®.

Литература

1. Horowitz JD, Sia ST, Macdonald PS, et al. Perhexiline maleate treatment for severe angina pectoris—correlations with pharmacokinetics. *Int J Cardiol* 1986; 13(2): 219-29.
2. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291(3): 309-16.
3. Wolff AA. The MARISA Investigators and CV Therapeutics. MARISA: Monotherapy Assessment of Ranolazine in Stable Angina. *JACC* 2000; 35(Suppl. A): 408 A.
4. Schmidt-Schweda S, Holubarsch C. First clinical trial with etomoxir in patients with chronic congestive heart failure. *Clin Sci (Lond)* 2000; 99(1): 27-35.
5. Плезер М.Г., Асташкин Е.И. Предуктал — новое направление в цитопroteкции миокарда. *Клин геронт* 1998; 1: 1-11.
6. Сыркин А.Л., Долецкий А.А. Триметазидин в лечении ишемической болезни сердца. *Клин фармако тер* 2001; 10(1): 1-4.
7. Шабалин А.В., Никитин Ю.П. Защита кардиомиоцита. Современное состояние и перспективы. *Кардиология* 1999; 29(3): 4-10.
8. Lopaschuk GD. Treating ischemic heart disease by pharmacologically improving cardiac energy metabolism. *Am J Cardiol* 1998; 82(5A): 14K-7.
9. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, et al. 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. *J Circ Res* 2000; 86(5): 580-8.
10. de Leiris J, Boucher F. Rationale for trimetazidine administration in myocardial ischaemia-reperfusion syndrome. *Eur Heart J* 1993; 14Suppl G: 34-40.
11. Sentex E, Sergiel JP, Lucien A, et al. Trimetazidine increases phospholipid turnover in ventricular myocyte. *Mol Cell Biochem* 1997; 175: 153-62.
12. Ruiz Meana M, Garcia Dorado D, Julia M, et al. Pre-treatment with trimetazidine increases sarcolemmal mechanical resistance in reoxygenated myocytes. *Cardiovasc Res* 1996; 32: 587-92.
13. Fantini E, Demaison L, Sentex E, et al. Some biochemical aspects of the protective effect of trimetazidine on rat cardiomyocytes during hypoxia and reoxygenation. *J Mol Cell Cardiol* 1994; 26: 949-58.
14. Devynck MA, Le Quan Sang KH, Joulin Y, et al. Acute membrane effects of trimetazidine in human platelets. *Eur J Pharmacol* 1993; 245: 105-10.
15. Astarie-Dequeker C, Joulin Y, Devynck MA. Inhibitory effect of trimetazidine on thrombin-induced aggregation and calcium entry into human platelets. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 23: 401-7.
16. Willoughby SR, Chirkov YY, Kennedy JA, et al. Inhibition of long-chain fatty acid metabolism does not affect platelet aggregation responses. *Eur J Pharmacol* 1998; 207-13.
17. Kowalski J, Pawlicki L, Baj Z, et al. Effect of trimetazidine on biological activity of neutrophils in patients with transient myocardial ischemia induced by exercise testing. *Pol Merkuriusz Lek* 2000; 9: 548-51.
18. Kajstura J, Liu Y, Baldini A, et al. Coronary artery constriction in rats: necrotic and apoptotic myocyte death. *Am J Cardiol* 1998; 82(5A): 30K-41.
19. Goupit P. Pharmacocinétique de la trimetazidine. *Concours Med* 1987; 109(Suppl 36): 3447-51.
20. Harpey C, Clauser P, Labrid C, et al. Trimetazidine: a cellular anti-ischemic agent. *Cardiovasc Drug Rev* 1989; 6(4): 292-312.
21. Edeki TI, Johnston A, Campbell DB, et al. An examination of the possible pharmacokinetic interaction of trimetazidine with theophylline, digoxin and antipyrine. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 26: 657.
22. Simon N, Brunet P, Roumenov D, et al. Trimetazidine does not modify blood levels and immunosuppressant effects of cyclosporine A in renal allograft recipients. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 591-4.
23. Passeron J. Efficacité de la trimetazidine dans l'angor d'effort stable de l'insuffisant coronarien chronique. Etude a double insu contre placebo. *Presse Med* 1986; 15: 1775-8.
24. Sellier P, Audouin P, Payen B, et al. Acute effects of trimetazidine evaluated by exercise testing. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 33: 205-7.
25. Sellier P, Audouin P, Payen B, et al. Effets ergométriques d'une administration unique de trimetazidine. *Presse Med* 1986; 15: 1771-4.
26. Michaelides AP, Vyssoulis GR, Bonoris PE, et al. Beneficial effects of trimetazidine in men with stable angina under beta-blocker treatment. *Curr Ther Res* 1989; 46: 565-76.
27. Lu C, Dabrowski P, Fragasso G, et al. Effects of trimetazidine on ischemic left ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998; 82: 898-901.
28. Detry L, Sellier P, Pennaforte S, et al. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 37: 279-88.
29. Detry L, Leclerc P. On behalf of the Trimetazidine European Multicenter Study Group. Trimetazidine European multicenter study versus propranolol in stable angina pectoris: contribution of Holter electrocardiographic ambulatory monitoring. *Am J Cardiol* 1995; 76: 813.
30. Dalla-Volta S, Maraglino G, Della-Valentina P, et al. Comparison of trimetazidine with nifedipine in effort angina:

- a double-blind, crossover study. *J Cardiovasc Drugs Ther* 1990; 4(Suppl 4): 853-9.
31. Manchanda SC, Krishnaswami S. Combination treatment with trimetazidine and diltiazem in stable angina pectoris. *Heart* 1997; 78: 353-7.
32. Szwed H, Pachocki R, Domzal-Bochenska M, et al. Efficacité et tolérance de la trimetazidine, antiangoreux métabolique, en association avec un antiangoreux hémodynamique dans l'angor d'effort stable. TRIMPOL I une étude multicentrique. *Presse Med* 2000; 29: 533-8.
33. Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W, et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II). *TRIMetazidine in POLand. Eur Heart J* 2001; 22(24): 2267-74.
34. Куимов А.Д., Маянская С.Д., Лукша Е.Б. и др. Влияние терапии триметазидином на толерантность к физической нагрузке и диастолическую функцию левого желудочка сердца у больных ишемической болезнью сердца. *Тер архив* 1999; 71(1): 39-42.
35. Effect of 48-h intravenous trimetazidine on short- and long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy; A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. The EMIP-FR Group. *European Myocardial Infarction Project-Free Radicals. Eur Heart J* 2000; 21: 1537-46.
36. Di Pasquale P, Lo Verso P, Bucca V, et al. Effects of trimetazidine administration before thrombolysis in patients with anterior myocardial infarction: short-term and long-term results. *J Cardiovasc Drugs Ther* 1999; 13: 423-8.
37. Papadopoulos CL, Kanonidis IE, Kotridis PS, et al. The effect of trimetazidine on reperfusion arrhythmias in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1996; 55: 137-42.
38. Brottier L, Barat JL, Combe C, et al. Therapeutic value of a cardioprotective agent in patients with severe ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1990; 11: 207-12.
39. Недошивин А.О., Кутузова А.Э., Нестерова И.В. и др. Триметазидин в коррекции хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца *Кардиология* 2002; 3: 12-5.
40. Belardinelli R. Trimetazidine and the contractile response of dysfunctional myocardium in ischaemic cardiomyopathy. *Rev Port Cardiol* 2000; 19(Suppl 5): V35-9.
41. Fabiani JN, Ponzio O, Emerit I, et al. Cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery graft surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1992; 33: 486-91.
42. Tunerir B, Colak O, Alata O, et al. Measurement of troponin T to detect cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 2173-6.
43. Védrinne JM, Védrinne C, Bompard D, et al. Myocardial protection during coronary artery bypass graft surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with trimetazidine. *Anesth Analg* 1996; 82: 712-8.
44. Szwed H, Sadowski Z, Pachocki R, et al. The antiischemic effects and tolerability of trimetazidine in coronary diabetic patients. A substudy from TRIMPOL-1. *J Cardiovasc Drugs Ther* 1999; 13: 217-22.
45. Wierzbicki P, Cwetsch A, Fijakowski P, et al. Influence of trimetazidine on echocardiography parameters and free radical stress index in coronary artery disease and end-stage renal failure patients treated by hemodialysis: preliminary communication. *Pol Arch Med Wewn* 1999; 102: 589-94.
46. Sellier P, Broustet JP. 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: 361-9.
47. Napoli PD, Giovanni PD, Gaeta MA, Taccardi AA, Barsotti A. Trimetazidine and Reduction in Mortality and Hospitalization in Patients With Ischemic Dilated Cardiomyopathy: A Post Hoc Analysis of the Villa Pini D'Abruzzo Trimetazidine Trial. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2007;50:585-589.

Поступила 12/11-2007