

АНТИИШЕМИЧЕСКИЙ МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ МОДУЛЯТОР ТРИМЕТАЗИДИН В ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Лупанов В. П.

Данные мета-анализа показывают, что добавление к стандартной терапии триметазида (ТМЗ) значительно увеличивает толерантность к нагрузке у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС). У пациентов с хронической сердечной недостаточностью, обусловленной ИБС, также улучшается состояние при приеме ТМЗ. Отсутствуют четкие доказательства, что ТМЗ особенно эффективен у больных ИБС при сопутствующем сахарном диабете. ТМЗ обладает выраженным антиангинальным эффектом в комбинации с другими лекарственными средствами, что, несомненно, улучшает качество жизни пациентов.

Российский кардиологический журнал 2017, 2 (142): 119–124

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-119-124>

Ключевые слова: хроническая ишемическая болезнь сердца, антиангинальная терапия, триметазидин, толерантность к нагрузке, хроническая сердечная недостаточность, чрескожные коронарные вмешательства, мета-анализ.

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, Москва, Россия.

Лупанов В. П. — д.м.н., профессор, в.н.с. отдела проблем атеросклероза НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): Lupanovvp@mail.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ТМЗ — триметазидин, БКК — блокаторы кальциевых каналов, БАБ — бета-адреноблокаторы, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 05.01.2017

Рецензия получена 09.01.2017

Принята к публикации 16.01.2017

ANTIISCHEMIC METABOLIC MODULATOR TRIMETAZIDINE IN TREATMENT OF CORONARY HEART DISEASE

Lupanov V. P.

Meta-analytic data shows that addition of trimetazidine (TMZ) to standard therapy increases significantly exercise tolerance in ischemic heart disease (IHD) patients. In heart failure due to IHD, condition improves as well, administering TMZ. There is no strict evidence that TMZ is especially effective in people with comorbid diabetes. TMZ shows significant antianginal effect in combination with other medications that is, certainly, improves life quality of patients.

Russ J Cardiol 2017, 2 (142): 119–124

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-119-124>

Key words: chronic ischemic heart disease, antianginal therapy, trimetazidine, exercise tolerance, chronic heart failure, percutaneous coronary interventions, meta-analysis.

Russian Cardiological Research-and-Production Complex of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Лечение при хронической стенокардии должно быть направлено на облегчение симптомов и улучшение выживаемости: то есть, больной должен чувствовать себя лучше и жить дольше. Традиционные подходы к терапии ишемической болезни сердца (ИБС) основаны на предположении, что увеличение притока кислорода с нитратами и дигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов (БКК) и снижение потребления кислорода с β -адреноблокаторами (БАБ) и урежающими пульс БКК, а также ликвидация коронарного стеноза с помощью чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или аортокоронарного шунтирования (АКШ) должны улучшать симптомы стенокардии. Однако данные клинических испытаний подтверждают, что около одной трети пациентов продолжают иметь стенокардию, несмотря на успешную процедуру ЧКВ и оптимальную медикаментозную терапию [1–3].

В нескольких исследованиях по терапии хронической стабильной стенокардии не удалось пока-

зать выгоды с точки зрения первичного исхода (выживаемость, сердечно-сосудистая смертность, все причины смертности), а также облегчения симптомов или улучшения эхокардиографических показателей у больных с тяжелой стенокардией. Некоторые препараты были протестированы с неутешительными результатами. Кроме того, реваскуляризация миокарда (ЧКВ либо АКШ) по существу является паллиативным вмешательством, как и все известные другие методы лечения ИБС, так как они не обеспечивают постоянного освобождения ни от симптомов, ни от фатального коронарного события.

Микроциркуляторная дисфункция и метаболические расстройства возникают как важные сопутствующие патогенетические механизмы при ИБС. К тому же, ограниченное воздействие процедур реваскуляризации на прогноз пациента, а также сохраняющаяся стенокардия у большого числа больных после ликвидации стенозирующих атеросклеро-

тических бляшек в коронарных артериях поддерживают эту гипотезу [4, 5].

Поэтому у пациентов с ИБС и стабильной стенокардией необходим комбинированный терапевтический подход, включающий в себя и метаболические агенты (такие как триметазидин, ТМЗ) в дополнение к стандартной терапии [6-8].

Механизм действия и фармакологические эффекты

Препараты метаболического действия улучшают эффективность производства энергии, снижают кислородный долг и защищают клетки миокарда от последствий ишемии. Эти эффекты предполагают особое преимущество у тех пациентов, у которых традиционное лечение уже оказалось недостаточным, или у тех, у которых обычные гемодинамические агенты вызывают такие осложнения, как симптоматическую гипотонию, брадикардию, появление или усугубление сердечной недостаточности. Интерес врачей к метаболической защите миокарда (так называемой кардиоцитопротекции) не ослабевает по сей день. На протяжении последних нескольких лет получены новые данные о влиянии миокардиальных цитопротекторов на течение стабильной стенокардии и качество жизни пациентов с этой патологией [9, 10].

Принимая во внимание взаимосвязь между окислением жирных кислот и окислением глюкозы, метаболическая терапия с оптимизацией использования энергии субстрата утилизации может быть достигнута ингибированием окисления жирных кислот, либо путем стимулирования окисления глюкозы. Эта цель может быть достигнута посредством трех главных стратегий: 1) непосредственно путем усиления окисления глюкозы, 2) снижение уровня циркулирующих жирных кислот, и/или их поглощения кардиомиоцитами или митохондриями, 3) непосредственное ингибирование ферментов, которые участвуют в окислении жирных кислот [11].

ТМЗ — метаболический сердечный модулятор — был первым и, на протяжении многих лет, единственным зарегистрированным препаратом в этом классе с антиангинальными свойствами. Установлено благоприятное влияние ТМЗ в качестве антиангинального препарата еще до открытия его механизма действия (препарат действует посредством частичного ингибирования окисления жирных кислот в миокарде) [12].

Первоначальные доклинические исследования показали, что ТМЗ обладает цитопротективным эффектом в нескольких моделях ишемии миокарда и реперфузии. Лишь в последнее время Kantor P, et al. [13] показали, что ТМЗ специфически ингибирует длинноцепочечную активность фермента ацетил-СоА-С-ацилтрансферазы. Этот фермент обычно называют “3-КАТ”, он катализирует терминальную реакцию β-окисления жирных кислот, с использова-

нием длинноцепочечных 3-кетоацил-КоА в качестве субстрата, чтобы произвести ацетил-КоА.

ТМЗ уменьшает ишемию за счет усиления метаболизма глюкозы по сравнению с метаболизмом жирных кислот. Кроме того, препарат улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию, при этом, данный эффект коррелирует как со снижением плазменных концентраций малонилальдегида и гидропероксидов, так и с улучшением функциональных возможностей пациента.

Таким образом, эффект ТМЗ при ИБС и хронической сердечной недостаточности (ХСН) ишемического генеза заключается в следующем [14]:

- тормозит β-окисление длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот на уровне 4-го фермента 3-кетоацил-КоА-тиолазы (3-КАТ);

- снижает образование ацетил КоА и тем самым увеличивает активность пируватдегидрогеназы, восстанавливает сопряжение между гликолизом и окислением пирувата в митохондриях;

- уменьшает внутриклеточный ацидоз, в также снижает содержание ионов натрия и кальция в кардиомиоцитах;

- восстанавливает градиент ионов Ca^{2+} и Na^{+} , увеличивает образование АТФ в митохондриях, улучшает сократительную функцию миокарда;

- улучшает обмен мембранных фосфолипидов во время ишемии и реперфузии, а также повышает их устойчивость к гипоксическим и механическим повреждениям;

- удаляет из цитоплазмы ацил-КоА в результате его встраивания в фосфолипиды мембран;

- способен усиливать прекодиционирование, т.е. адаптацию к ишемии, которая позволяет улучшить прогноз при инфаркте миокарда;

- уменьшает образование свободных радикалов, недоокисленных продуктов обмена.

ТМЗ (Предуктал МВ — медленно освобождения) применяется внутрь в дозе 35 мг 2 раза в день. На данный момент ожидается выход Предуктала ОД 80 мг для однократного приема — лекарственная форма уже зарегистрирована в РФ.

Место в терапии. Клинические исследования

Несколько исследований показало, что по отдельности или в дополнение к блокаторам кальциевых каналов (БКК) ТМЗ является эффективной стратегией лечения у пациентов с хронической стабильной стенокардией, а также с ишемической кардиомиопатией в добавление к обычному лечению. Кроме того, клинические испытания доказали эффективность этого метаболического агента при рефрактерной стенокардии и подтверждают высокую пользу, связанную с добавлением этого метаболического модулятора к классическим гемодинамическим препаратам, таким как БАБ или пролонгированные нитраты.

В исследовании ПАРАЛЛЕЛЬ [15] было показано, что добавление пролонгированного нитрата (изосорбида динитрата) эффективно и более выражено в первые 4 недели лечения; эффективность ТМЗ нарастает к 12-й неделе и достоверно превосходит эффект нитратов по снижению частоты приступов стенокардии и в дальнейшей потребности в приеме нитратов короткого действия, что напрямую повлияло на улучшение качества жизни пациентов.

В исследовании TRIMPOL II (рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, многоцентровое) на 426 пациентах со стабильной стенокардией), добавление ТМЗ (20 мг x 3 раза в день) или плацебо в дополнение к приему метопролола, привело к увеличению времени до появления депрессии сегмента ST при нагрузочном тестировании, толерантности к физической нагрузке, общей рабочей нагрузки, снижению среднего потребления нитратов и частоты приступов стенокардии, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [16].

Аналогичная эффективность наблюдалась в подгруппе пациентов с рецидивом стенокардии. Время до появления при нагрузке депрессии сегмента ST на 1 мм было увеличено при приеме ТМЗ и оказалось значительно больше, чем в группе плацебо ($p < 0,01$). Время работы до появления стенокардии было значительно больше в группе, принимавшей ТМЗ по сравнению с плацебо ($p = 0,031$). Общая продолжительность пробы с нагрузкой была значительно больше, чем у пациентов, принимающих плацебо плюс метопролол ($p = 0,048$). Столь же значительное наблюдение было сделано в отношении рабочей нагрузки ($10,1 \pm 2,4$ против $9 \pm 2,4$ MET, $p = 0,035$). Максимальная депрессия сегмента ST на пике нагрузки была значительно меньше в группе ТМЗ, чем в группе плацебо ($p < 0,01$). ТМЗ снижает также приступы стенокардии в неделю, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо ($p < 0,01$) [17].

Эффективность и переносимость ТМЗ в сочетании с гемодинамическими препаратами (БАБ или нитраты длительного действия) была оценена в исследовании TACT (Trimetazidine in Angina Combination Therapy) [18]. В это рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование было включено 177 пациентов со стабильной стенокардией, устойчивой к лечению нитратами или БАБ. После недельного периода отбора пациенты, которые имели разницу $< 10\%$ в продолжительности нагрузки в период между 2 положительными пробами, определяемую как депрессия ST-сегмента на 1 мм на ЭКГ, при измерении после 80 мс от точки J со стенокардией, или ишемическая депрессия на 1,5 мм без стенокардии, были случайным образом отобраны в группу ТМЗ (20 мг три раза в сутки, $n = 90$) или плацебо ($n = 87$). Заключительная проба с физической нагрузкой выполнялась после 12 недель лечения. Эффективность лечения оценивали по продолжительности нагрузки, времени

до появления депрессии сегмента ST на 1 мм, времени до начала стенокардии, среднему числу приступов стенокардии, среднему потреблению короткодействующих нитратов и величине "двойного произведения" (ЧСС макс. x АД сист.) при нагрузке. Через 12 недель терапии продолжительность нагрузки была значительно выше в группе ТМЗ; также у них увеличивалось время до появления депрессии ST на 1 мм и время начала стенокардии. Последовательно при лечении уменьшилось среднее число приступов стенокардии в неделю в группе ТМЗ и среднее значение потребления нитратов короткого действия в неделю. При добавлении ТМЗ к БАБ или нитратам пролонгированного действия параметры нагрузочного теста и симптомы стенокардии значительно улучшились по сравнению с группой плацебо.

В другом рандомизированном, двойном слепом, контролируемом исследовании у больных стенокардией с сохраняющейся симптоматикой, несмотря на прием пропранолола, Michaelides A, et al. [19] было показано, что добавление ТМЗ значительно уменьшило среднее число приступов стенокардии (-63%), т.е. в два раза чаще, чем при монотерапии изосорбида мононитратом (-31%).

Аналогичные результаты получены также в исследовании VASCO-angina study [20], рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в котором оценивали с использованием тестовых нагрузок антиангинальную эффективность и безопасность стандартной и высокой дозы ТМЗ модифицированного высвобождения (70 мг/сут. и 140 мг/сут.) у симптоматических и бессимптомных пациентов с хронической ИБС, получавших дополнительно атенолол 50 мг/сут. Это исследование подтвердило эффективность и хорошую переносимость стандартной и высокой доз ТМЗ в улучшении индуцированной нагрузкой ишемии миокарда и функциональной способности у пациентов с хронической стабильной стенокардией, получающих дополнительно бета-блокаторы.

Кроме того, другие исследования и мета-анализы поддерживают использование ТМЗ для улучшения симптомов у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, получающих максимальную антиишемическую терапию.

По данным Кокрановского мета-анализа [21], который включал в себя 23 клинических исследования, 1378 пациентов с ИБС, ТМЗ показал значительное снижение числа еженедельных приступов стенокардии, улучшение времени физической нагрузки до появления на ЭКГ депрессии сегмента на 1 мм и более по сравнению с плацебо.

Целью исследования Zhao Y, et al. [22] являлась оценка влияния ТМЗ в дополнение к стандартной лекарственной терапии на толерантность к физической нагрузке у больных с ИБС. С помощью система-

Таблица 1
Триметазидин у больных с хронической ИБС

Механизм действия	Ингибирует частичное окисление жирных кислот в миокарде. Препарат реализует свое действие на клеточном уровне, воздействуя непосредственно на ишемизированные кардиомиоциты.
Результаты	Снижает ацидоз ткани. Уменьшает внутриклеточную перегрузку кальцием. Уменьшает продукцию свободных радикалов. Улучшает симптомы стенокардии. Хорошо переносится в комбинации с другими лекарственными средствами. Улучшает качество жизни пациентов.
Основные рандомизированные клинические исследования	TRIMPOL [16] TACT [18] VASCO [20]

тического поиска PubMed, Embase, Cochrane Library, а также базы данных китайских исследований (China Biological Medicine Database) с января 1978г по январь 2015г проводили извлечение данных, синтез и статистический анализ с помощью стандартных методов мета-анализа. Случайные модели или фиксированные эффекты были использованы для оценки совокупной средней разницы в общей продолжительности физической нагрузки (total exercise duration (TED), пика потребления кислорода (pVO_2), метаболическом эквиваленте системы (METS) и 6-минутного теста ходьбы (6-MWT). Всего было проанализировано 16 рандомизированных контролируемых испытаний, включающих 2004 пациента. Обобщенные данные показали, что лечение ТМЗ значительно улучшило TED (WMD (weighted mean differences — средне-взвешенная величина): 37,35, 95% доверительный интервал (CI): 25,58-49,13, $p < 0,00001$); pVO_2 (WMD: 2.41, 95% CI: 1,76-3,06, $p < 0,00001$); METS (WMD 1,33, 95% CI: 0,38-2,28, $p = 0,006$); и 6-MWT: 62,46, 95% CI: 35,86-89,05, $p < 0,001$) у всех пациентов с ИБС. Анализ в подгруппах показал, что ТМЗ значительно увеличивал TED у пациентов без диабета (WMD: 34,77, 95% CI: 22,28-47,25, $p < 0,001$); но не у больных с сопутствующим сахарным диабетом (WMD: 40,36, 95% CI: 18,76-99,48, $p = 0,18$).

Анализ в подгруппах TED по продолжительности лечения показал, что не существует статистической разницы между 3-месячным и 6-месячным периодами лечения (WMD: 35,47, 95% CI: 18,35-52,60, $p < 0,0001$ и WMD: 49,94, 95% CI: 44,60-55,19, $P < 0,00001$). Кроме того, ТМЗ улучшает TED (WMD: 50,01, 95% CI: 44,77-55,25 и WMD: 24,20, 95% CI: 12,72-35,68) у больных ИБС как с сердечной недостаточностью, так и, соответственно, без нее. Сделан вывод: добавление ТМЗ к стандартной терапии значительно улучшает толерантность к физической

нагрузке у больных с ИБС и больных с сердечной недостаточностью, где возможно еще большее преимущество. Тем не менее, не было получено достаточных доказательств благоприятного влияния ТМЗ на больных ИБС с сахарным диабетом.

Таким образом, в совокупности, после хронического введения ТМЗ наблюдалось уменьшение среднего количества приступов стенокардии в неделю, эпизодов безболевого ишемии миокарда, снижение среднего еженедельного потребления нитратов короткого действия и улучшение качества жизни [23]. В ряде работ показано, что у больных ИБС, принимавших ТМЗ, улучшалась миокардиальная перфузия и повышалась сократимость миокарда [24, 25]. Подобная эффективность ТМЗ была продемонстрирована у мужчин и женщин, что позволяет рекомендовать этот метаболический агент для пациентов с ишемической болезнью сердца, независимо от пола, а также у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом и периферическим атеросклерозом [26-31].

Следует отметить, что разовая доза 60 мг ТМЗ (нормальная кумулятивная суточная доза) улучшает способность переносить физическую нагрузку при стенокардии, о чем свидетельствует увеличение продолжительности упражнений, общей выполненной работы, а также снижение ЭКГ-признаков ишемии. Все перечисленные эффекты происходят без каких-либо обнаруживаемых хронотропных или вазомоторных влияний (изменений АД, ЧСС). Интересно, что в краткосрочной и долгосрочной перспективе введение ТМЗ доказало свою эффективность в улучшении клинических параметров и выживаемости у пациентов с ХСН различной этиологии [32, 33] и у пожилых людей. ТМЗ может улучшить функцию левого желудочка, толерантность к физической нагрузке, класс ХСН по NYHA и эндотелий-зависимую дилатацию у больных с ХСН.

В дополнение к этим результатам, в мета-анализе, проведенном Gao D, et al. [34], было показано, что ТМЗ обладает значительным протективным эффектом для всех причин смертности, сердечно-сосудистых осложнений и частоты госпитализации.

Таким образом, подтверждая ту роль, которую играют метаболические нарушения при ишемии миокарда, использование ТМЗ было связано с улучшением перфузии миокарда и сократительной функции у больных с хронической дисфункцией миокарда и ишемической кардиомиопатией [35, 36].

В дополнение ко всем этим свидетельствам, было найдено, что ТМЗ обладает некоторыми противовоспалительными свойствами, поскольку он может ослабить активацию нейтрофилов, тем самым защищая постишемическое сердце от опосредованных повреждений нейтрофилами, что указывает на роль этого препарата в пре- и пост- кондиционировании [37, 38]. В естественных условиях было показано, что

ТМЗ может быть применен для кардиопротекции у пациентов, подвергающихся коронарной реваскуляризации с помощью ЧКВ и АКШ [39, 40], при нестабильной стенокардии [41]. Тем не менее, следует признать, что данные, основанные на жестких конечных точках (показатели смертности), до сих пор отсутствуют.

Заключение

ТМЗ улучшает метаболизм и энергообеспечение миокарда, уменьшает гипоксию миокарда, не оказывая влияние на показатели гемодинамики (табл. 1).

У пациентов с ИБС добавление ТМЗ уменьшает приступы стенокардии и частоту бессимптомных эпизодов ишемии; сокращает потребность в быстродействующих нитратах, а также улучшает качество жизни. Все эти результаты сопровождалось повышением толерантности к физической нагрузке. При приеме ТМЗ была продемонстрирована одинаковая эффективность как у мужчин и женщин, а также у больных с диабетом и без него. У больных с ХСН, ТМЗ улучшает отрицательное ремоделирование ЛЖ, повышает его функциональную способность, снижает смертность и улучшает выживаемость без коронарных событий. Кроме того, было продемонстрировано, что прием ТМЗ можно рекомендовать для кардиопротекции при травмах (повреждениях) — ишемии-реперфузии, после процедур реваскуляризации миокарда, что особенно актуально у пациентов со стабильной стенокар-

дией, которые испытывают краткие и множественные эпизоды ишемии. ТМЗ может назначаться с любыми другими антиангинальными препаратами.

Недавно были внесены ограничения по назначению препарата при двигательных расстройствах (болезнь Паркинсона, эссенциальный тремор, мышечная ригидность и синдром беспокойных ног).

ТМЗ используется в клинической практике на протяжении нескольких лет, но не во всех странах. ТМЗ — препарат метаболического действия, может быть использован в качестве дополнения к стандартным средствам (БАБ, БКК, нитратам и др.) или в качестве альтернативы их при плохой переносимости. При стабильной стенокардии показанием к назначению ТМЗ является профилактика приступов стенокардии при длительном лечении. Препарат может быть назначен на любом этапе ведения больного со стабильной стенокардией для усиления антиангинальной эффективности других препаратов.

В последнее время препарат ТМЗ был включен к качеству вспомогательной терапии (метаболического действия) Европейским обществом кардиологов в новые Европейские рекомендации по лечению хронической ИБС (с рекомендацией класса IIb, уровнем доказанности В) для лечения хронической стабильной стенокардии у этих пациентов [1], что подтверждает актуальность дальнейшего его изучения у различных групп больных. Препарат также включен в рекомендации по лечению ХСН.

Литература

- 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology (Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S., et al.) Eur Heart J 2013; 34: 2949-3003.
- Ohman EM, Alexander KP. The challenges with chronic angina. N Engl J Med 2014; 71: 1152-3.
- Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. Circulation 2014; 130: 1749-67.
- Marzilli M. Cardioprotective effects of trimetazidine: a review. Curr Med Res Opin 2003; 19: 661-72.
- Lupanov VP. Medicines affecting the metabolism of the myocardium. In the book. Rational pharmacotherapy of cardiovascular diseases. Ed. Chazov EI, Karpov YuA. M., Litterra, 2015: 298-300. Russian (Лупанов В.П. Лекарственные средства, влияющие на метаболизм миокарда. В кн. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. Под ред. Е.И. Чазова, Ю.А. Карпова, 2 изд., М., Литтерра 2015: 298-300).
- Cesar LA, Gowdak LH, Mansur AP. The metabolic treatment of patients with coronary artery disease: effects on quality of life and effort angina. Curr Pharm Des 2009; 15(8): 841-9.
- Peng S, Zhao M, Wan J, et al. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: a meta-analysis of randomized clinical trials. Int J Cardiol 2014; 177: 780-5.
- Zhang L, Lu Y, Jiang H, et al. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2012; 59(10): 913-20.
- Guarini G, Huqi A, Morrone D, et al. Pharmacological agents targeting myocardial metabolism for the management of chronic stable angina: an update. Cardiovasc Drugs Ther 2016; 30(4): 379-1.
- Paranq P, Singh B, Arora R. Metabolic modulators for chronic cardiac ischemia. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2005; dec, 10(4): 217-23.
- Teng Y. Effect of trimetazidine in the treatment of stable angina pectoris. Clin J Mod Drug Appl 2011; 11: 187-8.
- Bucci M, Borra R, Nagren K, et al. Trimetazidine reduces endogenous free fatty acid oxidation and improves myocardial efficiency in obese humans. Cardiovasc Ther 2012; 30: 333-41.
- 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-oxoacyl coenzyme A thiolase. Circ Res 2000; 86(5): 580-8.
- Dezsi CA. Trimetazidine in practice review of the clinical and experimental evidence. Am J Ther 2016; 23(3): e871-e9.
- Oganov RG, Glezer MG, Deev AD. Results of the Russian study PARALLEL. The program identifies patients with ineffective therapy with beta-blockers and evaluating the effectiveness of adding the therapy of Trimetazidine MV or isosorbide dinitrate in stable angina. Kardiologija 2007; 3: 4-13. Russian (Оганов Р.Г., Глезер М.Г., Деев Ф.В. Результаты Российского исследования ПАРАЛЛЕЛЬ. Программа по выявлению пациентов с неэффективной терапией бета-адреноблокаторами и сравнительной оценке эффективности добавления к терапии триметазидина МВ или изосорбида динитрата при стабильной стенокардии. Кардиология 2007; 3: 4-14).
- 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: 2267-74.
- Szwed H. Clinical benefits of trimetazidine in patients with recurrent angina. Coron Artery Dis 2004; 15(Suppl. 1): 17-21.
- Chazov EI, Lepakchin VK, Zharova EA, et al. Trimetazidine in Angina Combination Therapy: the TACT study: trimetazidine versus conventional treatment in patient with stable angina pectoris in randomized, placebo-controlled, multicenter study. Am J Ther 2005; 12(1): 35-42.
- Michaelides A, Spiropoulos K, Dimopoulos K, et al. Antianginal efficacy of the combination of trimetazidine-propranolol compared with isosorbide dinitrate-propranolol in patients with stable angina. Clin Drug Invest 1997; 13: 8-14.
- Vitale C, Spoletini 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.
- Ciapponi A, Pizarro R, Harrison J. Trimetazidine for stable angina. Cochrane Database Syst Rev (2005) CD 003614.
- Zhao Y, Peng L, Luo Y, et al. Trimetazidine improves exercise tolerance in patients with ischemic heart disease. A meta-analysis. Herz 2016; 41(6): 514-22.

23. Hu B, Li W, Xu T, et al. Evaluation of trimetazidine in angina pectoris by echocardiography and radionuclide angiography: a meta analysis of randomized, controlled trials. *Clin Cardiol* 2011; 34: 395-400.
24. Orlova EM, Mironova Iu, Matveeva MA, et al. Assessment antianginal and antiischemic effect of trimetazidine and its effects on myocardial perfusion in patients with ischemic heart disease and stable angina. *Kardiologija* 2004; 44(9): 23-8. Russian (Орлова Е.М., Миронова И.Ю., Матвеева М.А., и др. Оценка антиангинального и антиишемического эффекта триметазидина и его влияния на миокардиальную перфузию у больных ишемической болезнью сердца и стабильной стенокардией. *Кардиология* 2004; 44(9): 23-8).
25. El-Kady T, El-Sabban K, Gabaly M, et al. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and the contractile response on chronically dysfunctional myocardium in ischemic cardiomyopathy: a 24-month study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5: 271-8.
26. Lupanov VP. The metabolic myocardial cytoprotector trimetazidine in the treatment of patients with coronary heart disease and related illnesses. *Consilium medicum* 2014; 16, 5: 37-43. Russian (Лупанов В.П. Метаболический миокардиальный цитопротектор триметазидин в лечении больных ишемической болезнью сердца и сопутствующих заболеваний (обзор). *Consilium medicum* 2014; 16, 5: 37-43).
27. Hanania G, Haiat R, Olive T, et al. Coronary artery disease observed in general hospitals: ETTIC study. Comparison between trimetazidine and mononitrate isosorbide for patients receiving beta-blockers. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2002; 51: 268-74.
28. Marzilli M, Affinito S. Meeting the challenge of chronic ischaemic heart disease with trimetazidine. *Coron Artery Dis* 2005; 16 (Suppl. 1): S23-7.
29. Rodriguez Padijal L, Maicas Bellido C, Velazquez Martin M, et al. A prospective study on trimetazidine effectiveness and tolerability in diabetic patients in association to the previous treatment of their coronary disease. DIETRIC study. *Rev Clin Esp* 2005; 205: 57-62.
30. Marazzi G, Wajngarten M, Vitale C, et al. Effect of free fatty acid inhibition on silent and symptomatic myocardial ischemia in diabetic patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2007; 120: 79-84.
31. Chrusciel P, Rysz J, Banach M. Defining the role of trimetazidine in the treatment of cardiovascular disorders: some insights of its role in heart failure and peripheral artery disease. *Drugs* 2014; 74(9): 871-80.
32. Lopatin YM, Rosano GM, Fragasso G, et al. Rationale and benefits of trimetazidine by acting on cardiac metabolism in heart failure. *Int J Cardiol* 2016; 203: 909-15.
33. Fragasso G, Pallosi A, Puccetti P, et al. A randomized clinical trial of trimetazidine, a partial free fatty acid oxidation inhibitor, in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 992-8.
34. Gao D, Ning N, Niu X, et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. *Heart* 2011; 97(4): 278-86.
35. Danchin N. Clinical benefits of a metabolic approach with trimetazidine in revascularized patients with angina. *Am J Cardiol* 2006; 98: 8J-13J.
36. Zhang Y, Ma X-j, Shi D-z. Effect of Trimetazidine in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-Analysis. *PLOS One* 2015, 10(9); e0137775.
37. Lupanov VP, Maksimenko AV. Protective ischemia in cardiology. Myocardial conditioning forms. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2011; 10 (1): 96-103. Russian (Лупанов В.П., Максименко А.В. Протективная ишемия в кардиологии. Формы кондиционирования миокарда (обзор). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2011, 10(1): 96-103).
38. D'Ascenzo F, Moretti C, Omede P, et al. Cardiac remote ischaemic preconditioning reduces periprocedural myocardial infarction for patients undergoing percutaneous coronary interventions: a meta-analysis randomised clinical trials. *Eurointervention* 2014; 9: 1463-71.
39. Polonski L, Dec I, Wojnar R, et al. Trimetazidine limits the effects of myocardial ischemia during percutaneous coronary angioplasty. *Curr Med Res Opin* 2002; 18: 389-96.
40. Zhang N, Lei JY, Liu Q, et al. The effectiveness of preoperative trimetazidine on myocardial preservation in coronary artery bypass graft patients: a systematic review and meta-analysis. *Cardiology* 2015; 131: 86-96.
41. Hui D. Trimetazidine treatment of unstable angina pectoris, clinical observation of 50 cases. *Clin J Cardiovasc. Rehabil Med* 2006; 15(6): 581-3.