

## ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ И ПРЕИМУЩЕСТВА ТРИМЕТАЗИДИНА ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ЕГО ВЛИЯНИЕМ НА МЕТАБОЛИЗМ МИОКАРДА

Лопатин Ю. М.<sup>1</sup>, Розано Джузеппе М. К.<sup>2,3</sup>, Фрагассо Габриэль<sup>4</sup>, Лопашчук Гари Д.<sup>5</sup>, Сеферович Петар М.<sup>6</sup>, Гоудак Луис Хенрик В.<sup>7</sup>, Винереану Драгос<sup>8</sup>, Хамид Магди Абдель<sup>9</sup>, Журден Патрик<sup>10</sup>, Пониковский Петр<sup>11</sup>

Сердечная недостаточность (СН) — системный и мультиорганный синдром, одним из фундаментальных механизмов развития которого является метаболическая недостаточность. Нарушения метаболизма в сердце при СН активируют другие процессы, что еще больше усугубляет прогрессирование этого заболевания.

Недавно полученные данные свидетельствуют о том, что коррективка энергетического метаболизма в сердце путем уменьшения окисления жирных кислот (ЖК) и/или увеличения окисления глюкозы представляет собой перспективный подход в лечении пациентов с СН. Клинические исследования показали, что добавление триметазида к стандартной медикаментозной терапии улучшает симптомы, функцию сердца и прогноз у пациентов с СН, не оказывая при этом отрицательного влияния на гемодинамику.

В настоящем обзоре основное внимание уделяется обоснованию и клиническим преимуществам применения триметазида, обусловленным влиянием препарата на метаболизм миокарда при СН, а также отмечается высокая степень готовности данного препарата к включению во все основные рекомендации, касающиеся СН.

Российский кардиологический журнал 2016, 8 (136): 70–79

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-70-79>

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, энергетический метаболизм в сердце, триметазидин.

<sup>1</sup>Волгоградский государственный медицинский университет, Кардиологический центр, Волгоград, Россия; <sup>2</sup>Научный институт Сан-Рафаэль (IRCCS), Рим, Италия; <sup>3</sup>Институт сердечно-сосудистых и клеточных наук, Лондонский университет Св. Георгия, Лондон, Великобритания; <sup>4</sup>Отдел сердечной недостаточности, Научный институт Сан-Рафаэль, Милан, Италия; <sup>5</sup>Медицинский

исследовательский центр Наследие, Университет Альберты, Эдмонтон, Альберта, Канада; <sup>6</sup>Медицинский факультет, Белградский университет, Отделение кардиологии, Университетский медицинский центр, Белград, Сербия; <sup>7</sup>Институт сердца InCor, Медицинский факультет Университета Сан-Паоло, Сан-Паоло, Бразилия; <sup>8</sup>Университет медицины и фармации Карола Давила, Университетская и скорая помощь больница, Бухарест, Румыния; <sup>9</sup>Каирский университет, Каир, Египет; <sup>10</sup>Отдел сердечной недостаточности, Клинический госпиталь Дюбуа, Понтуаз, Франция; <sup>11</sup>Медицинский университет, Военный клинический госпиталь, Вроцлав, Польша.

\*Все авторы статьи несут ответственность за все аспекты надежности и отсутствия ошибок в представленных данных и их обсуждаемой интерпретации.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
[yu.lopatin@gmail.com](mailto:yu.lopatin@gmail.com)

СН — сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, АТФ — аденозинтрифосфат, КФ — креатинфосфат, ЖК — жирные кислоты, ЛЖ — левый желудочек, КФ/АТФ — отношение креатинфосфат/аденозинтрифосфат, СЖК — свободные жирные кислоты, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, NYHA — Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация (New York Heart Association), РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, BNP — натрийуретический пептид В-типа, ESC — Европейское общество кардиологов.

**Адаптированный перевод оригинальной статьи, опубликованной в International Journal of Cardiology 203 (2016) 909–915.** Информация об оригинальной статье (Получена 21 сентября 2015г. Получена после рецензии 4 ноября 2015г. Принята к печати 6 ноября 2015г. Доступна онлайн с 7 ноября 2015г.).

## RATIONALE FOR APPLICATION, AND BENEFITS OF TRIMETAZIDINE IN HEART FAILURE BY ITS INFLUENCE ON MYOCARDIUM METABOLISM

Lopatin Yu. M.<sup>1</sup>, Rosano Giuseppe M. K.<sup>2,3</sup>, Fragasso Gabriel<sup>4</sup>, Lopashchuk Gari D.<sup>5</sup>, Seferovich Petar M.<sup>6</sup>, Goudac Louis Henrique V.<sup>7</sup>, Vinereanu Dragos<sup>8</sup>, Hamid Magdi Abdel<sup>9</sup>, Jourdain Patric<sup>10</sup>, Ponikovsky Petr<sup>11</sup>

Heart failure (HF) is systemic and multiple organ syndrome, with metabolic insufficiency as one of its main causes. Heart metabolism disorders in HF activate other processes that further worsens progression of the disease.

Recent data shows that correction of energy metabolism in the heart by suppression of fatty acids (FA) oxidation and/or increase of glucose oxidation is one of promising approaches in HF patient's treatment. Clinical studies showed that addition of trimetazidine to standard medication therapy improves symptoms, cardiac function and prognosis in HF patients, not influencing negatively hemodynamics.

The review is focused on rationale for and clinical benefits of trimetazidine application according to its influence on myocardial metabolism in HF. Also a very high level of preparedness of the drug to inclusion into main guidelines on HF is pointed on.

Russ J Cardiol 2016, 8 (136): 70–79

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-70-79>

**Key words:** heart failure, energetic metabolism of the heart, trimetazidine.

<sup>1</sup>Volgograd State Medical University, Cardiological Center, Volgograd, Russia; <sup>2</sup>Scientific Institute San-Rafael (IRCCS), Rome, Italy; <sup>3</sup>Institute of Cardiovascular and Cell Sciences, London St. George University, London, Great Britain; <sup>4</sup>Department of Heart Failure, Scientific Institute San-Rafael, Milano, Italy; <sup>5</sup>Medical Research Center "Heritage", Alberta University, Edmonton, Alberta, Canada; <sup>6</sup>Medical Faculty of Belgrade University, Cardiology Department, University Medical Center, Belgrad, Serbia; <sup>7</sup>Institute of Heart InCor, Medical Faculty of San-Paolo University, San-Paolo, Brasil; <sup>8</sup>University of Medicine and Pharmacy of Carol Davila, University and Emergency Clinic, Bucharest, Romania; <sup>9</sup>Cairo University, Cairo, Egypt; <sup>10</sup>Department of Heart Failure, Clinical Hospital Dubois, Pontoise, France; <sup>11</sup>Medical University, Military Clinical Hospital, Wroclaw, Poland.

Несмотря на достижения в лечении сердечной недостаточности (СН), данное заболевание все еще остается высокостратным и смертельным состоянием, для лечения которого требуются огромные

человеческие и экономические ресурсы [1, 2]. СН — сложный синдром, имеющий ряд характерных признаков, в числе которых нарушение структуры и функции миокарда, а также нейрогормональная

активация. В связи с этим фармакологическое лечение СН направлено на подавление нейрогормональной активации, устранение избытка жидкости в тканях, коррекцию гемодинамики и оптимизацию частоты сердечных сокращений (ЧСС) [3]. Тем не менее, растущее понимание важной роли других механизмов в патогенезе СН, таких как активация воспаления и нарушение метаболизма, обусловили поиск новых терапевтических подходов в дополнение к лечению, рекомендуемому в руководствах.

К настоящему времени выявлено множество нарушений метаболизма в миокарде при СН. Установлено также, что помимо метаболической недостаточности миокарда, определенный вклад как в основные симптомы (мышечная слабость, утомляемость, снижение переносимости физической нагрузки и одышка), так и в прогрессирование заболевания вносит нарушение системной (периферической) регуляции метаболизма [4]. В связи с этим, СН рассматривается как системный и мультиорганный синдром, в основе развития которого лежит метаболическая недостаточность. Недавно был описан феномен нарушения окислительного метаболизма в миокарде при СН, так называемое “метаболическое ремоделирование”, и было показано, что оно является частью более широкой и общей концепции ремоделирования, охватывающего гемодинамические, нейрогуморальные, метаболические и воспалительные процессы, приводящие к изменениям в кардиомиоцитах, эндотелии, гладкомышечных клетках сосудов, а также в интерстициальных клетках и матриксе [5]. Данная концепция позволяет рассматривать к назначению препараты, направленно воздействующие на метаболизм в сердце, наряду с традиционными средствами для лечения СН.

Список новых препаратов, влияющих на метаболизм в сердце, постоянно растет, однако большинство из них пока не доступны для применения в клинической практике. Триметазидин (1-[2,3,4-триметоксибензил] пиперазина дигидрохлорид) — антиишемический модулятор метаболизма, разрешенный к применению для симптоматического лечения хронической стабильной стенокардии более чем в 80 странах. В дополнение, накапливаются данные о том, что триметазидин уменьшает ишемическое и реперфузионное повреждение после процедур реваскуляризации миокарда [6-8], а также улучшает функцию сердца при СН [9-11]. В настоящее время в поисковой системе PubMed отображается более 100 публикаций, которые описывают экспериментальные или клинические исследования, подтверждающие благоприятные эффекты триметазидина при СН.

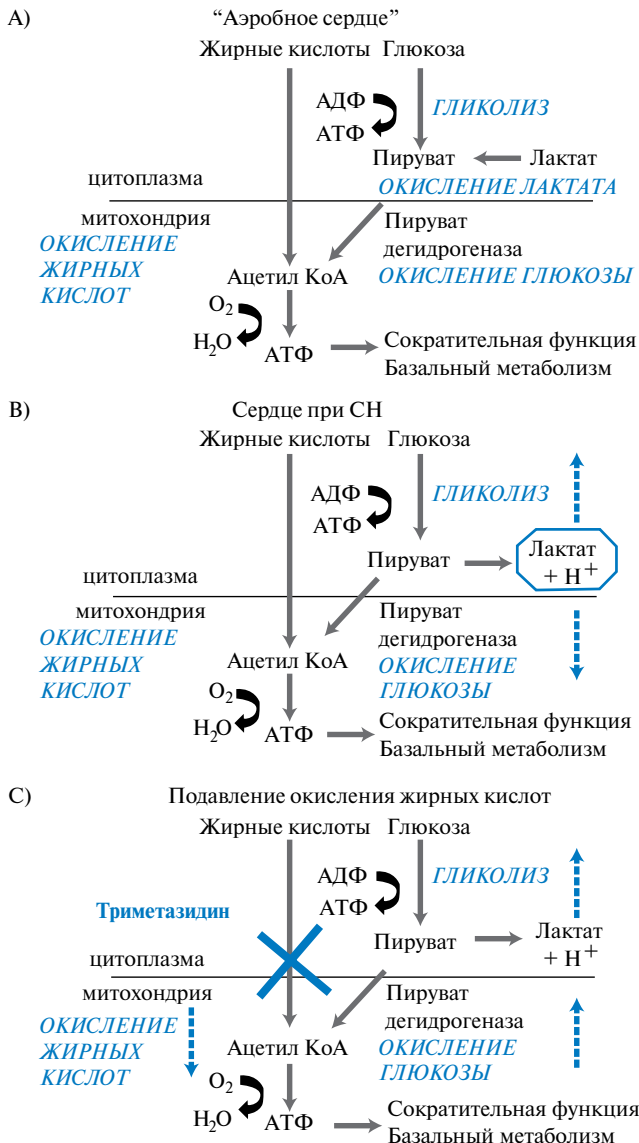
В данном обзоре обсуждаются обоснование и клинические преимущества применения триметазидина, обусловленные его влиянием на метаболизм миокарда при СН, а также уделяется внимание дополни-

тельным преимуществам, которые могут быть получены при добавлении этого препарата к стандартной терапии при СН.

### Метаболические процессы в сердце в норме и при СН

В связи с непрерывной сократительной деятельностью сердце нуждается в очень большом количестве энергии. В норме, приблизительно 95% этой энергии в форме аденозинтрифосфата (АТФ) сердце получает в процессе окисления глюкозы (окислительного фосфорилирования) в митохондриях, тогда как остальные 5% образуются в процессе анаэробного гликолиза (рис. 1А). Источником для выработки энергии при окислительном метаболизме в митохондриях в норме служит сбалансированное количество жирных кислот и углеводов (глюкоза и лактат) и, в меньшей степени, кетоновые тела и аминокислоты [12]. При СН в сердце происходят драматические нарушения энергетического метаболизма, которые вносят вклад в тяжесть сократительной дисфункции [12]. Сердце при недостаточности — это “двигатель без горючего” [13], о чем свидетельствует уменьшение уровней креатинфосфата (КФ) и АТФ в миокарде [14-16]. Нарушение целостности митохондрий и их функции при СН приводит к переключению с окислительного метаболизма в митохондриях к более активному захвату глюкозы и повышению уровня гликолиза [17-21]. Увеличение захвата глюкозы и активности гликолиза может происходить даже на фоне нарушения окисления глюкозы в митохондриях [22-26], что приводит к разобщению процессов гликолиза и окисления глюкозы [27-29]. Такое разобщение приводит к накоплению в клетках лактата и ионов водорода  $H^+$ , что снижает эффективность работы сердца (рис. 1В) [12].

В сердце существуют жесткая обратно пропорциональная зависимость между окислением жирных кислот (ЖК) и окислением глюкозы, в связи с чем повышение активности окисления ЖК сопровождается снижением активности окисления глюкозы, и наоборот [12, 17]. Хотя в целом окислительный метаболизм в митохондриях при СН нарушен, уменьшение активности окисления глюкозы приводит к более драматическим последствиям, чем изменения активности окисления ЖК [24-26]. В связи с этим, количество АТФ, образуемого при окислении ЖК в митохондриях, больше, количества АТФ, образуемого при окислении глюкозы. Это приводит к менее эффективной работе сердца, поскольку: 1) при окислении ЖК, по сравнению с окислением глюкозы, требуется больше кислорода в расчете на то же количество произведенного АТФ; 2) низкий уровень окисления глюкозы связан с увеличением уровней лактата и ионов  $H^+$  в сердце [12]. Как следствие, один из подходов к улучшению эффективности работы сердца при СН заключается в стимуляции окисления глюкозы и, соответственно, в обес-



**Рис. 1.** Нарушения энергетического метаболизма субстратов в митохондриях при СН.

печении лучшего сопряжения между гликолизом и окислением глюкозы [27-29]. Это может достигаться путем подавления окисления ЖК или путем прямого усиления окисления глюкозы. Механизм подавления окисления ЖК для обеспечения окисления глюкозы основывается на цикле Рэндала [30]. Ацетил-КоА, образовавшийся в результате окисления ЖК, подавляет скорость-лимитирующий фермент окисления глюкозы, пируватдегидрогеназу, что приводит к снижению активности окисления глюкозы. Как результат, подавление окисления ЖК повышает активность окисления глюкозы. Скорость окисления ЖК можно регулировать путем: 1) снижения поступления ЖК в сердце; 2) подавления захвата ЖК миокардом; 3) подавления окисления ЖК в миокарде; и 4) прямого подавления β-окисления ЖК в митохондриях [31-41]. Все эти

сценарии приводят к уменьшению окисления ЖК, следствием чего является увеличение окисления глюкозы (рис. 1С). Эти подходы также сопровождаются повышением эффективности работы сердца, что может приводить к улучшению сократительной функции сердца при СН [12].

В здоровом сердце ЖК, глюкоза и лактат служат первичными энергетическими субстратами для выработки АТФ в процессах гликолиза, а также митохондриального окисления ЖК, глюкозы и лактата (рис. 1А). В сердце при недостаточности, уменьшение окисления глюкозы приводит к дефициту энергии, что сопровождается увеличением активности гликолиза (рис. 1В). Это приводит к увеличению выработки лактата и протонов в процессе гликолиза и окисления глюкозы, что может обусловить снижение эффективности работы сердца. Подавление окисления ЖК (например, с помощью триметазидина) приводит к увеличению окисления глюкозы и меньшей выработке как лактата, так и протонов (рис. 1С). Это позволяет улучшить эффективность сердечной деятельности и, в конечном счете, улучшает функцию сердца.

#### Механизмы действия триметазидина при СН

Триметазидин — парциальный (частичный) ингибитор окисления жирных кислот, который подавляет 3-кетоацил-КоА-тиолазу, один из ферментов β-окисления ЖК [39-40]. В результате увеличивается активность окисления глюкозы [39-40]. У мышей с гипертрофией миокарда, вызванной перегрузкой давлением, триметазидин уменьшает активность гликолиза, стимулирует окисление глюкозы и улучшает пост-ишемическое восстановление [41]. Благоприятное действие триметазидина на функцию левого желудочка (ЛЖ) было приписано сохранению внутриклеточных уровней высокоэнергетического фосфата в миокарде. Влияние триметазидина на отношение креатинфосфат/аденозинтрифосфат (КФ/АТФ) в ЛЖ у пациентов с СН было подтверждено в исследовании Фрагассо и др. (Fragasso, et al.) [42]. В этом исследовании среднее отношение КФ/АТФ в сердце на фоне приема триметазидина увеличилось на 33%. Наблюдаемое увеличение отношения КФ/АТФ, вызванное триметазидином, указывает на то, что данный препарат может быть способным обеспечивать поддержание даже более высоких уровней высокоэнергетического фосфата. В дополнение к большей выработке высокоэнергетического фосфата триметазидин улучшает эндотелиальную функцию, уменьшает перегрузку клеток кальцием и вызванное свободными радикалами повреждение, а также подавляет апоптоз клеток и фиброз сердца [43-47].

У пациентов с СН лечение триметазидином ассоциируется с уменьшением расхода энергии в покое на уровне всего организма. Известно, что скорость расходования энергии связана с повышенным окис-

Таблица 1

## Результаты клинических исследований триметазидина у пациентов с систолической СН

Исследование	Дизайн исследования	Число пациентов	Период наблюдения	Улучшение средней ФЛВЖ	Другие конечные точки
Brottier, et al. [50]	Двойное слепое, плацебо контролируемое	20	6 месяцев	9,3% ( $p<0,018$ )	Уменьшение одышки
Fragasso, et al. [53]	Двойное слепое, плацебо контролируемое, перекрестное	16	а) 15 дней б) 6 месяцев	а) 5,9% ( $p<0,001$ ) б) 8,5% ( $p<0,001$ )	Улучшение конечно-систолических и конечно-диастолических диаметров и объемов ЛЖ
Rosano, et al. [55]	Двойное слепое, плацебо контролируемое	32	6 месяцев	5,4% ( $p<0,05$ )	Улучшение конечно-диастолических диаметров, индекса подвижности стенки и отношения Е/А
Vitale, et al. [56]	Двойное слепое, плацебо контролируемое	47	6 месяцев	7,4% ( $p<0,0001$ )	Улучшение конечно-систолических и конечно-диастолических диаметров и объемов ЛЖ, индекса подвижности стенки, класса по NYHA и качества жизни
Di Napoli, et al. [9]	Открытое, по сравнению с применением только стандартной терапии	61	а) 6 месяцев б) 12 месяцев с) 18 месяцев	а) 2% ( $p<0,001$ ) б) 10% ( $p<0,001$ ) с) 11% ( $p<0,001$ )	Улучшение класса по NYHA, конечно-систолического и конечно-диастолического объемов
Fragasso, et al. [49]	Двойное слепое, плацебо контролируемое, перекрестное	12	3 месяца	5% ( $p=0,003$ )	Улучшение отношения КФ/АТФ, класса по NYHA и по системе метаболических эквивалентов
Fragasso, et al. [10]	Открытое, по сравнению с применением только стандартной терапии	55	13 ± 3 месяца	7% ( $p=0,002$ )	Улучшение класса по NYHA и конечно-систолического объема
Sisakian, et al. [57]	Открытое, по сравнению с применением только стандартной терапии	82	3 месяца	3,5% ( $p=0,05$ )	Улучшение переносимости физической нагрузки при тесте с 6-минутной ходьбой

**Сокращения:** NYHA — Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация (New York Heart Association), отношение Е/А — отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения левого желудочка (ранней и поздней диастолических волн по скорости на митральном клапане), КФ/АТФ — отношение креатинфосфат/аденозинтрифосфат.

лением свободных жирных кислот (СЖК) в сыворотке, при этом как расход энергии, так и окисление СЖК в сыворотке обратно коррелируют с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и положительно коррелируют с концентрациями гормона роста, адреналина и норадреналина [48]. Было показано, что лечение триметазидином в течение 3 месяцев при добавлении к стандартной терапии снизило энергетические затраты всего организма в покое, что сопровождалось улучшением функционального класса СН по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association; NYHA), качества жизни и функции ЛЖ у пациентов с систолической СН, независимо от ее этиологии и статуса диабета [49]. Выявление того, что благоприятное действие триметазидина на функцию ЛЖ происходит одновременно со снижением уровня энергетических затрат всего организма в покое, указывает на возможность того, что влияние триметазидина может также опосредоваться через уменьшение метаболической потребности на уровне периферических тканей, в виде так называемой центральной (сердечной) разгрузки. Таким образом, уменьшение энергетических затрат на уровне всего организма может быть одним из главных механизмов, посредством которого три-

метазидин способен улучшать симптомы и функцию ЛЖ у пациентов с СН.

**Клинические преимущества триметазидина при СН**

Небольшие рандомизированные клинические исследования (РКИ) продемонстрировали эффективность триметазидина в улучшении функционального класса СН по классификации NYHA, переносимости физической нагрузки, качества жизни, ФВЛЖ и сердечных объемов у пациентов с систолической хронической СН [9, 10, 50–57]. В таблице 1 обобщены характеристики и основные результаты главных клинических исследований триметазидина у пациентов с систолической СН.

Brottier, et al. были первыми, кто оценил значение долгосрочного лечения триметазидином у 20 пациентов с тяжелой ишемической кардиомиопатией (класс III–IV по NYHA), которые уже получали стандартное лечение [50]. Все пациенты в группе триметазидина, по сравнению с пациентами в группе плацебо, в конце 6-месячного периода наблюдения сообщили о клиническом улучшении симптомов, при этом одновременно было выявлено увеличение ФВЛЖ на 9,3%. Все последующие исследования у пациентов с систолической СН привели к похожим результатам. Вместе с тем, было продемонстрировано, что в дополнение



к увеличению ФВЛЖ [9, 10, 49, 53, 55-57], триметазидин улучшает регионарную функцию ЛЖ [55, 56] и диастолическую функцию ЛЖ [55]. Более того, улучшение функции ЛЖ и процессы ремоделирования у пациентов с СН, получавших триметазидин, наблюдались одновременно со снижением уровня воспалительного ответа в плазме, концентраций натрийуретических пептидов и сердечных тропонинов [9, 10, 58], а также восстановлением эндотелий-зависимой релаксации магистральных артерий [59].

Следует подчеркнуть, что наблюдаемое улучшение функционального класса СН по NYHA и ФВЛЖ у пациентов с СН, получавших триметазидин, также можно интерпретировать как подавление естественного течения СН, поскольку пациенты, получавшие только стандартную терапию, продемонстрировали постепенное улучшение функции сердца, которое было ожидаемым и подтверждает естественный, а не доброкачественный характер течения этого заболевания [10].

Большинство исследований, в которых изучали эффективность триметазидина при систолической СН, было проведено у пациентов с ишемической кардиомиопатией. Вместе с тем, эффективность триметазидина у пациентов с СН неишемической этиологии изучали лишь в небольшом числе исследований [10, 11, 60]. Тем не менее, в этих исследованиях было показано, что триметазидин значительно улучшил функцию сердца и переносимость физической нагрузки у пациентов с идиопатической дилатационной кардиомиопатией.

#### **Эффективность триметазидина в профилактике сердечно-сосудистых событий и госпитализаций**

Первое наблюдение о том, что триметазидин способен снижать риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с СН, было сделано в одноцентровом, открытом, рандомизированном исследовании El-Kady, et al. [61]. В этом исследовании 200 пациентов с ишемической кардиомиопатией и многососудистой ИБС были рандомизированы в группы с приемом триметазидина или плацебо на фоне оптимальной медикаментозной терапии, включавшей  $\beta$ -адреноблокатор (у 69-75% пациентов) и ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (у 89-94% пациентов). Через 2 года наблюдения у пациентов в группе триметазидина было выявлено абсолютное увеличение ФВЛЖ на 8,3%, тогда как в группе контроля изменений этого показателя не было. Улучшение ФВЛЖ транслировалось клинически в лучшую выживаемость пациентов по завершении исследования, при этом живыми оставались 92% пациентов, получавших триметазидин, по сравнению с 62% в группе контроля.

В другом исследовании Fragasso, et al. [10] рандомизировали 55 пациентов с СН неишемической или ишемической этиологии в открытом исследовании,

в группы со стандартной терапией с добавлением триметазидина, либо только со стандартной терапией; средний период наблюдения составил 13 месяцев. И вновь, лечение триметазидином достоверно увеличило ФВЛЖ на 7% ( $p=0,002$ ), тогда как в группе контроля данный показатель достоверно уменьшился на 2% ( $p=0,02$ ). Кроме того, у пациентов с СН, получавших только стандартное лечение, частота кумулятивных нежелательных сердечно-сосудистых событий (включая госпитализации по сердечным показаниям) была в 2 раза выше, чем у пациентов, рандомизированных в группу триметазидина.

Исследование Villa Pini d'Abruzzo Trimetazidine [62] было одноцентровым, открытым, рандомизированным исследованием, проведенным с целью изучения влияния триметазидина на общую смертность и частоту госпитализаций в связи с СН у 61 пациента с ишемической кардиомиопатией. Через 48 месяцев триметазидин достоверно уменьшил общую смертность (17% против 39% в группе контроля;  $p=0,0047$ ), что привело к средней выживаемости 42 месяца в группе триметазидина, по сравнению со всего 29 месяцами в группе контроля. Также отмечалось достоверное снижение частоты госпитализаций, при этом средний период выживаемости с момента госпитализации составил 20,5 месяцев в группе триметазидина и 16 месяцев в группе контроля ( $p=0,002$ ), при том, что в последней группе имела необходимость более частой коррекции медикаментозной терапии для исключения возобновления симптомов у пациентов.

Наконец, в недавно проведенном международном, многоцентровом, ретроспективном исследовании с участием более 600 пациентов было продемонстрировано, что у пациентов, получавших триметазидин в дополнение к стандартной терапии, отмечалось улучшение общей выживаемости на 11,3% ( $p=0,015$ ) и отсутствия сердечно-сосудистой смерти на 8,5% ( $p=0,050$ ) за 5 лет наблюдения, по сравнению с контрольной группой, получавшей только стандартное лечение. Частота госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми причинами уменьшилась на 10,4% ( $p<0,0005$ ), при этом одновременно наблюдалось увеличение периода жизни без госпитализации на 7,8 месяцев.

Данное исследование, хотя оно и ограничено в связи со своим ретроспективным дизайном, подтвердило в крупной когорте пациентов потенциальную пригодность метаболической терапии триметазидином с точки зрения увеличения общей и бессимптомной выживаемости [63].

В четырех мета-анализах изучали влияние триметазидина на переносимость физической нагрузки, показатели эхокардиографии, уровень натрийуретического пептида В-типа (BNP) и клинические исходы у пациентов с СН (табл. 2). По результатам всех мета-

Таблица 2

## Мета-анализы с оценкой влияния триметазидина у пациентов с СН

	Число РКИ/Число пациентов	Критерии оценки	Результаты
Gao, et al. [64]	17/955	Функциональные возможности	NYHA класс — 0,41 ( $p<0,01$ ) Длительность нагрузки +30,26 сек ( $p<0,006$ )
		Показатели эхокардиографии	ФВЛЖ + 7,37% при ишемической СН ( $p<0,01$ ) ФВЛЖ + 8,72% при неишемической СН ( $p<0,01$ ) КСОЛЖ -10,37 мл ( $p<0,00001$ ) КДОЛЖ -4,70 мл ( $p=0,15$ )
		Общая смертность	ОР 0,29; 95% ДИ: 0,17-0,49 ( $p<0,00001$ )
		Сердечно-сосудистые события и госпитализации	ОР 0,42; 95% ДИ 0,30-0,58 ( $p<0,00001$ )
Zhang, et al. [65]	16/884	Функциональные возможности	NYHA класс -0,57 ( $p<0,0003$ ) Длительность нагрузки +63,75 сек ( $p<0,00001$ )
		Показатели эхокардиографии	ФВЛЖ +6,46% ( $p<0,00001$ ) КДОЛЖ -17,60 мл ( $p=0,10$ ) КДДЛЖ -6,05 мл ( $p<0,00001$ ) КСОЛЖ -20,60 мл ( $p=0,02$ ) КСДЛЖ -6,67 мл ( $p<0,00001$ )
		Мозговой натрийуретический пептид	BNP -203,40 пг/мл ( $p<0,0002$ )
		Общая смертность	ОР 0,47; 95% ДИ: 0,12-1,78 ( $p=0,27$ )
		Госпитализация по сердечным показаниям	ОР: 0,43; 95% ДИ: 0,21-0,91 ( $p=0,03$ )
Zhou, Chen [66]	19/994	Функциональные возможности	NYHA класс -0,55 ( $p<0,001$ ) Длительность нагрузки +18,58 сек ( $p=0,153$ )
		Показатели эхокардиографии	ФВЛЖ +7,3% ( $p<0,001$ ) КДОЛЖ -11,24 мл ( $p<0,01$ ) КСОЛЖ -17,01 мл ( $p<0,01$ )
		Мозговой натрийуретический пептид	BNP -157,1 пг/мл ( $p<0,001$ )
		Общая смертность	ОР 0,47; 95% ДИ: 0,12-1,78 ( $p=0,27$ )
		Госпитализация по сердечным показаниям	ОР 0,43; 95% ДИ: 0,21-0,91 ( $p=0,03$ )
Grajek, Mickalak [67]	3/326	Общая смертность	ОР =0,28; 95% ДИ: 0,16-0,49 ( $p<0,0001$ )

**Сокращения:** РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, NYHA класс — функциональный класс сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association), ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка, КСД ЛЖ — конечно-диастолический диаметр левого желудочка, КДД ЛЖ — конечно-диастолический диаметр левого желудочка, СН — сердечная недостаточность, BNP — натрийуретический пептид В-типа, ОР — относительный риск.

анализов был сделан вывод, что триметазидин улучшает функциональные возможности, ФВЛЖ и замедляет, либо вызывает обратное развитие ремоделирования ЛЖ, а также снижает уровень натрийуретического пептида В-типа у пациентов с СН. Что касается клинических исходов, результаты этих мета-анализов несколько различались.

Так, Gao, et al. [64] опубликовали результаты мета-анализа объединенных данных из 17 РКИ, в которых участвовало 955 пациентов с СН. По сравнению с плацебо, лечение триметазидином ассоциировалось с уменьшением частоты сердечно-сосудистых событий и госпитализаций, а также общей смертности. При другом мета-анализе, выполненном Zhang, et al. [65], с включением данных из 16 РКИ с участием в целом 884 пациентов с СН также было показано, что триметазидин уменьшил частоту госпитализаций по сердечно-сосудистым показаниям у пациентов с СН, однако не повлиял на общую смертность. Третий мета-анализ, проведенный Zhou et Chen [66] с включением данных для 994 пациентов с СН из 19

РКИ, подтвердил уменьшение частоты госпитализаций по сердечно-сосудистым показаниям; однако достоверного различия по общей смертности между пациентами, получавшими триметазидин или плацебо, выявлено не было.

Недавно Grajek et Michalak [67] в новом мета-анализе оценили влияние триметазидина на общую смертность у пациентов с СН. Они проанализировали данные для пациентов из 3 РКИ: 164 пациента, получавших триметазидин в дополнение к медикаментозной терапии СН, и 162 пациента — в группе контроля. Результаты снова показали достоверное влияние триметазидина в виде снижения общей смертности у пациентов с СН. Основным ограничением этих мета-анализов было то, что они основывались на небольших, недостаточно мощных исследованиях. В связи с этим, многие авторы разделяют мнение о том, что изучение влияния триметазидина на смертность требует проведения хорошо спланированного, рандомизированного, плацебо контролируемого исследования с тщательно выбранными конеч-

ными точками, подходящими группами пациентов и достаточной длительностью наблюдения. С другой стороны, эти мета-анализы указали на способность триметазидина облегчать симптомы, все из которых считаются важными целями в лечении пациентов с СН, согласно современным рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) [3].

### Обсуждение

Согласно современным рекомендациям ESC, основными целями медикаментозного лечения пациентов с СН является облегчение симптомов и признаков, уменьшение частоты повторных госпитализаций, а также уменьшение смертности [3]. Увеличение возможностей физического функционирования и улучшение качества жизни также являются важными целями лечения. Эффективное фармакологическое лечение способно замедлить или предотвратить прогрессирующее ухудшение СН путем обратного развития ремоделирования ЛЖ и уменьшения уровней нейрогормонов [68-71]. Основу лекарственной терапии при СН составляют три группы нейрогормональных антагонистов: ингибиторы АПФ (или антагонисты рецепторов ангиотензина),  $\beta$ -адреноблокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов. Все из них доказали свою высокую эффективность в уменьшении смертности и частоты повторных госпитализаций у пациентов с СН и сниженной ФВЛЖ. Нейрогормональные антагонисты часто используют в комбинации с диуретиком для уменьшения симптомов и признаков застоя. Большинство других препаратов, рекомендуемых для лечения СН у отдельных категорий пациентов, продемонстрировали убедительные выгоды с точки зрения уменьшения симптомов и госпитализаций в связи с СН, и представляют собой ценные альтернативные или дополнительные средства.

Растущее понимание роли метаболических нарушений в патогенезе СН обращает внимание на препараты, направленно воздействующие на метаболизм в сердце, хотя большинство из них пока не доступны для применения в клинической практике. Этот фактор, связанный с отсутствием должным образом проведенных РКИ, возможно, раскрывает основные причины того, почему фармакологическая коррекция метаболизма миокарда не упоминается в качестве терапевтического подхода в современных рекомендациях ESC по СН [3].

Антиишемический метаболический модулятор триметазидин доступен во многих странах мира и успешно используется в лечении стабильной стенокардии. Более того, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что лечение триметазидином также может быть полезным у пациентов с СН. В целом ряде клинических исследований были продемонстрированы клинические выгоды триметазидина

у пациентов с СН, которые заключались в уменьшении функционального класса по классификации NYHA, улучшении функции сердца, увеличении переносимости физической нагрузки и улучшении качества жизни. Весьма обнадеживают данные о том, что триметазидин может быть способным уменьшать частоту госпитализаций у пациентов с СН.

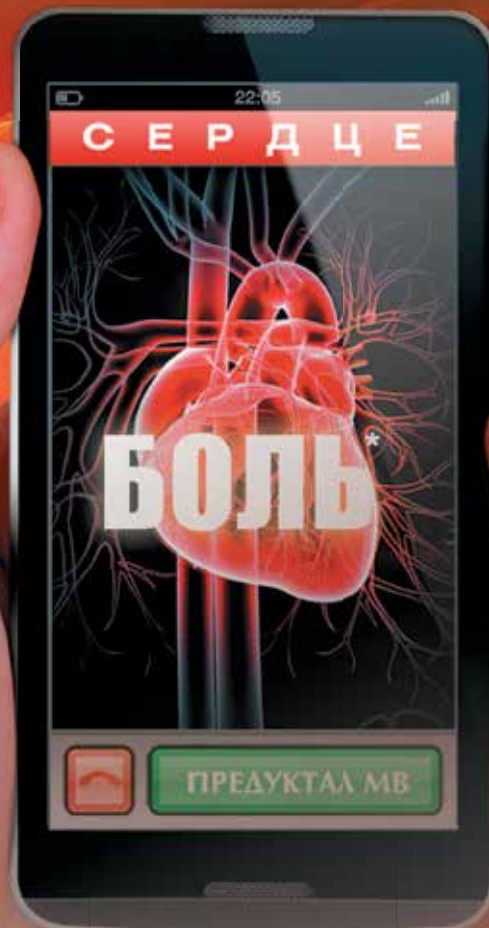
Применение триметазидина для лечения стенокардии как одного из основных сопутствующих заболеваний у пациентов с СН заслуживает отдельного обсуждения. В частности, в рекомендациях ESC по СН [3] лечение сопутствующих заболеваний признается в качестве одного из ключевых компонентов целостного подхода к ведению пациентов с СН. Согласно этим рекомендациям,  $\beta$ -адреноблокаторы рассматриваются в качестве предпочтительных препаратов первого ряда для лечения стенокардии, а также необходимым лечением при систолической СН. Остальные антиангинальные средства разделяют на три группы: 1) эффективные антиангинальные препараты, безопасные при СН (ивабрадин, нитраты, амлодипин); 2) эффективные антиангинальные препараты с неопределенной безопасностью при СН (никорандил, ранолазин); и 3) препараты, не рекомендуемые при СН в связи с отрицательным инотропным действием и риском ухудшения СН (дилтиазем, верапамил).

Следует отметить, что первые две группы антиангинальных средств рекомендуется использовать в качестве альтернативы  $\beta$ -адреноблокаторам или как препараты второго ряда при добавлении к  $\beta$ -адреноблокатору, при этом рекомендация по добавлению ивабрадина [72, 73], нитрата [74-76] или амлодипина [77, 78] имеет класс I (при уровне доказательности A). Для двух других антиангинальных препаратов, никорандила и ранолазина, рекомендация имеет класс IIb, но при уровне доказательности C. Триметазидин не упоминается в современных рекомендациях ESC по СН [3]. Тем не менее, по своей эффективности он сопоставим с другими небрадикардитическими антиангинальными препаратами у пациентов со стабильной стенокардией [79]. Наряду с улучшением клинического прогноза при СН, триметазидин обладает хорошими характеристиками безопасности и, в отличие от остальных антиангинальных препаратов, не взаимодействует с другими препаратами. Триметазидин не влияет на ЧСС и систолическое артериальное давление. Таким образом, терапия триметазидином представляется одним из возможных подходов к лечению стенокардии у пациентов с СН.

На основании приведенных выше аргументов мы заявляем, что модуляцию метаболизма в сердце при помощи триметазидина следует рассматривать как один из вспомогательных терапевтических подходов к улучшению симптомов, функции сердца и перене-



# ОТВЕТЬТЕ НА ЗОВ СЕРДЦА!



\* Не предназначен для купирования приступов стенокардии

Триметазидин 35 мг

## ВАЖНЫЙ КОМПОНЕНТ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ

### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата ПРЕДУКТАЛ® МВ

**СОСТАВ\***. 1 таблетка с модифицированным высвобождением, покрытая пленочной оболочкой. Содержит триметазидина дигидрохлорида 35 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ\***. Длительная терапия ишемической болезни сердца: профилактика приступов стабильной стенокардии в составе моно- или комбинированной терапии. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ\***. Внутрь, по 1 таблетке 2 раза в сутки, утром и вечером, во время еды. Продолжительность лечения определяется врачом. *Пациенты с почечной недостаточностью.* У пациентов с почечной недостаточностью умеренной степени тяжести (КК 30-60 мл/мин) суточная доза составляет 35 мг (1 таблетка) утром во время завтрака. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ\***. Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; болезнь Паркинсона, симптомы паркинсонизма, тремор, синдром «беспокойных ног» и другие связанные с ними двигательные нарушения; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); из-за отсутствия достаточного количества клинических данных пациентам до 18 лет назначение препарата не рекомендуется. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ\***. Предуктал® МВ не предназначен для купирования приступов стенокардии и не показан для начального курса терапии нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда на догоспитальном этапе или в первые дни госпитализации. В случае развития приступа стенокардии следует пересмотреть и адаптировать лечение (лекарственную терапию или проведение процедуры реваскуляризации). Предуктал® МВ может вызывать или ухудшать симптомы паркинсонизма (тремор, акинезию, повышение тонуса), поэтому следует проводить регулярное наблюдение пациентов, особенно пожилого возраста. Могут отмечаться случаи падения, связанные с неустойчивостью в позе Ромберга и «шаткостью» походки при выраженном снижении АД, особенно у пациентов, принимающих гипотензивные препараты. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ\***. **БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ\***. Не рекомендуется применять препарат Предуктал® МВ во время беременности. Не следует применять препарат Предуктал® МВ во время грудного вскармливания. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОТРАНСПОРТОМ И ВЫПОЛНЯТЬ РАБОТЫ, ТРЕБУЮЩИЕ ВЫСОКОЙ СКОРОСТИ ПСИХОМОТОРНЫХ РЕАКЦИЙ\***. Наблюдались случаи головокружения и сонливости, что может повлиять на способность к управлению автотранспортом и выполнению работ, требующих повышенной скорости физической и психической реакции. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ\***. *Часто:* боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, астения, головокружение, головная боль, кожная сыпь, зуд, крапивница. *Редко:* ощущение сердцебиения, экстрасистолия, тахикардия, выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия, которая может сопровождаться общей слабостью, головокружением или потерей равновесия, особенно при одновременном приеме гипотензивных препаратов, «приливы» крови к коже лица. *Неуточненной частоты:* запор, симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, повышение тонуса), неустойчивость в позе Ромберга и «шаткость» походки, синдром «беспокойных ног», другие связанные с ними двигательные нарушения, обычно обратимые после прекращения терапии, нарушения сна (бессонница, сонливость), острый генерализованный экзантематозный пустулез, отек Квинке, агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, гепатит. **ПЕРЕДОЗИРОВКА\***. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА\***. Триметазидин предотвращает снижение внутриклеточной концентрации аденозинтрифосфата (АТФ) путем сохранения энергетического метаболизма клеток в состоянии гипоксии. Триметазидин не оказывает прямого воздействия на показатели гемодинамики. **ФОРМА ВЫПУСКА\***. Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 35 мг. По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. При расфасовке (упаковке)/производстве на российском предприятии ООО «Сердикс»: по 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. Упаковка для стационаров: по 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 3 или 6 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. По 10 блистеров по 30 таблеток в блистере помещают в пачку картонную (пачку не маркируют). По 3 пачки картонные с инструкциями по медицинскому применению в коробку картонную с контролем первого вскрытия.

СМОТРИТЕ ПОЛНУЮ ИНФОРМАЦИЮ О ПРЕПАРАТЕ В ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

Регистрационное удостоверение: П N013215/01 от 29.12.2010



симости нагрузки у пациентов с СН, и есть все основания для включения данного препарата во все основные рекомендации, касающиеся СН.

### Заключение

СН сопровождается нарушениями энергетического метаболизма в сердце, которые приводят к дефициту энергии. При СН основной источник получения энергии переключается с окислительного метаболизма в большей степени на гликолиз. В частности, увеличение окисления ЖК и уменьшение окисления глюкозы приводят к дефициту энергии, которая недостаточно компенсируется увеличением активности гликолиза. Повышенный гликолиз и сниженное окисление глюкозы приводят к накоплению лактата и протонов в миокарде, что ухудшает эффективность работы сердца. Направленное воздействие на метаболизм — одна из стратегий лечения, которая может служить важным подходом к лечению СН.

### Литература

- Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure, *Nat. Rev. Cardiol.* 8 (2011) 30-41.
- Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics—2010 update: a report from the American Heart Association, *Circulation* 121 (2010) e46-e215.
- ESC. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012, *Eur. Heart J.* 33 (2012) 1787-847.
- Doehner W, Frenneaux M, Anker SD. Metabolic impairment in heart failure: the myocardial and systemic perspective, *J. Am. Coll. Cardiol.* 64 (2014) 1388-400.
- Heusch G, Libby P, Gersh B, et al. Cardiovascular remodelling in coronary artery disease and heart failure, *Lancet* 383 (2014) 1933-43.
- Lopatin Yu. Metabolic cardiac protection is beneficial in patients undergoing coronary revascularization: is it necessary afterwards? *Heart Metab.* 58 (2013) 25-30.
- Zhang HXW, Zhou Y, Zhou Z, et al. Effects of trimetazidine therapy on left ventricular function after percutaneous coronary intervention, *Chin. J. Cardiol.* 41 (2013) 205-9.
- Zhang N, Lei J, 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* 131 (2015) 86-96.
- Di Napoli P, Taccardi AA, Barsotti A. Long term cardioprotective action of trimetazidine and potential effect on the inflammatory process in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy, *Heart* 91 (2005) 161-5.
- 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.* 48 (2006) 992-8.
- Tuunanen H, Engblom E, Naum A, et al. Trimetazidine, a metabolic modulator, has cardiac and extracardiac benefits in idiopathic dilated cardiomyopathy, *Circulation* 118 (2008) 1250-8.
- Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CD, et al. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease, *Physiol. Rev.* 90 (2010) 207-58.
- Neubauer S. The failing heart—an engine out of fuel, *N. Engl. J. Med.* 356 (2007) 1140-51.
- Ingwall JS, Weiss RG. Is the failing heart energy starved? On using chemical energy to support cardiac function, *Circ. Res.* 95 (2004) 135-45.
- Beer M, Seyfarth T, Sandstede J, et al. Absolute concentrations of high-energy phosphate metabolites in normal, hypertrophied, and failing human myocardium measured noninvasively with <sup>31</sup>P-sloop magnetic resonance spectroscopy, *J. Am. Coll. Cardiol.* 40 (2002) 1267-74.
- Conway MA, Allis J, Ouwerkerk R. Detection of low phosphocreatine to ATP ratio in failing hypertrophied human myocardium by <sup>31</sup>P magnetic resonance spectroscopy, *Lancet* 338 (1991) 973-6.
- Allard MF, Emanuel PG, Russell JA, et al. Preischemic glycogen reduction or glycolytic inhibition improves postischemic recovery of hypertrophied rat hearts, *Am. J. Physiol.* 267 (1994) H66-H74.
- Rajabi M, Kassiotis C, Razeghi P, et al. Return to the fetal gene program protects the stressed heart: a strong hypothesis, *Heart Fail. Rev.* 12 (2007) 331-43.
- Kato T, Niizuma S, Inuzuka Y, et al. Analysis of metabolic remodeling in compensated left ventricular hypertrophy and heart failure, *Circ. Heart Fail.* 3 (2010) 420-30.
- Allard MF, Schonekess BO, Henning SL, et al. Contribution of oxidative metabolism and glycolysis to ATP production in hypertrophied hearts, *Am. J. Physiol.* 267 (1994) H742-H750.
- Henning SL, Wambolt RB, Schonekess BO, et al. Contribution of glycogen to aerobic myocardial glucose utilization, *Circulation* 93 (1996) 1549-55.
- Schroeder MA, Lau AZ, Chen AP, et al. Hyperpolarized <sup>13</sup>C magnetic resonance reveals early- and late-onset changes to in vivo pyruvate metabolism in the failing heart, *Eur. J. Heart Fail.* 15 (2013) 130-40.
- Zhang L, Jaswal JS, Ussher JR, et al. Cardiac insulin resistance and decreased mitochondrial energy production precede the development of systolic heart failure following pressure overload hypertrophy, *Circulation: Heart Fail.* 6 (2013) 1039-48.
- Zhabiyev P, Gandhi M, Mori J, et al. Pressure-overload-induced heart failure induces a selective reduction in glucose oxidation at physiological afterload, *Cardiovasc. Res.* 97 (2013) 676-85.
- Mori J, Alrob OA, Wagg CS, et al. Oudit, ANG II causes insulin resistance and induces cardiac metabolic switch and inefficiency: a critical role of pdk4, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 304 (2013) H1103-H1113.
- Mori J, Basu R, McLean BA, et al. Agonist-induced hypertrophy and diastolic dysfunction are associated with selective reduction in glucose oxidation: a metabolic contribution to heart failure with normal ejection fraction, *Circ. Heart Fail.* 5 (2012) 493-503.
- Liu B, Clanachan AS, Schulz R, et al. Cardiac efficiency is improved after ischemia by altering both the source and fate of protons, *Circ. Res.* 79 (1996) 940-948.
- Liu Q, Docherty JC, Rendell JC, et al. High levels of fatty acids delay the recovery of intracellular pH and cardiac efficiency in post-ischemic hearts by inhibiting glucose oxidation, *J. Am. Coll. Cardiol.* 39 (2002) 718-25.
- Bersin RM, Wolfe C, Kwasman M, et al. Improved hemodynamic function and mechanical efficiency in congestive heart failure with sodium dichloroacetate, *J. Am. Coll. Cardiol.* 23 (1994) 1617-24.
- Randle PJ, Garland PB, Hales CN, et al. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus, *Lancet* 1 (1963) 785-9.
- Reaven GM, Chang H, Hoffman BB. Additive hypoglycemic effects of drugs that modify free-fatty acid metabolism by different mechanisms in rats with streptozocin-induced diabetes, *Diabetes* 37 (1988) 28-32.
- Turcani M, Rupp H. Etomoxir improves left ventricular performance of pressure-overloaded rat heart, *Circulation* 96 (1997) 3681-6.
- Schmidt-Schweda S, Holubarsch C. First clinical trial with etomoxir in patients with chronic congestive heart failure, *Clin. Sci. (Lond.)* 99 (2000) 27-35.
- Abozguia K, Elliott P, McKenna W, et al. Metabolic modulator perhexiline corrects energy deficiency and improves exercise capacity in symptomatic hypertrophic cardiomyopathy, *Circulation* 122 (2010) 1562-9.
- Lee L, Campbell R, Scheuermann-Freestone M, et al. Metabolic modulation with perhexiline in chronic heart failure: a randomized, controlled trial of short-term use of a novel treatment, *Circulation* 112 (2005) 3280-3288.
- Cheng JF, Chen M, Wallace D, et al. Synthesis and structure-activity relationship of small-molecule malonyl coenzyme A decarboxylase inhibitors, *J. Med. Chem.* 49 (2006) 1517-25.

37. Dyck JR, Cheng JF, Stanley WC, et al. Malonyl co-enzyme a decarboxylase inhibition protects the ischemic heart by inhibiting fatty acid oxidation and stimulating glucose oxidation, *Circ. Res.* 94 (2004) 78-84.
38. Al-Hesayen A, Azevedo ER, Floras JS, et al. Selective versus nonselective beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure: differential effects on myocardial energy substrate utilization, *Eur. J. Heart Fail.* 7 (2005) 618-23.
39. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, et al. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme a thiolase, *Circ. Res.* 86 (2000) 580-8.
40. Lopaschuk GD, Barr R, Thomas PD, et al. Beneficial effects of trimetazidine in ex vivo working ischemic hearts are due to a stimulation of glucose oxidation secondary to inhibition of long-chain 3-ketoacyl coenzyme a thiolase, *Circ. Res.* 93 (2003) 33-7.
41. Saeedi R, Grist M, Wambolt RB, et al. Trimetazidine normalizes postischemic function of hypertrophied rat hearts, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 314 (2005) 446-54.
42. Fragasso G, De Cobelli F, Perseghin G, et al. Effects of metabolic modulation by trimetazidine on left ventricular function and phosphocreatine/adenosine triphosphate ratio in patients with heart failure, *Eur. Heart J.* 27 (2006) 942-8.
43. Park KH, Park WJ, Kim MK, et al. Effects of trimetazidine on endothelial dysfunction after sheath injury of radial artery, *Am. J. Cardiol.* 105 (2010) 1723-7.
44. Renaud JF. Internal pH, Na<sup>+</sup>, and Ca<sup>2+</sup> regulation by trimetazidine during cardiac cell acidosis, *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1 (1988) 677-86.
45. Maridonneau-Parini I, Harpey C. Effects of trimetazidine on membrane damage induced by oxygen free radicals in human red cells, *Br. J. Clin. Pharmacol.* 20 (1985) 148-51.
46. Khan M, Meduru S, Mostafa M, et al. Trimetazidine, administered at the onset of reperfusion, ameliorates myocardial dysfunction and injury by activation of p38 mitogen-activated protein kinase and Akt signaling, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 333 (2010) 421-9.
47. Liu X, Gai Y, Liu F, et al. Trimetazidine inhibits pressure overload-induced cardiac fibrosis through NADPH oxidase-ROS-CTGF pathway, *Cardiovasc. Res.* 88 (2010) 150-8.
48. Lommi J, Kupari M, Yki-Jarvinen H. Free fatty acid kinetics and oxidation in congestive heart failure, *Am. J. Cardiol.* 81 (1998) 45-50.
49. Fragasso G, Salerno A, Lattuada G, et al. Effect of partial inhibition of fatty acid oxidation by trimetazidine on whole body energy metabolism in patients with chronic heart failure, *Heart* 97 (2011) 1495-500.
50. Brottier L, Barat JL, Combe C, et al. Therapeutic value of a cardioprotective agent in patients with severe ischaemic cardiomyopathy, *Eur. Heart J.* 11 (1990) 207-12.
51. Lu C, Dabrowski P, Fragasso G, et al. Effects of trimetazidine on ischemic left ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease, *Am. J. Cardiol.* 82 (1998) 898-901.
52. Belardinelli R, Purcaro A. Effects of trimetazidine on the contractile response of chronically dysfunctional myocardium to low-dose dobutamine in ischaemic cardiomyopathy, *Eur. Heart J.* 22 (2001) 2164-70.
53. Fragasso G, Piatti PM, Monti L, et al. Short- and long-term beneficial effects of partial free fatty acid inhibition in diabetic patients with ischemic dilated cardiomyopathy, *Am. Heart J.* 146 (2003) 1-8.
54. Monti LD, Setola E, Fragasso G, et al. Metabolic and endothelial effects of trimetazidine on forearm skeletal muscle in patients with type 2 diabetes and ischemic cardiomyopathy, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 290 (2006) E54-E59.
55. Rosano GMC, Vitale C, Sposato B, et al. Trimetazidine improves left ventricular function in diabetic patients with coronary artery disease: a double-blind placebo-controlled study, *Cardiovasc. Diabetol.* 2 (2003) 1-9.
56. 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.* 25 (2004) 1814-21.
57. Sisakian H, Torgomyan A, Barkhudaryan A. The effect of trimetazidine on left ventricular systolic function and physical tolerance in patients with ischaemic cardiomyopathy, *Acta Cardiol.* 62 (2007) 493-9.
58. Di Napoli P, Di Giovanni P, Gaeta MA, et al. Beneficial effects of trimetazidine treatment on exercise tolerance and B-type natriuretic peptide and troponin T plasma levels in patients with stable ischemic cardiomyopathy, *Am. Heart J.* 154 (2007) e1-e5 (602).
59. Belardinelli R, Solenghi M, Volpe L, et al. Trimetazidine improves endothelial dysfunction in chronic heart failure: an antioxidant effect, *Eur. Heart J.* 28 (2007) 1102-8.
60. Zhao P, Zhang J, Yin XG, et al. The effect of trimetazidine on cardiac function in diabetic patients with idiopathic dilated cardiomyopathy, *Life Sci.* 92 (2013) 633-8.
61. El-Kady T, El-Sabban K, Gabaly M, et al. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and the contractile response of chronically dysfunctional myocardium in ischemic cardiomyopathy: a 24-month study, *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 5 (2005) 271-8.
62. Di Napoli P, Di Giovanni P, Gaeta MA, et al. Trimetazidine and reduction in mortality and hospitalization in patients with ischemic dilated cardiomyopathy: a post hoc analysis of the Villa Pini d'Abruzzo trimetazidine trial, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 50 (2007) 585-9.
63. Fragasso G, Rosano G, Baek SH, et al. Effect of partial fatty acid oxidation inhibition with trimetazidine on mortality and morbidity in heart failure: results from an international multicenter retrospective cohort study, *Int. J. Cardiol.* 163 (2013) 320-5.
64. Gao D, Ning N, Niu X, et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure, *Heart* 97 (2011) 278-86.
65. 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.* 59 (2012) 913-22.
66. Zhou X, Chen J. Is treatment with trimetazidine beneficial in patients with chronic heart failure? *PLoS ONE* 9 (2014), e94660.
67. Grajek S, Michalak M. The effect of trimetazidine added to pharmacological treatment on all-cause mortality in patients with systolic heart failure, *Cardiology* 131 (2015) 22-9.
68. Masson S, Latini R, Anand IS, et al. Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan heart failure trial), *J. Am. Coll. Cardiol.* 52 (2008) 997-1003.
69. Wong M, Staszewsky L, Latini R, et al. Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure: Val-HeFT echocardiography study, *J. Am. Coll. Cardiol.* 40 (2002) 970-5.
70. Ekman I, Cleland JG, Andersson B, et al. Exploring symptoms in chronic heart failure, *Eur. J. Heart Fail.* 7 (2005) 699-703.
71. Packer M, Narahara KA, Elkayam U, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of flosequinan in patients with chronic heart failure. Principal Investigators of the REFLECT Study, *J. Am. Coll. Cardiol.* 22 (1993) 65-72.
72. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study, *Lancet* 376 (2010) 875-85.
73. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet* 372 (2008) 807-16.
74. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study, *N. Engl. J. Med.* 314 (1986) 1547-52.
75. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure, *N. Engl. J. Med.* 325 (1991) 303-10.
76. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure, *N. Engl. J. Med.* 351 (2004) 2049-57.
77. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective randomized amlodipine survival evaluation study group, *N. Engl. J. Med.* 335 (1996) 1107-14.
78. Wijeyundera HC, Hansen MS, Stanton E, et al. Neurohormones and oxidative stress in nonischemic cardiomyopathy: relationship to survival and the effect of treatment with amlodipine, *Am. Heart J.* 146 (2003) 291-7.
79. Danchin N, Marzilli M, Parkhomenko A, et al. Efficacy comparison of trimetazidine with therapeutic alternatives in stable angina pectoris: a network meta-analysis, *Cardiology* 120 (2011) 59-72.