

Фармакотерапія ішемічної хвороби серця: в фокусі – цитопротектори

В.В. КОСАРЕВ, д. мед. н., професор; С.А. БАБАНОВ, д. мед. н.

/ГОУ ВПО «Самарський державний медичний університет»/

Резюме

Фармакотерапія ішемічної хвороби серця: у фокусі – цитопротектори

В.В. Косарев, С.А. Бабанов

У статті розглядається роль метаболічної терапії, а саме цитопротекторного засобу триметазидин (препарат Президин), що застосовується у якості моно- або комбінованої терапії ішемічної хвороби серця, стабільної стенокардії, інфаркту міокарда, серцевої недостатності, перед операцією аортокоронарного шунтування.

Триметазидин є першим представником 3-KAT-інгібіторів, що дозволяє клітині підвищити ефективність використання кисню в умовах зниженого його надходження і таким чином зберегти функції кардіоцитів. Принциповою особливістю триметазидину є пряма дія на ішемізований міокард, що зумовлює більш раціональне використання кисню при ішемії. Протийшемічна дія триметазидину відбувається на рівні міокардіальної клітини шляхом зміни метаболічних процесів, активізуючи інші, більш ефективні шляхи отримання енергії, а саме – гліколіз та окиснювальне декарбоксілювання. Препарат також чинить протидію тромбоутворенню в артеріях серця.

За даними рандомізованих клінічних досліджень препарату Президин виявлено підвищення толерантності до фізичного навантаження, про що свідчить зменшення частоти виникнення нападів стенокардії та кількості прийому таблеток нітрогліцерину, покращення тестів із дозованим фізичним навантаженням. Таким чином, Президин може бути призначений на будь-якому етапі лікування стенокардії у складі комбінованої антиангінальної терапії для посилення її ефективності.

Ключові слова: ішемізований міокард, цитопротектори, метаболічна терапія, триметазидин, препарат Президин

Summary

Pharmacotherapy of Heart Coronary Disease, with Focus on Cytoprotective Agents

V.V. Kosarev, S.A. Babanov

The article analyzes the impact of metabolic therapy and, more specifically, the effect of trimetazidine (Predizin brand name) cytoprotective agent as the medication for monotherapy or combined therapy in patients with heart coronary disease, stable angina, myocardial infarction, heart failure, in aortocoronary bypass preoperational period.

Trimetazidine is the first representative of LC 3-KAT inhibitors, which enables improved oxygen utilization by cell in situation of oxygen deficit, thus helping to save functions of cardiomyocytes. The most important advantage of trimetazidine is its ability to act directly on ischaemic myocardium and ensure better oxygen utilization. The anti-ischaemic effects of trimetazidine are based on its impact on metabolic processes on the level of myocardial cells. The latest activate more efficient ways for energy supply, including glycolysis and oxidative decarboxylation. The drug also has antithrombotic effect on coronary arteries.

As the results of randomized clinical studies for Predizin showed, the medication improved stress loading tolerance, which was manifested in decreased frequency of angina attacks, decreased use of nitroglycerin pills, improved results of stress loading tests. Thus, the Predizin administration could be recommended on any phase of angina treatment, in the course of combined antianginal therapy, to improve its efficiency.

Key words: ischaemic myocardium, cytoprotective agents, metabolic therapy, trimetazidine, Predizin medication

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – заболевание, обусловленное атеросклерозом коронарных артерий, – в течение последних десятилетий является главной причиной смертности населения в экономически развитых странах [1]. Ежегодно в Российской Федерации от сердечно-сосудистых заболеваний умирает более 1 млн человек, т.е. примерно 700 человек на 100 тысяч населения. ИБС часто развивается у трудоспособных, творчески активных лиц, существенно ограничивая их социальную и трудовую активность, усугубляя социально-экономические проблемы в обществе [1–4].

Еще в 1772 г. английский врач У. Геберден (W. Heberden) в своем докладе Лондонскому Королевскому обществу подробно и точно

охарактеризовал клиническую картину грудной жабы (геберденовая грудная жаба – *angina pectoris*): «...У тех, кто подвержен ей (грудной жабе), при ходьбе, особенно после еды, возникают болезненные, наиболее неприятные ощущения в груди, которые, кажется, отнимут жизнь, если только усилятся или продолжатся, но стоит остановиться – как эта скованность исчезает. Во всех других отношениях пациенты в начале этой болезни чувствуют себя хорошо, как правило, отсутствует укороченное дыхание, от которого это состояние полностью отличается».

В 1909 г. на I Съезде российских терапевтов было дано классическое описание клинической картины инфаркта миокарда в докладе выдающихся русских терапевтов В.П. Образцова

ПРЕДИЗИН®

Триметазидин

Лише 2 таблетки на день

Покращення якості життя



**Підвищення толерантності
до фізичних навантажень**



**Попередження ускладнень
ішемічної хвороби серця**

Р. с. № УА/11298/01/01, Наказ МОЗ України №3 від 06.01.2011.

**Альтернативна
енергія для серця**



и Н.Д. Стражеско «К симптоматологии и диагностике тромбоза коронарных артерий». Основой снижения заболеваемости и смертности при ИБС является борьба с управляемыми факторами риска заболевания. Так, еще в классическом Фремингемском исследовании, начатом в США в 1949 г., показано, что риск развития ИБС связан с повышенным артериальным давлением, высоким уровнем холестерина, курением, нарушением толерантности к глюкозе и гипертрофией левого желудочка.

В группе риска по возникновению ИБС находятся представители некоторых профессиональных групп – водители транспорта, пилоты, сотрудники МЧС и правоохранительных органов.

В настоящее время выделено более 200 факторов риска ИБС, из них наиболее существенными по распространению и значимости воздействия на отдельные патогенетические механизмы ИБС являются нарушение липидного обмена (среди больных ИБС распространена дислипидемия II и III типа по Фредриксону, при которой в сыворотке крови преобладают β - и пре- β -липопротеиды), артериальная гипертензия, малоподвижный образ жизни, ожирение, хронический стресс. Сочетание у одного человека нескольких факторов риска значительно повышает опасность заболевания ИБС и, как правило, отягощает ее течение.

Хорошо известно, что модификация факторов риска коронарной болезни сердца эффективна в снижении сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости. Нормализация артериального давления, уровня гликемии, устранение дислипидемии, отказ от курения улучшают выживаемость и снижают частоту коронарных инцидентов.

В терапии ИБС используются антиангинальные препараты: нитраты, блокаторы β -адренорецепторов, антагонисты кальция. Применяются также антитромботические препараты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел). В настоящее время важное место в фармакотерапии ИБС занимают препараты метаболического и цитопротективного действия [3]. Нормализация энергетического метаболизма в кардиомиоцитах является важным и перспективным подходом в лечении больных ИБС [2, 4, 5].

Считается, что метаболическая терапия направлена на улучшение эффективности утилизации кислорода миокардом в условиях ишемии. При этом вероятными путями цитопротекции являются:

- торможение окисления свободных жирных кислот (триметазидин);
- усиление поступления глюкозы в миокардиоциты (раствор глюкоза-натрий-инсулин);
- стимуляция окисления глюкозы (L-карнитин);
- восполнение запасов макроэргов (фосфокреатин);
- улучшение трансмиокардиального транспорта NAD^+ /NADH (аминокислоты);
- открытие K^+ -АТФ-каналов (никорандил).

Наиболее известным препаратом, оказывающим цитопротекцию, является трифосаденин (ТФА), который улучшает мозговое и коронарное кровообращение, обладает метаболическим и антиаритмическим действием. ТФА является естественным макроэргическим соединением, образуется в организме в результате окислительных реакций и в процессе гликолитического расщепления углеводов, содержится во многих органах и тканях, но более всего – в скелетных мышцах, где АТФ при рас-

щеплении выделяет энергию, необходимую для мышечного сокращения. Принимает участие в синтетических процессах – синтезе белка, мочевины, промежуточных продуктов обмена и др. Выполняет роль медиатора в аденозиновых структурах, участвует в передаче импульсов в вегетативных волокнах и ганглиях. ТФА обладает противоритмическим эффектом, подавляя автоматизм синусного узла и проведение импульсов по волокнам Пуркинье (блокада кальциевых каналов и повышение проницаемости для ионов калия) [4]. При этом эффект ТФА многими кардиологами ставится под сомнение.

В середине 1980-х годов было разработано вещество триметазидин, принципиальной особенностью которого является прямое воздействие на ишемизированный миокард, что приводит к более рациональному использованию поступающего кислорода. Триметазидин является первым (и на сегодняшний день единственным) препаратом метаболического действия, сопоставимым по антиангинальному эффекту с блокаторами β -адренорецепторов, блокаторами кальциевых каналов и нитратами [4].

При этом одним из наиболее качественных препаратов триметазидина является Предизин венгерской компании «Гедеон Рихтер», основанной венгерским фармацевтом Гедеоном Рихтером (1872–1944), имеющей более чем вековой опыт работы на фармацевтическом рынке и завоевавшей высокий авторитет в мире.

После приема внутрь триметазидин быстро и практически полностью абсорбируется в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), его биодоступность – 90%. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови составляет приблизительно 5 часов. Через 24 часа концентрация в плазме крови остается на уровне, превышающем 75% концентрации, определяемой через 11 часов. Прием пищи не влияет на фармакокинетические свойства триметазидина. Равновесное состояние достигается через 60 часов. Кажущийся объем распределения (V_d) составляет 4,8 ($л/кг^{-1}$), что объясняет хорошую диффузию в тканях. Связывание с белками плазмы крови – около 16%. Легко проникает через гистогематические барьеры. Триметазидин выводится из организма в основном почками (около 60% – в неизменном виде). Период полувыведения ($T_{1/2}$) у здоровых добровольцев составляет около 7 часов, у пациентов старше 65 лет – около 12 часов. Почечный клиренс триметазидина прямо коррелирует с клиренсом креатинина, с возрастом печеночный клиренс снижается.

Механизм действия триметазидина связан с:

- ингибированием 3-кетоацил-КоА-тиолазы, что приводит к снижению β -окисления жирных кислот и стимуляции окисления глюкозы;
- оптимизацией функции миокарда в условиях ишемии за счет снижения продукции протонов и ограничения внутриклеточного накопления Na^+ и Ca^{2+} ;
- ускорением обновления мембранных фосфолипидов и защитой мембран от повреждающего действия длинноцепочечных ацильных производных. Указанные процессы помогают сохранить в кардиомиоцитах необходимый уровень АТФ, снизить внутриклеточный ацидоз и избыточное накопление ионов кальция. Таким образом, противоишемическое действие триметазидина осуществляется на уровне миокардиальной клетки за счет изменения

метаболических процессов, что позволяет клетке повысить эффективность использования кислорода в условиях его сниженной доставки и таким образом сохранить функции кардиомиоцита [4].

Показано, что на фоне применения триметазидина в условиях ишемии подавляется активность фермента 3-кетосацил-коэнзим А-тиолазы. Таким образом, триметазидин является первым представителем 3-КАТ-ингибиторов, которые активизируют иные, более эффективные пути получения энергии, а именно гликолиз (анаэробное расщепление глюкозы до лактата) и окислительное декарбоксилирование (аэробное окисление в цикле Кребса) [6–9]. Предизин оказывает положительное влияние на все нарушения, происходящие в ишемизированном миокарде. Так, по данным целого ряда исследований применение триметазидина препятствует истощению источников энергии (в частности, гликогена) в сердечной мышце [10], накоплению свободных радикалов и недоокисленных продуктов обмена [11–13]; при лечении триметазидином снижается внутриклеточный ацидоз, а также содержание ионов натрия и кальция в кардиомиоцитах [14–16]. Триметазидин улучшает обмен мембранных фосфолипидов во время ишемии и реперфузии [17, 18], снижает пассивную проницаемость мембран [12], а также повышает их устойчивость к гипоксическим и механическим повреждениям [19]. Соответственно снижается высвобождение миокардиальных ферментов, таких как креатинфосфокиназа (КФК) и лактатдегидрогеназа [20, 21].

Доказано, что триметазидин тормозит поступление кальция, блокирует индуцированную тромбином адгезию, снижает текучесть мембран, уменьшает активность аденилатциклазы тромбоцитов [22, 23] и, как следствие, препятствует тромбообразованию в артериях сердца [24]. Применение триметазидина при ишемии миокарда позволяет снизить активность нейтрофилов в миокарде, выраженность воспалительной реакции и, соответственно, степень дополнительного свободнорадикального повреждения сердечной мышцы [25–27]. Обсуждается возможная роль триметазидина в регуляции апоптоза кардиомиоцитов при ишемии миокарда [28, 29]. Доказано, что все основные гемодинамические показатели (частота сердечных сокращений, систолическое и диастолическое артериальное давление, конечное диастолическое давление в левом желудочке, давление в легочной артерии, общее периферическое сосудистое сопротивление) на фоне лечения триметазидином существенно не изменяются [30].

Доказательная база. Триметазидин эффективен при стабильной стенокардии. Так, по данным J. Passeron [31], у больных стабильной стенокардией на фоне терапии триметазидином в дозе 60 мг в сутки в течение 2 недель (n=27) достоверно (p<0,001) уменьшались частота возникновения приступов стенокардии и число принятых таблеток нитроглицерина. В исследовании TEMS (Trimetazidine European Multicenter Trial) было установлено, что триметазидин и пропранолол в одинаковой степени уменьшают количество приступов стенокардии за неделю (средняя разница между препаратами: 2 приступа; 95% доверительный интервал: –4,4; 0,5), а также повышают продолжительность нагрузочной пробы (средняя разница между препаратами: 0 с; 95% доверительный интервал: –33, 34) и время до появления депрессии сегмента ST на 1 мм (средняя разница между препаратами: 13 с; 95%

доверительный интервал: –24, 51) [32]. При Холтеровском мониторинге ЭКГ было установлено, что при лечении триметазидином (в отличие от пропранолола) статистически достоверно уменьшается число эпизодов ишемии миокарда в ранние утренние часы, т.е. в тот период, когда наиболее велик риск развития инфаркта миокарда и внезапной коронарной смерти [33].

Триметазидин эффективен в составе комбинированной фармакотерапии. Так, S. Levy было установлено, что у пациентов, принимавших дилтиазем и триметазидин на протяжении 6 месяцев, толерантность к физической нагрузке через 1 месяц комбинированной терапии была значительно выше, чем у получавших дилтиазем и плацебо [34].

S.C. Manchanda и соавторами доказано, что триметазидин не только положительно влияет на показатели, характеризующие толерантность к физической нагрузке, но и существенно уменьшает частоту ангинозных приступов у 64 больных стабильной стенокардией, принимавших дилтиазем [35]. Аддитивная терапия триметазидином достоверно повышает толерантность к физической нагрузке у пациентов, постоянно принимающих нифедипин [36].

Результаты, полученные в многоцентровом исследовании TRIMPOL I [37] показали, что комбинированная терапия триметазидином и стандартными антиангинальными препаратами (нитраты, блокаторы β -адренорецепторов, блокаторы кальциевых каналов) продолжительностью до 4 недель значительно повышает общую продолжительность нагрузочного теста (тредмил), общую выполненную работу, а также время до появления депрессии сегмента ST на 1 мм и ангинозной боли. Кроме того, на фоне приема триметазидина существенно снижается потребность в приеме нитроглицерина.

Эффективен триметазидин и при инфаркте миокарда. В обширном (19 725 пациентов) многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании EMIP-FR (European Myocardial Infarction Project – Free Radicals) [38] сопоставлен эффект лечения триметазидином и плацебо у больных острым инфарктом миокарда, получавших и не получавших тромболитическую терапию. Установлено, что прием триметазидина сопровождается достоверным снижением числа дискинетических сегментов в зоне инфаркта [39].

В исследовании P. Di Pasquale и соавторов [40] 81 больному острым инфарктом миокарда передней локализации, госпитализированному в течение первых 4 часов после появления симптомов, был назначен триметазидин внутрь в дозе 40 мг примерно за 15 минут до тромболизиса и затем в дозе 20 мг каждые 8 часов (n=40) или плацебо (n=41). Установлено, что на фоне приема триметазидина по сравнению с плацебо достоверно снизились пиковая концентрация КФК и время ее нормализации, конечный систолический объем левого желудочка, а также частота возникновения реперфузионных аритмий.

Кроме того, о более редком возникновении жизнеопасных аритмий после восстановления коронарного кровотока у больных, получавших триметазидин, сообщается в исследовании S.L. Papadopoulos и соавторов [41]. В числе возможных механизмов, опосредующих рассматриваемый антиаритмический эффект триметазидина, указываются снижение электрической нестабильности миокарда [42], а также воздействие на вегетативную регуляцию ритма сердца.

Применяется триметазидин и при сердечной недостаточности. Так, L. Brottier и соавторами осуществлено двойное слепое рандомизированное клиническое испытание, в котором сопоставлялся эффект терапии триметазидином (60 мг в сутки) и применения плацебо на протяжении 6 месяцев у 20 больных с тяжелой (класс III–IV по NYHA) недостаточностью кровообращения. Авторами было установлено, что под влиянием терапии триметазидином достоверно уменьшается одышка. Кроме того, средний объем сердца при приеме триметазидина уменьшился на 7,1%, а на фоне плацебо – увеличился на 3,7% ($p=0,034$). При этом фракция выброса левого желудочка при приеме триметазидина увеличилась на 9,3%, а на фоне плацебо – снизилась на 15,6% ($p=0,018$) [43]. М.Г. Глезер и соавторы установили, что триметазидин достоверно улучшает реакцию сердечного выброса в ответ на изометрическую нагрузку (сжатие кисти) [44].

Целесообразно применение триметазидина перед операцией аортокоронарного шунтирования. Так, J.N. Fabiani и соавторами было осуществлено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, участниками которого стали 19 больных ИБС, готовящихся к плановому аортокоронарному шунтированию (АКШ) [45].

Установлено, что в результате приема триметазидина в дозе 20 мг в сутки на протяжении 3 недель перед оперативным вмешательством и добавления данного препарата в кардиоплегический раствор выявлено достоверно меньшее повышение концентрации малонового диальдегида (маркер перекисного окисления липидов) по сравнению с его исходными значениями в коронарном синусе после восстановления циркуляции крови (на 0,19 и 1,67 мкмоль/л соответственно; $p=0,014$), а также достигнуто улучшение сократительной функции левого желудочка. Через 4 часа после АКШ миозин в венозной крови определялся у всех пациентов, получавших плацебо, и только у 5 больных, принимавших триметазидин ($p=0,036$) [46].

Результаты исследования TACT (Trimetazidin in patients with Angina in Combination Therapy) показали, что применение триметазидина в комбинированной терапии стабильной стенокардии напряжения приводит к значительному улучшению клинических симптомов заболевания и повышению толерантности к физической нагрузке, о чем свидетельствует уменьшение числа приступов стенокардии и снижение потребности в дополнительном потреблении короткодействующих нитратов, улучшение показателей тестов с дозированной физической нагрузкой (повышение общего времени нагрузки, времени до развития депрессии сегмента ST на 1 мм и времени до появления приступа стенокардии) [47]. В настоящее время установлено, что триметазидин весьма эффективен в тех случаях, когда ИБС сочетается с другими патологическими состояниями (у больных сахарным диабетом, артериальной гипертензией, хронической почечной недостаточностью в терминальной стадии) [48–50].

Противопоказания и побочные эффекты при назначении Предизина немногочисленны. Противопоказания – почечная недостаточность (КК менее 15 мл/мин); выраженные нарушения функции печени; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); период беременности и кормления грудью; повышенная чувствительность к какому-либо компоненту

препарата. При применении триметазидина возможны (редко) боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, головокружение, головная боль; экстрапирамидные расстройства, кожная сыпь, крапивница, ортостатическая гипотензия, приливы крови. Неблагоприятных лекарственных взаимодействий при назначении триметазидина не зафиксировано.

Таким образом, показаниями к применению препарата Предизин являются:

- ИБС – профилактика приступов стенокардии (в составе комплексной терапии);
- вестибулярные нарушения ишемической природы (головокружение, шум в ушах, нарушение слуха).

Предизин может быть назначен на любом этапе лечения стенокардии в составе комбинированной антиангинальной терапии для усиления эффективности блокаторов β -адренорецепторов, антагонистов кальция и нитратов у следующих категорий больных:

- со впервые выявленной стенокардией напряжения;
- у которых не достигнут терапевтический эффект при применении гемодинамических антиангинальных препаратов;
- у лиц пожилого возраста;
- у лиц с дисфункцией левого желудочка;
- при хронической сердечной недостаточности;
- с сахарным диабетом;
- при наличии синдрома слабости синусового узла;
- при наличии побочных эффектов вследствие приема традиционных антиангинальных препаратов;
- при наличии выраженных побочных эффектов на фоне лечения антиангинальными препаратами.

Кроме того, в многочисленных исследованиях убедительно продемонстрирована высокая антиангинальная и антиишемическая эффективность триметазидина (Предизина) у больных ИБС как при монотерапии, так и в комбинации с другими лекарственными средствами. Препарат не менее эффективен при лечении стабильной стенокардии, чем блокаторы β -адренорецепторов или антагонисты кальция, однако наибольшую эффективность он проявляет в сочетании с основными – гемодинамическими антиангинальными препаратами. Все эти свойства определяют активное применение препарата Предизин в широкой кардиологической и терапевтической практике.

Литература

1. Шальнова С.А., Деев А.Д., Карпов Ю.А. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца в реальной практике врача-кардиолога // Кардиоваск. тер. и профил. – 2006. – №1. – С. 73–80.
2. Щукин Ю.В., Рябов А.Е. Хроническая ишемическая болезнь сердца в пожилом и старческом возрасте. Пособие для врачей. – Самара: Волга-Бизнес, 2008. – 44 с.
3. Косарев В.В., Бабанов С.А. Профессиональные заболевания медицинских работников. – Самара: Офорт, 2009. – 232 с.
4. Косарев В.В., Бабанов С.А. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при сердечно-сосудистых заболеваниях. – Самара: Офорт, 2010. – 140 с.
5. Косарев В.В., Бабанов С.А., Астахова А.В. Фармакология и лекарственная терапия / Под ред. В.К. Лепехина. – М.: Эксмо, 2009. – 480 с.
6. Kantor P.F., 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. – Vol. 86 (5). – P. 580–588.

7. Mody F.V., Singh B.N., Mohiuddin I.H. et al. Trimetazidine-induced enhancement of myocardial glucose utilization in normal and ischemic myocardial tissue: an evaluation by positron emission tomography // *Am. J. Cardiol.* – 1998. – Vol. 82 (5A). – P. 42K–49K.
8. Spedding M., Tillemont J.P., Morin D. et al. Medicaments interagissant avec les mitochondries: effets anti-ischemiques de la trimetazidine // *Therapie.* – 2004. – Vol. 54 (5). – P. 627–635.
9. Lopuschuk G.D. Optimizing cardiac energy metabolism: how can fatty acid and carbohydrate metabolism be manipulated? // *Coron. Artery Dis.* – 2001. – Vol. 12 (Suppl. 1). – S8–11.
10. Sakai K., Fukushi Y., Abiko Y. Inhibitory effect of trimetazidine on utilization of myocardial glycogen during coronary ligation in dogs // *Pharmacology.* – 1986. – Vol. 32 (2). – P. 72.
11. de Leiris J., Boucher F. Rationale for trimetazidine administration in myocardial ischaemia-reperfusion syndrome // *Eur. Heart J.* – 1993. – Vol. 14 (Suppl. G). – P. 34–40.
12. Maridonneau-Parini I. Effet de la trimetazidine sur les alterations membranaires induites par les radicaux libres oxygenes dans les globules rouges humains // *Presse Med.* – 1986. – Vol. 15. – P. 1762–1764.
13. Perletti G., Monti E., Paracchini L. et al. Effect of trimetazidine on early and delayed doxorubicin myocardial toxicity // *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* – 1989. – Vol. 302. – P. 280–289.
14. Renaud J.F. Internal pH, Na⁺, and Ca²⁺ regulation by trimetazidine during cardiac cell acidosis // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 1988. – Vol. 1. – P. 677–686.
15. Hisatome I., Ishiko R., Tanaka Y. et al. Trimetazidine inhibits Na⁺, K⁽⁺⁾-ATPase activity, and overdrive hyperpolarization in guinea-pig ventricular muscles // *Eur. J. Pharmacol.* – 1991. – Vol. 195. – P. 381–388.
16. Ferrari R. The role of mitochondria in ischemic heart disease // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1996. – Vol. 28 (Suppl. 1). – S1–10.
17. Sentex E., Sergiel J.P., Lucien A. et al. Trimetazidine increases phospholipid turnover in ventricular myocyte // *Mol. Cell Biochem.* – 1997. – Vol. 175. – P. 153–162.
18. Grynberg A. Role des lipides membranaires dans la cytoprotection myocardique // *Arch. Mal. Coeur Vaiss.* – 2000. – Vol. 93. – P. 175–182.
19. Ruiz Meana M., Garcia Dorado D., Julia M. et al. Pre-treatment with trimetazidine increases sarcolemmal mechanical resistance in reoxygenated myocytes // *Cardiovasc. Res.* – 1996. – Vol. 32. – P. 587–592.
20. Libersa C., Honore E., Adamantidis M. et al. Effets de la trimetazidine sur un modele d'ischemie myocardique in vitro // *Presse Med.* – 1986. – Vol. 15. – P. 1765–1769.
21. 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. – Vol. 26. – P. 949–958.
22. Devynck M.A., Le Quan Sang K.H., Joulin Y. et al. Acute membrane effects of trimetazidine in human platelets // *Eur. J. Pharmacol.* – 1993. – Vol. 245. – P. 105–110.
23. Astarie-Dequeker C., Joulin Y., Devynck M.A. Inhibitory effect of trimetazidine on thrombin-induced aggregation and calcium entry into human platelets // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1994. – Vol. 23. – P. 401–407.
24. Belcher P.R., Drake-Holland A.J., Hynd J.W. et al. Effects of trimetazidine on *in vivo* coronary arterial platelet thrombosis // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 1993. – Vol. 7. – P. 149–157.
25. Williams F.M., Tanda K., Kus M. et al. Trimetazidine inhibits neutrophil accumulation after myocardial ischaemia and reperfusion in rabbits // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1993. – Vol. 22. – P. 828–833.
26. Fabiani J.N., Farah B., Vuilleminot A. et al. Chromosomal aberrations and neutrophil activation induced by reperfusion in the ischaemic human heart // *Eur. Heart J.* – 1993. – Vol. 14 (Suppl. G). – P. 12–17.
27. 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. – Vol. 9. – P. 548–551.
28. Kajstura J., Liu Y., Baldini A. et al. Coronary artery constriction in rats: necrotic and apoptotic myocyte death // *Am. J. Cardiol.* – 1998. – Vol. 82 (5A). – P. 30K–41K.
29. Goncalves L.M. Left ventricular dysfunction and cytoprotection // *Rev. Port. Cardiol.* – 2000. – Vol. 19 (Suppl. 5). – V21–24.
30. Timour Q., Harpey C., Durr F. et al. Is the antianginal action of trimetazidine independent of hemodynamical changes? // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 1991. – Vol. 5. – P. 1043–1044.
31. Passeron J. Efficacite de la trimetazidine dans l'angor d'effort stable de l'insuffisant coronarien chronique. Etude a double insu contre placebo // *Presse Med.* – 1986. – Vol. 15. – P. 1775–1778.
32. 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. – Vol. 37. – P. 279–288.
33. 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. – Vol. 76. – P. 813–11B.
34. Levy S. Intiix de l'association de la trimetazidine (vastarel 20 mg) au diltiazem (tildiem 60 mg) dans l'angor d'effort stable. Etude multicentrique a double insu contre placebo // *Ann. Cardiol. Angeiol.* – 1995. – Vol. 44. – P. 203–212.
35. Manchanda S.C., Krishnaswami S. Combination treatment with trimetazidine and diltiazem in stable angina pectoris // *Heart.* – 1997. – Vol. 78. – P. 353–357.
36. Deroux A., Brochier M., Demange J. et al. Intiix therapeutique de l'association de la trimetazidine avec un inhibiteur calcique dans le traitement de l'insuffisance coronarienne chronique // *Presse Med.* – 1986. – Vol. 15. – P. 1783–1787.
37. Szwed H., Pachocki R., Domzal-Bochenska M. et al. Efficacite et tolerance de la trimetazidine, antiangoreux metabolique, en association avec un antiangoreux hemodynamique dans l'angor d'effort stable. TRIMPOL I une etude multicentrique // *Presse Med.* – 2000. – Vol. 29. – P. 533–538.
38. Free radicals, reperfusion and myocardial infarction therapy: European Myocardial Infarction Project – Free Radicals pilot study // *Eur. Heart J.* – 1993. – Vol. 14 (Suppl. G). – P. 48–51.
39. Meneveau N., Khalife K., Louis J. et al. Free radicals, thrombolytic therapy and myocardial infarction: results of the EMIP-FR angiography substudy // *Eur. Heart J.* – 1997. – Vol. 18. – P. 171.
40. Di Pasquale P., La 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. – Vol. 13. – P. 423–428.
41. Papadopoulos C.L., Kanonidis I.E., Kotridis P.S. et al. The effect of trimetazidine on reperfusion arrhythmias in acute myocardial infarction // *Int. J. Cardiol.* – 1996. – Vol. 55. – P. 137–142.
42. Пархоменко А.Е., Брыль З.В., Ирхин О.И. и др. Применение антиоксиданта триметазидина (предуктал) в комплексной терапии острого инфаркта миокарда // *Тер. архив.* – 1996. – №68 (9). – С. 47–52.
43. Brottier L., Barat J.L., Combe C. et al. Therapeutic value of a cardioprotective agent in patients with severe ischaemic cardiomyopathy // *Eur. Heart J.* – 1990. – Vol. 11. – P. 207–212.
44. Глезер М.Г., Соболев К.Э., Еремин Д.А. и др. // *Materia Medica.* – 1997. – №4.
45. Belardinelli R. Trimetazidine and the contractile response of dysfunctional myocardium in ischaemic cardiomyopathy // *Rev. Port. Cardiol.* – 2000. – Vol. 19 (Suppl. 5). – V35–39.
46. Fabiani J.N., Ponzio O., Emerit I. et al. Cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery graft surgery // *J. Cardiovasc. Surg. (Torino).* – 1992. – Vol. 33. – P. 486–491.
47. Жарова Е.А., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Триметазидин в комбинированной терапии стенокардии напряжения // *Сердце.* – 2002. – №4.
48. 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. – Vol. 13. – P. 217–222.
49. Kozakiewicz K., Petelenz T., Chruciel T.L. Effectiveness of trimetazidine in patients with hypertension and the symptoms of coronary disease // *Pol. Tyg. Lek.* – 1992. – Vol. 47 (27–28). – P. 594–596.
50. 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. – Vol. 102. – P. 589–594.
51. Клиническая фармакология / Под ред. В.Г. Кукеса. – М.: Гэотар-медиа, 2008. – 1056 с.