

Мультисистемный эффект цитопротекции

В.Н. Ларина[✉]

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
✉larinav@mail.ru

Аннотация

В статье обсуждаются антиишемические и плейотропные эффекты лекарственного препарата из группы миокардиальных цитопротекторов – триметазида. В настоящее время триметазидин рекомендован специалистами научных медицинских сообществ в качестве эффективного антиангинального препарата для лечения пациентов разного возраста с диагнозом «стабильная стенокардия». Триметазидин, обратимый конкурентный ингибитор 3-кетоацил-кофермента А тиолазы, имеет хороший профиль безопасности и переносимости, улучшает физическую работоспособность у пациентов со стабильной стенокардией и ишемической кардиомиопатией и рассматривается в качестве средства, влияющего на энергетический метаболизм клеток в условиях ишемии, оптимизирующего использование кислорода миокардом за счет усиления аэробного гликолиза и уменьшения интенсивности окисления свободных жирных кислот. Результаты исследования VASCO-angina позволяют рассматривать суточную дозу триметазида 70 мг как стандартную терапевтическую при лечении пациентов с ишемической болезнью сердца. Исследование КАРДИОКАНОН подтвердило клиническую эквивалентность оригинального и воспроизводимого препарата триметазидин – Депренорм® МВ (производитель ЗАО «Канон-фарма продакшн», Россия) при вторичной профилактике ишемической болезни сердца и ее осложнений. Плейотропные эффекты: антиатеросклеротический, противовоспалительный, нефропротективный, нейропротективный – позволяют расширить применение триметазида в клинической практике.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, метаболизм, ишемия, триметазидин

Для цитирования: Ларина В.Н. Мультисистемный эффект цитопротекции. Consilium Medicum. 2021; 23 (1): 93–98. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200732

Review

Multisystem effect of cytoprotection

Vera N. Larina[✉]

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
✉larinav@mail.ru

The anti-ischemic and pleiotropic effects of a drug from the group of myocardial cytoprotectors – trimetazidine are discussed in the article. Currently, trimetazidine is recommended by experts of the scientific medical community as an effective antianginal drug for the treatment of patients of different ages diagnosed with stable angina. Trimetazidine, a reversible competitive inhibitor of 3-ketoacyl coenzyme A thiolase, has a good safety and tolerability profile, improves physical performance in patients with stable angina pectoris and ischemic cardiomyopathy, and is considered as an agent that affects the energy metabolism of cells under conditions of ischemia, optimizing the use of oxygen myocardium due to increased aerobic glycolysis and a decrease in the intensity of oxidation of free fatty acids. The results of the VASCO-angina study allow us to consider a daily dose of trimetazidine 70 mg as a standard therapeutic dose in the treatment of patients with coronary artery disease. The KARDIOKANON study confirmed the clinical equivalence of the original and reproducible drug trimetazidine – Deprenorm® SR (manufactured by Canonpharm Production, Russia) in the secondary prevention of coronary artery disease and its complications. Pleiotropic effects: anti-atherosclerotic, anti-inflammatory, nephroprotective, neuroprotective, allow expanding the use of trimetazidine in clinical practice.

Keywords: coronary artery disease, angina pectoris, metabolism, ischemia, trimetazidine

For citation: Larina VN. Multisystem effect of cytoprotection. Consilium Medicum. 2021; 23 (1): 93–98. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200732

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) представляет собой поражение миокарда в результате нарушения кровотока по коронарным артериям из-за органических и функциональных изменений (спазм и внутрисосудистый тромбоз) [1].

Согласно рекомендациям Российского общества патологоанатомов, ИБС (или коронарная болезнь сердца) – групповое (родовое) понятие, включающее патологические процессы (нозологические формы), возникающие вследствие острой или хронической ишемии миокарда, обусловленной спазмом, сужением или обструкцией коронарных артерий при их атеросклерозе [2]. Таким образом, понятие ИБС объединяет разные заболевания с общим признаком – наличием ишемии миокарда, которая возникает при несоответствии между количеством доставленной оксигенированной крови и потребностью в ней сердечной мышцы.

Термин «хронические коронарные синдромы», предложенный экспертами Европейского общества кардиологов (ESC) в 2019 г., отражает динамический, прогрессирующий характер течения стабильной коронарной болезни сердца, выражающийся в накоплении структурных и функциональных изменений коронарного кровообращения и возможности его изменения (стабилизация заболевания или регрессия) с помощью образа жизни, фармакотерапии, реваскуляризации [3].

Введение нового термина было направлено на выделение разных вариантов сценариев с целью упрощения ведения пациентов в пределах одного заболевания на различных его

стадиях. В отечественных клинических рекомендациях по стабильной ИБС от 2020 г. предпочтение отдается прежней терминологии и классификации [1].

Заболевания сердечно-сосудистой системы, в частности острые и хронические коронарные синдромы, находятся на лидирующих позициях среди летальности населения в мире. Безусловно, меры вторичной и третичной профилактики вносят существенный вклад в улучшение прогноза при данных патологических состояниях [4].

Механизмы развития ишемии миокарда

Ишемия миокарда является многофакторным процессом и, как сказано выше, может иметь как структурный, так и функциональный характер (см. таблицу).

Кроме того, следует учитывать вклад в повышение риска развития ишемии нарушений метаболизма, системных воспалительных и аутоиммунных заболеваний, нарушений функции тромбоцитов и коагуляции (см. рисунок) [5].

Понимание механизмов развития ишемии позволяет врачу определить верную тактику ведения пациента и сделать верный выбор в отношении немедикаментозной и медикаментозной терапии.

Принципы лечения пациентов со стабильным течением ИБС

Основные принципы лечения пациентов со стабильным течением ИБС включают изменение образа жизни, коррекцию факторов риска при их наличии, антиангинальную ме-

Механизмы развития ишемии миокарда		
Уровень поражения	Механизмы поражения	
	Структурные	Функциональные
Эпикардальные артерии	Атеросклеротическая болезнь: • Локальная обструкция • Диффузный атеросклероз Мышечный мостик	Эпикардальный вазоспазм
Микрососудистое русло	Микрососудистая дисфункция: • Ремоделирование • Рарефикация • Увеличение жесткости сосудистой стенки	Эндотелиальная дисфункция: • Ограничение вазодилатации • Вазоспазм • Воспаление • Нарушение коагуляции
Возможно сочетание механизмов		

дикаментозную терапию, что является основой лечения и профилактики осложнений [6, 7].

Медикаментозные препараты для лечения стенокардии напряжения разделены на средства, улучшающие симптомы заболевания (антиишемические средства) и улучшающие прогноз. Согласно Российским рекомендациям при стабильной стенокардии I–II функционального класса (ФК) и частоте сердечных сокращений (ЧСС) >60 уд/мин в качестве препарата 1-й линии необходимо рассмотреть β -адреноблокаторы (β -АБ) или недигидропиридиновые блокаторы медленных кальциевых каналов (верапамил или дилтиазем) для снижения ЧСС до значений 55–60 уд/мин. При III–IV ФК рекомендовано назначение комбинации β -АБ с дигидропиридиновыми блокаторами медленных кальциевых каналов для достижения ФК I. При недостаточной эффективности препаратов 1-й линии у пациентов со стабильной стенокардией в зависимости от уровня артериального давления, ЧСС и переносимости следует рассмотреть возможность добавления препаратов 2-й линии – органических нитратов, или ивабрадина, или никорандила, или ранолазина, триметазидина [1].

Благодаря своему механизму действия триметазидин обеспечивает кардиопротекторный эффект у пациентов со стенокардией, сахарным диабетом и дисфункцией левого желудочка, а также у лиц, которые проходят процедуры реваскуляризации, без соответствующих побочных эффектов [8–10]. Кроме того, отсутствие влияния на ЧСС, артериальное давление и большинство частых сопутствующих заболеваний делают триметазидин привлекательным препаратом выбора как для пациентов, так и врачей.

Триметазидин как средство, влияющее на энергетический метаболизм клеток в условиях ишемии

В середине 1980-х годов разработано вещество триметазидин, уникальность которого заключается в прямом влиянии на ишемизированный миокард, что способствует более рациональной утилизации поступающего кислорода.

Триметазидин является первым лекарственным препаратом из группы миокардиальных цитопротекторов, который впервые был рекомендован ESC в 1997 г. в качестве препарата для метаболической терапии при стабильной стенокардии напряжения, что было подтверждено в рекомендациях ESC в 2006 г. [11].

В настоящее время триметазидин рекомендован специалистами разных профессиональных научно-практических медицинских обществ (ESC, Американская ассоциация сердца, Российское общество кардиологов и др.) в качестве эффективного антиангинального препарата для лечения пациентов разного возраста с диагнозом «стабильная стенокардия», что основано на результатах контролируемых клинических исследований [1, 3, 6, 12].

Функционирование миокарда зависит от количества доставляемого кислорода, необходимого для производства высокоэнергетического фосфата (аденозинтрифосфата) путем окислительного фосфорилирования. В нормальном

Механизмы развития ишемии миокарда.



сердце аденозинтрифосфат образуется в основном в результате метаболизма свободных жирных кислот (СЖК) и углеводов, при этом 70% его количества синтезируется из СЖК. В здоровом организме поглощение глюкозы и лактата обратно пропорционально уровням СЖК в плазме через цикл Рэндалла. СЖК менее эффективны в качестве источника энергии миокарда, поскольку для производства эквивалентного количества аденозинтрифосфата им требуется примерно на 10% больше кислорода, чем глюкозы [13].

Окисление жирных кислот регулируется концентрацией СЖК в плазме, активностью карнитинпальмитоилтрансферазы-1 и β -окислением в митохондриях. Лекарственные препараты, которые ингибируют окисление жирных кислот в кардиомиоцитах, действуют одним из трех способов: подавление высвобождения жирных кислот из адипоцитов (например, β -АБ), торможение ингибитора карнитинпальмитоилтрансферазы-1 и поглощения жирных кислот митохондриями (например, пергексиллин), прямое ингибирование β -окисления (например, триметазидин и ранолазин). Триметазидин, обратимый конкурентный ингибитор 3-кетотоацил-кофермента А тиолазы, имеет хороший профиль безопасности и переносимости, и в placebo-контролируемых исследованиях было показано, что он улучшает физическую работоспособность у пациентов со стабильной стенокардией и ишемической кардиомиопатией [14, 15].

Триметазидин рассматривается в качестве средства, влияющего на энергетический метаболизм клеток в условиях ишемии и оптимизирующего использование кислорода миокардом за счет усиления аэробного гликолиза и уменьшения интенсивности окисления СЖК. Данный препарат способствует сохранению сократительной функции кардиомиоцитов и миокарда в целом за счет предотвращения уменьшения внутриклеточного содержания

аденозинтрифосфата. В условиях ишемии и реперфузии под влиянием триметазида в кардиомиоцитах уменьшаются внутриклеточный ацидоз и накопление ионов Na^+ и Ca^{2+} , происходит улучшение процессов окислительного фосфорилирования с уменьшением продукции митохондриями свободных радикалов [16].

В экспериментальной работе L. Jiang показано, что изолированное введение триметазида или его комбинация с физической нагрузкой способствовали улучшению антистрессового потенциала мышей, а их комбинация имела синергический эффект, что было связано со стимуляцией аутофагии ($p < 0,05$), апоптоза ($p < 0,05$) и экспрессии белков теплового шока 70 (Heat Shock Protein 70) в клетках миокарда [17]. На сегодняшний день доказано, что белки теплового шока способны стабилизировать и восстанавливать макромолекулярные комплексы клеток организма, участвуют в ряде иммунных реакций, вовлечены в процессы преколонирования и адаптации, обладают цитопротективным эффектом, защищая митохондрии за счет вмешательства в вызванные стрессом, апоптотические механизмы, что может быть важным для профилактики и лечения ряда заболеваний, включая и сердечно-сосудистые [18].

Преколонирование представляет собой один из механизмов адаптации при повторяющихся кратковременных эпизодах ишемии. Кардиомиоциты повышают свою устойчивость к ишемическому воздействию, снижая накопление лактатов и фосфатов и одновременно активизируя синтез ферментов, защищающих от повреждения [19].

Кардиопротективные эффекты ишемического преколонирования выражаются в уменьшении размера инфаркта, степени повреждения ткани миокарда в результате реперфузии, улучшении функции миокарда, снижении частоты желудочковых нарушений ритма в условиях ишемии [20]. При инициировании эффекта ишемического преколонирования у пациентов с ИБС запускаются механизмы кардиопротекции и метаболической адаптации к нелетальной ишемии, что особенно важно для пациентов со сниженным коронарным резервом [21].

Выраженность и исходы ишемии определяются не только состоянием коронарного кровотока, но и внутриклеточными изменениями миокарда, развивающимися при недостатке кислорода.

Положительный эффект преколонирования может быть активирован с помощью регулярной физической активности, а также ряда лекарственных препаратов, полностью воспроизводящих данный механизм, среди которых рассматривается и триметазидин, увеличивающий концентрацию аденозина и обеспечивающий таким образом явление фармакологического преколонирования.

Триметазидин в клинической практике

Важнейшей проблемой при лечении пациентов с ИБС является выбор не только эффективного лекарственного препарата, но и его дозировки, кратности и длительности приема.

На сегодняшний день имеется достаточно длительный опыт применения в широкой клинической практике триметазида в дозе 35 мг, который рекомендован к приему два раза в сутки. Данная лекарственная форма характеризуется модифицированным высвобождением активного вещества, равномерно распределенного в объеме гидрофильного матрикса, что обеспечивает замедленное контролируемое его высвобождение. Все это позволяет увеличить плато концентрации триметазида в крови в течение суток и возможность поддерживать антиангинальную эффективность в течение 24 ч.

Результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования VASCO-angina [22] позволяют рассматривать суточную дозу триметазида 70 мг как стандартную терапевтическую при лечении пациентов с ИБС. В исследовании VASCO-angina оценивалась

эффективность двух доз триметазидина (70 и 140 мг/сут) по влиянию на длительность выполнения физической нагрузки и на время до появления депрессии сегмента ST на 1 мм у пациентов с симптомами стабильной стенокардии напряжения на фоне приема атенолола. Показано, что обе дозировки триметазидина статистически значимо увеличили длительность выполнения физической нагрузки ($p=0,0044$ и $p=0,0338$ для 140 и 70 мг/сут триметазидина соответственно), способствовали уменьшению индуцированной нагрузки ишемии миокарда и улучшению функциональной способности пациентов, а также продемонстрировали благоприятный профиль безопасности.

В клинической практике врачу нередко приходится выбирать лекарственный препарат среди генериков или оригинальных препаратов. Воспроизведенное лекарственное средство содержит такую же фармацевтическую субстанцию или их комбинацию в такой же лекарственной форме, что и оригинальное лекарственное средство, и поступает в обращение после поступления в обращение оригинального лекарственного средства [23, 24]. Решение данного вопроса является весьма актуальным, в том числе и у пациентов с ИБС и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Открытое рандомизированное многоцентровое исследование КАРДИОКАНОН с участием 120 пациентов в возрасте от 40 до 72 лет ($58,7 \pm 7,7$ года) с ИБС и стабильной стенокардией напряжения II–III ФК проводилось в двух параллельных группах пациентов. Пациенты 1-й группы ($n=59$) получали оригинальные лекарственные препараты для лечения стабильной стенокардии напряжения, 2-й группы ($n=61$) – воспроизведенные препараты (генерики) компании ЗАО «Канонфарма продакшн». В перечень препаратов входили также препараты метаболического действия – триметазидин (Предуктал® МВ или Депренорм® МВ). В частности, триметазидин применяли 78% пациентов 1-й группы и 85,3% – 2-й группы ($p=0,30$). Длительность исследования составила 12 нед. Это было одно из первых исследований, направленное на сравнение двух вариантов комплексного лечения, включающего оригинальные препараты или их генерики у лиц со стабильным течением ИБС, для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений за счет достижения целевых значений артериального давления, ЧСС, липидного профиля. Актуальность данной работы объясняется тем, что в рутинной практике врача и для пациента крайне важны эффективность и безопасность лекарственной терапии в целом, а не только преимущества и эти составляющие по отдельному взятому препарату. Результаты проведенного исследования показали, что применяемые генерики с доказанной биоэквивалентностью в целом соответствуют по клинической эквивалентности оригинальным препаратам [25].

Данные исследования КАРДИОКАНОН о клинической эквивалентности оригинального и воспроизводимого препарата триметазидин позволяют рассматривать одинаковый клинический эффект двух лекарственных препаратов при вторичной профилактике ИБС и ее осложнений.

Депренорм® МВ 70 мг, используемый в исследовании КАРДИОКАНОН, – единственный препарат триметазидина, имеющий лекарственную форму в таблетках по 70 мг. Данный препарат отличается наличием уникальной матрицы с модифицированным высвобождением действующего вещества для однократного приема (производитель ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия, евразийский патент №009810).

Рандомизированное открытое исследование однократной возрастающей дозы (35, 70, 105 мг) триметазидина с модифицируемым высвобождением (по 6 участников – здоровых добровольцев в каждой группе) оценивало фармакокинетику и безопасность разных доз препарата. Пик концентрации лекарственного препарата в крови составил $79,32 \pm 23,08$,

$153,17 \pm 23,08$ и $199,67 \pm 23,08$ нг/мл соответственно, время достижения максимальной концентрации вещества в плазме крови – $5,42 \pm 0,49$, $4,51 \pm 1,27$ и $4,57 \pm 0,96$ ч соответственно, период полувыведения составил $7,75 \pm 1,62$, $6,40 \pm 1,23$ и $6,50 \pm 1,18$ ч соответственно, площадь под фармакокинетической кривой – кривой «концентрация–время» – $1116,89 \pm 378,35$, $1838,39 \pm 284,50$ и $2504,84 \pm 348,35$ нг·ч/мл соответственно. Были подтверждены хорошая переносимость и безопасность разовой дозы модифицированного высвобождения препарата [26].

Также показано, что однократный прием препарата Триметазидин МВ в дозе 70 мг перед процедурой чрескожной васкуляризации способствует более редкому возможному повреждению миокарда и имеет хороший профиль переносимости [27].

Триметазидин в основном выводится из организма почками в неизменном виде. Почечный клиренс триметазидина коррелирует с клиренсом креатинина, печеночный клиренс снижается с возрастом. Пик концентрации лекарственного препарата в крови достигается через 5 ч, а прием пищи не влияет на его биодоступность. Период полувыведения после приема однократной дозы препарата составляет $6,5$ ч*. Следует отметить, что не требуется коррекция дозы у лиц старшего возраста и имеющих нарушение функции почек. Однако следует быть осторожным при выраженном снижении функции почек. Обычно улучшение клинического состояния пациентов наблюдается в течение 2–6 нед от момента начала приема триметазидина.

Кроме антиангинальных эффектов триметазидин обладает и плейотропными эффектами: антиатеросклеротический, противовоспалительный, нефропротективный, нейропротективный, лимитирующий эффекты стресса, что позволяет расширить его применение в клинической практике [28–31].

В исследовании M. Shehata показано, что применение триметазидина в дозе 70 мг в течение 72 ч перед проведением чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в плановом порядке у пациентов с сахарным диабетом и нарушением функции почек значимо снижало риск развития контраст-индуцированной нефропатии и повреждения миокарда [32]. В данное исследование были включены 100 пациентов (68% мужчин) в возрасте 59 ± 6 лет со скоростью клубочковой фильтрации 48 ± 16 мл/мин/1,73 м², которые были рандомизированы в группу приема триметазидина в дозе 70 мг ($n=50$) и группу контроля (без приема триметазидина, $n=50$). На фоне лечения уровень креатинина в группе контроля статистически значимо увеличился спустя 3 дня после ЧКВ и снизился к 10-му дню. Контраст-индуцированное повреждение почек отмечено у 12% лиц в группе приема триметазидина и у 28% – группы контроля ($p<0,05$). Уровень тропонина I статистически значимо уменьшился в группе приема триметазидина по сравнению с группой контроля (через 6 ч после ЧКВ: $8 \pm 0,3$ пг/мл против $16 \pm 0,2$ пг/мл, через 12 ч: $13 \pm 0,9$ пг/мл против $24 \pm 0,8$ пг/мл, через 24 ч: $7 \pm 0,7$ пг/мл против $14 \pm 0,3$ пг/мл соответственно, $p<0,001$). Авторы исследования сделали заключение, что применение триметазидина до проведения ЧКВ у пациентов с сахарным диабетом со сниженной функцией почек легкой и умеренной степени ассоциировано с уменьшением контраст-индуцированного острого повреждения почек и повреждения миокарда. Данный феномен имеет принципиально важное значение, поскольку помимо прямого цитотоксического действия рентгеноконтрастных препаратов нельзя исключить вклад воспаления и оксидативного стресса, гипоксического и ишемического повреждения, спазма пре- и ренальных сосудов [33].

Совет экспертов [34] о роли и месте миокардиального цитопротектора триметазидина в терапии пациентов с хрониче-

*Депренорм® ОД. Инструкция по применению. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/deprenorm_mr__40679

ческими формами ИБС пришел к заключению, что метаболическая миокардиальная цитопротекция является неотъемлемым компонентом комплексного лечения пациентов со стабильным течением ИБС, независимо от механизма развития ишемии миокарда. Лечение триметазидином в качестве препарата 2-й линии дополнительно к приему β-АБ или блокаторов кальциевых каналов должно проводиться длительно, начиная с ранних этапов развития болезни, с целью улучшения качества жизни. Данный метаболический препарат целесообразно включать в состав комплексного медикаментозного лечения пациентов с симптомами стабильной стенокардии на этапе подготовки к реваскуляризации миокарда (аортокоронарное шунтирование, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика) и в послеоперационном периоде, после перенесенного инфаркта миокарда, при хронической сердечной недостаточности и сохранении приступов стенокардии для усиления антиангинального эффекта, несмотря на терапию β-АБ [35], с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ИБС в сочетании с сахарным диабетом). Клинический эффект триметазидина целесообразно оценивать с помощью нагрузочных проб и эхокардиографического исследования: оценку переносимости физической нагрузки – через 4–8 нед, систолической функции левого желудочка – через 12–16 нед от начала терапии триметазидином.

Заключение

Существующие данные по применению цитопротективного препарата Триметазидин в составе базисной антиангинальной терапии в контролируемых исследованиях и в широкой клинической практике свидетельствуют о его достаточно высокой клинической эффективности и безопасности. Механизм действия препарата основан на увеличении толерантности клеток к ишемии за счет переключения метаболизма с окисления жирных кислот на окисление глюкозы. Многоплановость действия триметазидина включает не только кардио-, но и нейро-, а также нефропротективные эффекты, что позволяет рассматривать данный препарат в качестве надежного средства органопротекции, в том числе у лиц, ожидающих реваскуляризации миокарда. Однократный прием препарата в дозе 70 мг позволяет не только эффективно контролировать симптомы, но и повысить приверженность пациентов лечению, обеспечивая тем самым лучшее достижение целевых показателей, что принципиально важно для контроля течения заболевания и улучшения прогноза. Необходимы дальнейшие исследования по влиянию триметазидина на смертность и заболеваемость при ишемических синдромах и других состояниях в правильно разработанных контролируемых клинических исследованиях.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interest.

Литература/References

1. Российское кардиологическое общество. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Рос. кардиол. журн. 2020; 25 (11): 4076 [Rossiiskoe kardiologicheskoe obshchestvo. Stabil'naiia ishemicheskaia bolezni' serdtsa. Klinicheskie rekomendatsii 2020. Ros. kardiol. zhurn. 2020; 25 (11): 4076 (in Russian)]. DOI: 10.15829/291560-4071-2020-4076
2. Формулировка патологоанатомического диагноза при ишемической болезни сердца (класс IX «Болезни системы кровообращения» МКБ-10). В кн.: Клинические рекомендации RPS4.9.1(2016). М.: Практическая медицина, 2016 [Formulirovka patologoanatomicheskogo diagnoza pri ishemicheskoi bolezni serdtsa (klass IX "Bolezni sistemy krovoobrashcheniia" MKB-10). V kn.: Klinicheskie rekomendatsii RPS4.9.1(2016). Moscow: Prakticheskaiia meditsina, 2016 (in Russian)].
3. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 2020; 41 (3): 407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425

4. Timmis A, Townsend N, Gale C, et al. Atlas Writing Group. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2017. Eur Heart J 2018; 39 (7): 508–79. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx628
5. Taqueti VR, Di Carli MF. Coronary Microvascular Disease Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Options: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol 2018; 72 (21): 2625–41. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09.042
6. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. Eur Heart J 2020; 41 (37): 3504–20. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa503
7. Гиляревский С.П., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. Ключевые недостатки вторичной профилактики ишемической болезни сердца с помощью лекарственной терапии: роль комбинированных препаратов с постоянными дозами в решении проблемы. Кардиология. 2018; 58 (11): 17–23 [Gilyarevsky S.R., Golshmid M.V., Kuzmina I.M. Key drawbacks of secondary ischemic heart disease prevention with drug therapy: the role of combination fixed dose preparations in solution of this problem. Kardiologiya. 2018; 58 (11): 17–23 (in Russian)]. DOI: 10.18087/cardio.2018.11.10194
8. Wu L, Luan Y, Li Y, et al. Effects of trimetazidine on ventricular remodeling in coronary artery disease patients with left ventricular hypertrophy: the rationale and design of a randomized controlled trial. BMC Cardiovasc Disord 2020; 20 (1): 273. DOI: 10.1186/s12872-020-01557-3
9. Marzilli M, Vinereanu D, Lопасчук Г, et al. Trimetazidine in cardiovascular medicine. Int J Cardiol 2019; 293: 39–44. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.05.06
10. Di Pasquale P, Verso Lo P, Bucca V, et al. Effects of trimetazidine administration before thrombolysis in patients with anterior myocardial infarction: short-term and long-term results. Cardiovasc Drugs Ther 1999; 13: 423–8.
11. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al. 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.
12. 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. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.06.034
13. Stanley WC, Recchia FA, Lопасчук Г. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. Physiol Rev 2005; 85 (3): 1093–129.
14. Ciapponi A, Pizarro R, Harrison J. Trimetazidine for stable angina. Cochrane Database Syst Rev 2005; 4: CD003614. DOI: 10.1002/14651858.CD003614.pub2
15. Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W, et al. Trimpol II: combination treatment of stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomised, double blind, multicentre study. Eur Heart J 2001; 22 (2): 2267–74.
16. Сизова Ж.М., Владимиров С.К. Современные возможности миокардиальной цитопротекции в лечении больных ишемической болезнью сердца. Мед. совет. 2016; 13: 38–43 [Sizova Zh.M., Vladimirov S.K. Sovremennye vozmozhnosti miokardial'noi tsitoproteksii v lechenii bol'nykh ishemicheskoi bolezni'u serdtsa. Med. sovet. 2016; 13: 38–43 (in Russian)].
17. Jiang L. Rehabilitation medicine department, Xiangya hospital, Trimetazidine combined with exercise improves anti-stress capacity through enhancing autophagy and apoptosis of myocardium in mice. Eur Heart J 2020; 41 (Suppl. 2). DOI: 10.1093/ehjci/ehaa946.3099
18. Krüger K, Reichel T, Zeilinger C. Role of heat shock proteins 70/90 in exercise physiology and exercise immunology and their diagnostic potential in sports. J Appl Physiol (1985) 2019; 126 (4): 916–27. DOI: 10.1152/jappphysiol.01052.2018
19. Шилов А.М. Место препаратов с метаболической направленностью в условиях первичного звена здравоохранения при профилактике и лечении ишемических синдромов. Мед. совет. 2015; 2: 60–5 [Shilov A.M. Mesto preparatov s metabolicheskoi napravlenno'stiu v usloviakh pervichnogo zvena zdravookhraneniia pri profilaktike i lechenii ishemicheskikh sindromov. Med. sovet. 2015; 2: 60–5 (in Russian)].
20. Lochner A, Genade S, Genis A, et al. Long-chain free fatty acids inhibit ischaemic preconditioning of the isolated rat heart. Mol Cell Biochem 2020; 473 (1–2): 111–32. DOI: 10.1007/s11010-020-03812-9
21. Карпова Э.С., Котельникова Е.В., Лямина Н.П. Ишемическое прекодиционирование и его кардиопротективный эффект в программах кардиореабилитации больных с ишемической болезнью сердца после чрескожных коронарных вмешательств. Рос. кардиол. журн. 2012; 4: 104–8 [Karpova E.S., Kotelnikova E.V., Lyamina N.P. Ischemic preconditioning and its cardioprotective effect in post-intervention cardiac rehabilitation programmes for patients with coronary heart disease. Russian Journal of Cardiology. 2012; 4: 104–8 (in Russian)].
22. Vitale C, Spoleitini I, Malorni W, et al. Efficacy of trimetazidine on functional capacity in symptomatic patients with stable exertional angina—the VASCO-angina study. Int J Cardiol 2013; 168 (2): 1078–81. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.11.001
23. Чекулдаева Л.Е., Обухова С.В., Симakov А.А., и др. Проблема взаимозаменяемости лекарственных препаратов. Триметазидин МВ – эффективная терапия больных ишемической болезнью сердца. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012; 8 (4): 515–20 [Chekuldaeva L.E., Obukhova S.V., Simakov A.A., et al. The problem of interchangeability of drug products. trimetazidine is an effective treatment of patients with ischemic heart disease. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2012; 8 (4): 515–20 (in Russian)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2012-8-4-515-520

24. Сизова Ж.М. Взаимозаменяемость миокардиальных цитопротекторов в лечении больных с ишемической болезнью сердца. Трудные вопросы – простые решения. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013; 9 (2): 183–7 [Sizova Z.M. Interchangeability of myocardial cytoprotectors in patients with ischemic heart disease. Difficult questions – simple solutions. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2013; 9 (2): 183–7 (in Russian)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2013-9-2-183-187
25. Марцевич С.Ю., Кутышенко Н.П., Гинзбург М.Л., и др. Исследование КАРДИОКАНОН: способ решения вопроса о клинической эквивалентности оригинальных и воспроизведенных препаратов. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012; 8 (2): 179–84 [Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Ginzburg M.L., et al. The KARDIOKANON study: a way to settle the subject of clinical equivalence of generic and original drugs. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2012; 8 (2): 179–84 (in Russian)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2012-8-2-54-55
26. Körnicke T, Arora D, Samad A, et al. Single Ascending Dose Study to Assess Pharmacokinetic Linearity, Safety, and Tolerability of Trimetazidine – Modified Release in Healthy Human Subjects. Drug Res (Stuttg) 2020; 70 (10): 472–7. DOI: 10.1055/a-1180-4357
27. Bonello L, Sbragia P, Amabile N, et al. Protective effect of an acute oral loading dose of trimetazidine on myocardial injury following percutaneous coronary intervention. Heart 2007; 93 (6): 703–7.
28. Ромашенко О.В., Клочкова Г.Н., Муханова Е.И., Гайворонская И.В. Плейотропные эффекты триметазидина. Рос. кардиол. журн. 2013; 4: 83–7 [Romashchenko O.V., Klochkova G.N., Mukanova E.I., Gaivoronskaia I.V. Pleiotropic effects trimetazidina. Ros. kardiol. zhurn. 2013; 4: 83–7 (in Russian)].
29. Mahfoudh-Boussaid A, Hadj-Ayed K, Zaouali MA, et al. Effects of trimetazidine on the Akt/eNOS signaling pathway and oxidative stress in an in vivo rat model of renal ischemia-reperfusion. Ren Fail 2014; 36 (9): 1436–42.
30. Ibrahim TA, El-Mawardy RH, El-Serafy AS, El-Fekky EM. Trimetazidine in the prevention of contrast-induced nephropathy in chronic kidney disease. Cardiovasc Revasc Med 2017; 18 (5): 315–9. DOI: 10.1016/j.carrev.2017.02.006
31. Hassanzadeh G, Hosseini A, Pasbakhsh P, et al. Trimetazidine Prevents Oxidative Changes Induced in a Rat Model of Sporadic Type Of Alzheimer’s Disease. Acta Med Iran 2015; 53 (1): 17–24.
32. Shehata M. Impact of trimetazidine on incidence of myocardial injury and contrast-induced nephropathy in diabetic patients with renal dysfunction undergoing elective percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol 2014; 114 (3): 389–94. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.04.052
33. Гиляров М.Ю., Константинова Е.В., Ковалец П.В., и др. Какие факторы ассоциированы с развитием контраст-индуцированной нефропатии у пациентов старческого возраста с острым коронарным синдромом в реальной клинической практике? Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020; 16 (6): 908–15 [Gilyarov M.Yu., Konstantinova E.V., Kovalets P.V., et al. What factors are associated with the development of contrast-induced nephropathy in elderly patients with acute coronary syndrome in real clinical practice? Rational pharmacotherapy in cardiology. 2020; 16 (6): 908–15 (in Russian)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-12-02
34. Аронов Д.М. Консенсус экспертов о роли и месте миокардиального цитопротектора триметазидина (Предуктала МВ) в терапии больных с хроническими формами ишемической болезни сердца. Сердце. 2015; 14 (4): 256–60 [Aronov D.M. Konsensus ekspertov o roli i meste miokardial'nogo tsitoprotektora trimetazidina (Preduktala MV) v terapii bol'nykh s khronicheskimi formami ishemicheskoi bolezni serdtsa. Serdtse. 2015; 14 (4): 256–60 (in Russian)].
35. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. Категория: взрослые. 2020 [Clinical guidelines. Chronic heart failure. Category: adults. 2020 (in Russian)].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Ларина Вера Николаевна – д-р мед. наук, зав. каф. поликлинической терапии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: larinav@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7825-5597

Vera N. Larina – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: larinav@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7825-5597

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2021



OMNIDOCTOR.RU