

Бубнова М. Г., Аронов Д. М.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРИМЕТАЗИДИНА – СЕЛЕКТИВНОГО ИНГИБИТОРА БЕТА-ОКИСЛЕНИЯ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Цель	Оценка эффективности триметазидина (ТМЗ) с модифицируемым высвобождением в составе стандартной терапии у больных со стабильной стенокардией и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в рамках подгруппового анализа исследования «ПЕРСПЕКТИВА».
Материал и методы	В анализ включены 806 пациентов: 1-я группа (n=691) – пациенты, получающие стандартную терапию и ТМЗ с модифицируемым высвобождением (группа «ТМЗ»), и 2-я группа (n=115) – пациенты, получающие стандартную терапию (контрольная группа). Общая продолжительность исследования 12 мес.
Результаты	В группе ТМЗ число приступов стенокардии за неделю уменьшалось на 41,9% ($p<0,0001$) через 2 мес и на 69,6% (от исходного, $p<0,0001$) через 12 мес, как и частота приема нитроглицерина – на 40,8% ($p<0,0001$) и 67,7% ($p<0,0001$) соответственно в отсутствие динамики этих показателей в контрольной группе. В группе ТМЗ при сравнении с контрольной группой выявлены укорочение интервала QT (на 7,9%; $p<0,05$), уменьшение конечного систолического размера левого желудочка (ЛЖ, на 13,4%; $p<0,01$), толщины межжелудочковой перегородки (на 9,5%; $p<0,01$) и задней стенки (12,2%; $p<0,01$) ЛЖ, а также увеличение фракции выброса (на 11,4%; $p<0,05$). После приема ТМЗ уменьшилось количество лейкоцитов (на 5,3%; $p<0,01$) в периферической крови и содержание высокочувствительного С-реактивного белка (на 30,7%; $p<0,01$) в сыворотке крови против их роста в контрольной группе (на 17,9%; $p<0,05$ и 17,8%; $p<0,05$ соответственно). Число госпитализированных больных по причине обострения ХСН или стенокардии за 12 мес составило в группе ТМЗ 8,6%, в контрольной группе – 15,7% ($p=0,001$).
Заключение	Включение ТМЗ с модифицируемым высвобождением в стандартную терапию у больных со стабильной стенокардией и ХСН уменьшает количество приступов стенокардии, улучшает структурно-функциональные параметры сердца, снижает активность факторов воспаления и улучшает течение болезни.
Ключевые слова	Ишемическая болезнь сердца; стенокардия; хроническая сердечная недостаточность; триметазидин
Для цитирования	Bubnova M. G., Aronov D. M. Efficacy of trimetazidine – an inhibitor of free fatty acids oxidation in the treatment of patients with stable angina pectoris and heart failure. <i>Kardiologiia</i> . 2021;61(11):65–76. [Russian: Бубнова М. Г., Аронов Д. М. Эффективность триметазидина – селективного ингибитора бета-окисления жирных кислот в лечении больных со стабильной стенокардией и хронической сердечной недостаточностью. <i>Кардиология</i> . 2021;61(11):65–76]
Автор для переписки	Бубнова Марина Геннадьевна. E-mail: mbubnova@gnicpm.ru

Заболееваемость сердечной недостаточностью (СН) составляет 2–3% и увеличивается с возрастом: до 3–4% у лиц 45 лет и старше и до 10% у лиц 70 лет и старше [1–3]. Одной из основных причин развития СН является ишемическая болезнь сердца (ИБС).

Важными патогенетическими факторами в развитии СН служат гипертрофия миокарда, некроз, апоптоз, аутофагия, фиброз с гемодинамическими, нейрогуморальными и воспалительными процессами в кардиомиоцитах, эндотелии, гладкомышечных клетках сосудов, а также в интерстициальных клетках и матриксе [4, 5]. Такие от-

рицательные структурные сдвиги в сердце ведут не только к метаболической недостаточности миокарда, но и к системной дисрегуляции метаболизма [6]. Согласно сформированной на современном этапе концепции оптимизация субстратов метаболизма в кардиомиоцитах может улучшить функцию сердца и уменьшить прогрессирование СН [7].

В европейских и российских рекомендациях среди препаратов для включения в комплексную терапию больных с хронической СН (ХСН) и хроническим коронарным синдромом (ИБС) при сохранении приступов сте-

нокардии рекомендован триметазидин (ТМЗ) – селективный ингибитор бета-окисления жирных кислот (ЖК) [8–11]. Клинические исследования указывают, что ТМЗ уменьшает симптомы стенокардии и ХСН, улучшает качество жизни больных, особенно при многолетнем приеме [12, 13]. Результаты фундаментальных исследований демонстрируют защитное действие ТМЗ на сердце не только за счет модуляции метаболизма, но и вследствие снижения активности процессов апоптоза и аутофагии, подавления фиброза и асептического воспаления в миокарде [14, 15].

Цель

Оценить эффективность селективного ингибитора бета-окисления ЖК – ТМЗ с модифицируемым высвобождением в составе стандартной терапии у больных со стабильной стенокардией и ХСН в амбулаторно-поликлинических условиях первичного звена здравоохранения.

Материал и методы

В рамках ранее выполненного нами исследования «ПЕРСПЕКТИВА» (Перспектива антиангинальной терапии в РосСии. Предуктал МВ в комплексной вторичной профилактике у пациентов с ИБС и сопутствующими заболеваниями) изучалась эффективность ингибитора бета-окисления ЖК – ТМЗ с модифицируемым высвобождением у больных со стабильной стенокардией [16]. Данное исследование было открытым многоцентровым, рандомизированным, контролируемым в параллельных группах с включением больных из 40 центров Российской Федерации. Исследование выполнялось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации, протокол его был одобрен локальным этическим комитетом.

В исследование включали мужчин и женщин в возрасте от 30 до 65 лет, страдающих ИБС, подтвержденной инфарктом миокарда в анамнезе, или данными коронарографии, или перенесенными операциями аортокоронарного шунтирования и/или чрескожного коронарного вмешательства, или положительными результатами нагрузочных тестов, типичными для ишемии миокарда; со стабильной стенокардией II–III функциональных классов (ФК) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов. При этом допускалось наличие у больных сопутствующих заболеваний и состояний: ХСН выше I ФК по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association; NYHA), сахарного диабета 2-го типа в стадии субкомпенсации, хронической обструктивной болезни легких. Больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование не включали пациентов со стенокардией IV ФК, перенесших в предшествующие 3 мес перед включением нестабильную стенокардию, инфаркт миокарда, операции на сердце и сосудах, транзиторную ишемическую атаку или инсульт; с ХСН IV ФК по NYHA; сахарный диабет 2-го типа тяжелого течения; стойким повышением уровня систолического артериального давления (САД) >180 мм рт. ст. или диастолического артериального давления (ДАД) >110 мм рт. ст., в том числе на фоне антигипертензивной терапии; повышенной чувствительностью к ТМЗ или принимавших его в течение последнего месяца до включения в исследование; а также женщин в период беременности или лактации.

В рамках исследования «ПЕРСПЕКТИВА» был выполнен дополнительный анализ по оценке клинической эффективности ТМЗ с модифицируемым высвобождением в группах больных стабильной стенокардией с сопутствующей ХСН. Из общей когорты больных в исследовании были выделены 2 группы:

- 1-я (основная) группа – 691 больной со стабильной стенокардией и ХСН, которые дополнительно к стандартной терапии получали ТМЗ с модифицируемым высвобождением (группа ТМЗ);
- 2-я (контрольная) группа – 115 больных со стабильной стенокардией и ХСН, находившиеся на стандартной терапии.

Во время исследования больным разрешался прием других антиишемических препаратов или иной сердечно-сосудистой терапии, кроме ТМЗ, а также терапии по поводу сопутствующей патологии.

План обследования пациента включал сбор анамнеза; измерение индекса массы тела (ИМТ), офисного артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС); снятие ЭКГ и проведение ЭхоКГ по стандартным методикам. Оценка структурных изменений левого желудочка (ЛЖ) проводилась в В- и М-режимах с определением размера левого предсердия, конечного систолического размера (КСР) и конечного диастолического размера (КДР) ЛЖ, толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и толщины задней стенки (ТЗС) ЛЖ, фракции выброса (ФВ) ЛЖ по Симпсону. Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) вычисляли по формуле: $10,4 [(КДР + ТМЖП + ТЗС)^3 - КДР^3] - 13,6$ [17]. Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела, определяемой по формуле Dubois.

Лабораторное исследование включало определение содержания в крови общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) и вычисление ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) по формуле Фридвальда; общий анализ крови; биохимический анализ крови с опреде-

лением активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ); концентрации глюкозы и высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ).

Эффективность и переносимость лечения оценивались врачом и пациентом по четырем градациям («отлично», «хорошо», «удовлетворительно» и «плохо»). Пациенты вели дневник самоконтроля приступов стенокардии и приема таблеток нитроглицерина (НТГ). В исследовании оценивали сердечно-сосудистые осложнения (ССО): смерть, нефатальный инфаркт миокарда и/или инсульт, потребность в реваскуляризации, госпитализации из-за обострения стенокардии или ХСН.

Больные обеих групп приходили на визит к врачу через 2, 6 и 12 мес. Общая продолжительность лечения и наблюдения составила 12 мес.

При статистической обработке полученных данных использовали пакет прикладных программ SAS (Statistical Analysis Systems, SAS Institute. США). Результаты представляли в виде средних арифметических значений (M) и среднего квадратичного отклонения (σ). Применяли как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, квантилей и ранговых статистик и т. д.), так и известные критерии значимости (хи-квадрат, критерий t Стьюдента, критерий F Фишера). Различия при $p < 0,05$ рассматривали как статистически значимые.

Таблица 1. Характеристика обследованных больных со стабильной стенокардией и ХСН*

Показатель	Группа	
	ТМЗ (n=691)	контрольная (n=115)
Возраст, годы ($M \pm \sigma$)	56,9 $\pm$ 0,3	57,1 $\pm$ 0,5
Мужчины, n (%)	416 (60,2)	71 (61,7)
Артериальная гипертензия, n (%)	567 (82,1)	97 (84,3)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	691 (100)	115 (100)
ХСН ФК класс по НУНА, n (%):		
• II	563 (81,5)	72 (83,5)
• III	128 (18,5)	19 (16,5)
Число приступов стенокардии в неделю ($M \pm \sigma$)	7,9 $\pm$ 0,3	7,2 $\pm$ 0,5
Число приемов НТГ в неделю ($M \pm \sigma$)	7,8 $\pm$ 0,3	7,5 $\pm$ 0,7
ИМТ, кг/м ² ($M \pm \sigma$)	29,1 $\pm$ 0,2	29,3 $\pm$ 0,4
САД, мм рт. ст. ($M \pm \sigma$)	135,5 $\pm$ 0,6	138,3 $\pm$ 1,5
ДАД, мм рт. ст. ($M \pm \sigma$)	87,9 $\pm$ 1,3	88,6 $\pm$ 0,8
ЧСС, уд./мин ($M \pm \sigma$)	73,5 $\pm$ 0,4	73,4 $\pm$ 0,9
ФВ ЛЖ, % ($M \pm \sigma$)	45,2 $\pm$ 1,5	44,3 $\pm$ 1,1

* – различия всех показателей между группами статистически незначимы. ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; ИМТ – индекс массы тела; ТМЗ – триметазидин; ДАД – диастолическое артериальное давление; НТГ – нитроглицерин; САД – систолическое артериальное давление; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Результаты

Общая клиническая характеристика больных

Среди больных стабильной стенокардией с симптомами ХСН 50% составили мужчины, женщины в группе ТМЗ составляли 39,8% и в контрольной группе – 38,3%. Пациенты двух групп не различались по основным характеристикам: возрасту, степени ожирения, уровню АД и ЧСС (табл. 1).

Все пациенты с признаками ХСН ранее перенесли инфаркт миокарда. У большинства пациентов выявлялась артериальная гипертензия. Средние уровни САД и ДАД, несмотря на терапию, превышали оптимальные значения (120–130/70–79 мм рт. ст.), рекомендуемые для пациентов из группы очень высокого риска развития ССО [18]. В качестве стандартной терапии больные со стабильной стенокардией двух групп принимали антиагреганты, ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, бета-адреноблокаторы, нитраты длительного действия, антагонисты кальция и диуретики (достоверных различий между группами не выявлено, табл. 2).

У больных на момент включения в исследование регистрировалось большое количество приступов стенокардии в неделю (см. табл. 1). Средняя ЧСС у большинства превышала целевое значение, рекомендуемое при стабильной стенокардии, несмотря на прием пульсурежающей терапии бета-адреноблокаторами и дигоксидом.

Антиангинальные эффекты ТМЗ

Добавление ТМЗ к стандартной терапии больных со стабильной стенокардией и ХСН привело к достоверному уменьшению числа приступов стенокардии за неделю через 2 мес (на 41,9%; $p < 0,0001$) с усилением антиангинального эффекта к 6 мес (до 63,3% от исходного; $p < 0,0001$) и 12 мес (до 69,6% от исходного; $p < 0,0001$; рис. 1, А). Такой благоприятный эффект наглядно подтверждает важность длительного приема ТМЗ больными.

Таблица 2. Терапия больных со стабильной стенокардией и ХСН

Показатель, n (%)	Группа	
	ТМЗ (n=691)	контрольная (n=115)
Бета-адреноблокаторы	590 (85,4)	94 (81,7)
Ингибиторы РААС	622 (90)	115 (100)
Ацетилсалициловая кислота	549 (79,5)	87 (75,7)
Статины	493 (71,3)	83 (72,2)
Нитраты длительного действия	519 (75,1)	82 (71,3)
Антагонисты кальция	245 (35,5)	35 (30,4)
Диуретики	499 (72,2)	79 (68,7)
Дигоксин	20 (2,9)	2 (1,7)

ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ТМЗ – триметазидин; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

ми с приступами стенокардии. Это сочеталось с уменьшением количества таблеток НТГ, принимаемых в течение недели: ко 2-му месяцу на 40,8% ($p<0,0001$), к 6-му месяцу – на 63,3% (от исходного; $p<0,0001$) и к 12-му месяцу – до 67,7% (от исходного; $p<0,0001$; рис. 1, Б). В контрольной группе число приступов стенокардии и таблеток НТГ, принимаемых за неделю, в течение 12 мес не изменилось.

Если исходно средний ФК стенокардии по группе ТМЗ составлял $2,33\pm 0,02$, то через 12 мес ФК стенокардии снизился до $1,99\pm 0,03$ ($p<0,0001$). Это свидетельствовало об улучшении течения стенокардии. В контрольной группе ФК стенокардии не изменился ($2,34\pm 0,05$).

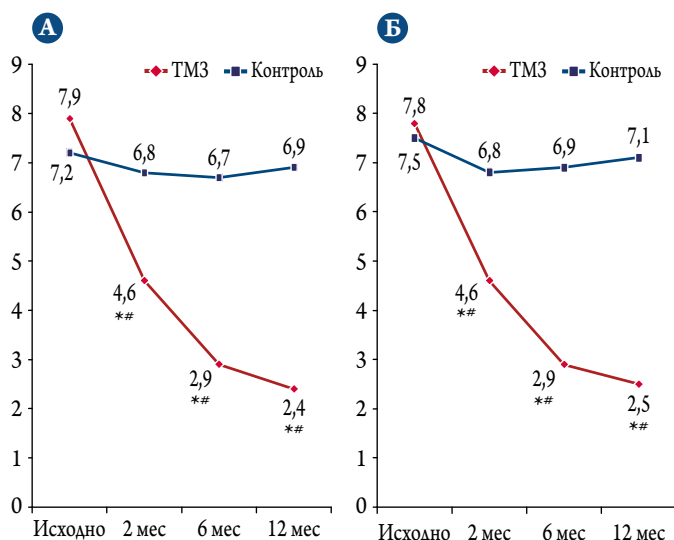
Факторы риска, параметры ЭКГ и ЭхоКГ

На всех визитах оценивали ИМТ, который оставался стабильным в обеих группах. Уровни АД к 12-му месяцу в двух группах несколько снижались: в группе ТМЗ – САД на 2,4% ($p<0,0001$) и ДАД на 7,7% ($p<0,0001$), а в контрольной группе – САД на 1,1% ($p<0,0001$) и ДАД на 5,5% ($p<0,0001$) без достоверных различий между группами.

ЧСС к 12-му месяцу уменьшилась в группе ТМЗ на 5,9% ($p<0,0001$) и не изменялась в контрольной группе. В группе ТМЗ обнаружено достоверное укорочение интервала QT с $0,38\pm 0,01$ до $0,35\pm 0,01$ с (на 7,9%; $p<0,05$).

Исходно анализируемые параметры ЭхоКГ достоверно не различались между группами. К 12-му месяцу

Рисунок 1. Число приступов стенокардии (А) и принимаемых таблеток НТГ (Б) в неделю в течение 12 мес в группах ТМЗ и контрольной



* – $p<0,001$ – при сравнении с исходным значением;
 ** – $p<0,001$ – при сравнении между группами.
 НТГ – нитроглицерин; ТМЗ – триметазидин.

в обеих группах больных со стабильной стенокардией и ХСН размеры левого предсердия оставались стабильными. В группе ТМЗ произошло достоверное уменьшение ТМЖП ЛЖ с $1,21\pm 0,02$ до $1,14\pm 0,01$ см ($p<0,05$), а ТЗС ЛЖ – с $1,14\pm 0,01$ до $1,08\pm 0,01$ см ($p<0,01$). В контрольной группе эти показатели за период наблюдения не изменялись. КСР ЛЖ у принимавших ТМЗ достоверно уменьшался на 9,9% (с $4,23\pm 0,27$ до $3,82\pm 0,34$ см; $p<0,05$), в контрольной группе, наоборот, увеличился на 3,6% (с $4,26\pm 0,11$ до $4,41\pm 0,09$ см; $p<0,05$). ИММЛЖ несколько уменьшился в группе ТМЗ с $136,8\pm 5,7$ до $132,4\pm 9,8$ г/м² (на 3,2%; $p<0,01$).

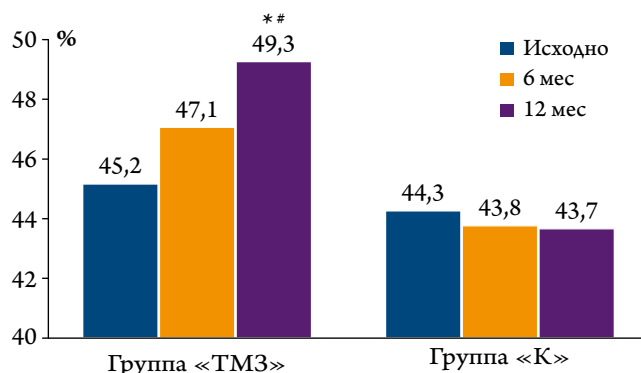
ФВ ЛЖ в обеих группах больных была одинаково умеренно снижена (см. табл. 1), но на фоне приема ТМЗ, сочетающегося со стандартной терапией, достоверно увеличилась: к 6-му месяцу на 4,2% ($p<0,05$) и к 12-му месяцу – на 9,1% ($p<0,05$), что превышало значения этого параметра в группе контроля к 12-му месяцу на 11,4% ($p<0,05$; рис. 2). В контрольной группе ФВ ЛЖ не изменилась.

Биохимические параметры

За 12-месячный период наблюдения за больными на фоне приема ТМЗ достоверно снизились уровни общего ХС (на 11,3%; $p<0,001$), ТГ (на 9,8%; $p<0,05$) и ХС ЛНП (на 15,1%; $p<0,01$; табл. 3). В контрольной группе уровни липидов и липопротеидов не изменились. Концентрация глюкозы в крови оставалась стабильной в обеих группах, как и активность АсАТ (см. табл. 3). В то же время к 12-му месяцу активность АлАТ достоверно ($p<0,05$) снижалась (на 11,6%) на фоне ТМЗ и не изменилась в группе контроля (см. табл. 3).

В обеих группах оставались стабильными концентрация гемоглобина и количества эритроцитов в перифе-

Рисунок 2. Динамика ФВ ЛЖ за 12 мес в группах ТМЗ и контрольной



* – $p<0,05$ – при сравнении с исходным значением;
 # – $p<0,05$ – при сравнении между группами.
 ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка;
 ТМЗ – триметазидин. Группа «К» – контрольная.

Таблица 3. Динамика уровня липидов, биохимических параметров и показателей периферической крови у больных со стабильной стенокардией и ХСН

Показатель (М±σ)	Группа ТМЗ			Контрольная группа		
	исходно	12 мес	р	исходно	12 мес	р
Общий ХС, ммоль/л	5,75±0,05	5,10±0,04	<0,001	5,73±0,11	5,61±0,12	нд
ТГ, ммоль/л	1,93±0,05	1,74±0,06	<0,05	1,95±0,13	1,87±0,11	нд
ХС ЛНП, ммоль/л	3,64±0,08	3,09±0,08	<0,01	3,63±0,18	3,61±0,17	нд
ХС АВП, ммоль/л	1,20±0,02	1,21±0,03	нд	1,21±0,06	1,15±0,04	нд
Глюкоза, ммоль/л	5,73±0,06	5,44±0,04	нд	5,29±0,10	5,30±0,12	нд
АсАТ, ед/л	29,15±0,72	26,93±0,80	нд	28,14±1,76	28,65±1,07	нд
АлАТ, ед/л	31,27±0,75	27,65±0,62	<0,05	30,60±1,97	31,35±2,03	нд
Вч-СРБ, мг/л	4,22±0,05	2,92±0,02	<0,01	4,20±0,17	5,55±1,16	<0,05
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	6,41±0,07	6,07±0,07	<0,01	6,04±0,15	7,12±0,10	<0,05

ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ТМЗ – триметазидин; ХС – холестерин; ТГ – триглицериды; ЛНП – липопротеиды низкой плотности; АВП – липопротеиды высокой плотности; АсАТ – аспартатаминотрансфераза; АлАТ – аланинаминотрансфераза; вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; нд – недостоверно.

ческой крови. В то же время у больных, получавших ТМЗ, достоверно уменьшилось количество лейкоцитов в периферической крови (на 5,3%; $p<0,01$); напротив, у больных контрольной группы их количество увеличилось (на 17,9%; $p<0,05$). Другой маркер воспаления – вч-СРБ – также снижался на фоне приема ТМЗ (на 30,7%; $p<0,01$) и повышался в контрольной группе (на 17,8%; $p<0,05$; см. табл. 3). Снижение количества лейкоцитов и концентрации вч-СРБ можно рассматривать как проявление противовоспалительного эффекта ТМЗ.

Клинический статус больного и переносимость терапии

Через 12 мес переносимость всей получаемой терапии в группе ТМЗ оценили на «отлично» 42,1% врачей и 38,7% больных, на «хорошо» – 50,6 и 53,4%, на «удовлетворительно» – 7,3 и 7,9%, «плохо» – 0 и 0,4% соответственно. В контрольной группе переносимость получаемой терапии оценили на «отлично» только 8,5% врачей и 11% больных, «хорошо» – 57,8 и 51,4%, «удовлетворительно» – 30,5 и 33,2%, и «плохо» – 1,2 и 4,4% соответственно.

В процессе наблюдения за больными не зафиксировано случаев смерти в обеих группах. В то же время число больных, госпитализированных из-за ухудшения состояния по причине обострения сердечно-сосудистого заболевания (ХСН или стенокардии), составило 8,6% в группе ТМЗ и 15,7% в контрольной группе ($p=0,001$), т. е. число госпитализаций было в 1,8 раза меньше у пациентов, принимавших ТМЗ дополнительно к стандартной терапии.

Обсуждение

При ХСН в плазме крови существенно повышается уровень длинноцепочечных ЖК, происходит их бесконтрольное поступление в цитоплазму клеток и митохондрии. В таких условиях образующийся в большом количестве ацетил-КоА снижает активность пируват-

дегидрогеназы и скорость аэробного окисления глюкозы. В результате пируват (анион пировиноградной кислоты) не может активно использоваться митохондриями для окисления и будет превращаться в лактат (анион молочной кислоты). Накопление в клетке лактата и ионов H^+ вызывает внутриклеточный метаболический ацидоз, изменяющий проницаемость клеточных мембран с отрицательными последствиями для кардиомиоцитов в виде снижения их способности противостоять повреждению [19]. Ранее в исследованиях у пациентов с ХСН было показано повышение концентрации молочной кислоты в крови уже в состоянии покоя и ее строгое соотношение с более тяжелым течением заболевания и худшим прогнозом [20–23]. При СН происходит быстрое опустошение всех видов энергетических депо и обнаруживаются изменения в креатинкиназной системе, выполняющей важную роль буфера энергии. Так, снижается активность митохондриальной креатинкиназы (до 20% от нормальной активности) и миофибриллярной креатинкиназы (до 50% от нормы), количество креатинфосфата уже на ранней стадии СН уменьшается на 30%, а по мере прогрессирования СН – на 70% [7]. В итоге выработка аденозинтрифосфата (АТФ) снижается (по данным исследований, на 30–40%), как и транспорт энергии внутри клетки.

Анаэробный гликолиз, роль которого возрастает при СН, эффективно не поддерживает энергетический метаболизм. При дефиците АТФ увеличивается содержание Na^+ и активируется Na^+/Ca^{2+} обменник, что приводит к электролитному дисбалансу – перегрузке клеток ионами Ca^{2+} при дефиците ионов K^+ . В результате нарушаются электрофизиологические процессы, затрудняется фаза расслабления во время диастолы, снижаются сократительная функция и инотропный резерв миокарда, что проявляется у больных в виде одышки при физическом усилии [24, 25]. При метаболических нарушениях в миокарде повреждаются мембранные структуры, ак-

тивируются процессы апоптоза и некроза кардиомиоцитов, предрасполагая к развитию и прогрессированию СН. Выявлено, что как расход энергии, так и скорость окисления свободных ЖК обратно соотносятся с ФВ ЛЖ и прямо – с уровнем гормона роста, адреналина и норадреналина в крови [26].

Положительное влияние ТМЗ на энергетический метаболизм при СН объясняется несколькими механизмами:

- 1) снижением метаболизма ЖК за счет традиционно ингибирования ключевого фермента длинноцепочечной 3-кетоацил-КоА-тиолазы, катализирующей последнюю ступень в цикле бета-окисления ЖК [14];
- 2) включением длинноцепочечных ЖК в липиды сарколеммы, что увеличивает синтез мембранных фосфолипидов и препятствует вхождению ЖК в митохондрии кардиомиоцитов [14];
- 3) усилением эффективности аэробного окисления глюкозы вследствие повышения активности пируватдегидрогеназы [27];
- 4) подавлением чрезмерного гликолиза и предотвращением внутриклеточного ацидоза [27];
- 5) снижением накопления ионов H^+ и предотвращением перегрузки клетки ионами Ca^{2+} [28];
- 6) возможностью увеличивать отношение креатинфосфат/АТФ [29];
- 7) подавлением образования свободных активных форм кислорода [30].

Перечисленные механизмы ТМЗ содействуют защите кардиомиоцита от гибели вследствие некроза или апоптоза, или от аутофагозависимой смерти, т.е. от процессов, которые рассматриваются в качестве фундамента для ремоделирования ЛЖ и прогрессивного снижения сократительной функции в период развития ишемической кардиомиопатии.

Обнаружено, что ТМЗ может противодействовать апоптозу миокарда также через:

- 1) снижение продукции активных форм кислорода и экспрессии восстановленной формы НАДФН-оксидазы-2 [31, 32];
- 2) ингибирование активности неселективной поры во внутренней мембране митохондрий – mPTP (mitochondrial permeability transition pore) митохондрий [33], известной как митохондриальная Ca^{2+} -зависимая пора с транзитной проницаемостью, через которую осуществляется транспорт водорастворимых соединений [34];
- 3) усиление экспрессии miRNA (микро-РНК, малые некодирующие РНК, играющие важную роль в регуляции нормальной биологической функции миокарда) и ингибирование активности PTEN (гомолога фосфатазы и тензина) [35], что активизирует передачу сигнала по PI3K/АКТ/mTOR-сигнальному пути, являюще-

муся основным регулятором выживания клеток, и ведет к уменьшению соотношения белков митохондриального пути активации апоптоза Bax/Bcl-2 и экспрессии каспазы-3 (активатора рецепторного и митохондриального процессов апоптоза на конечном этапе) [36, 37].

Апоптоз взаимодействует с аутофагией, представляющей собой консервативный механизм деградации белков и органелл, через различные комплексы (Beclin-1, Bcl-2/Bcl-xl, mTOR, фактор некроза опухоли альфа, пути ядра p53 и т.д.) [38]. Известно, что умеренная аутофагия помогает кардиомиоцитам выживать и поддерживать нормальную функцию сердца, тогда как выраженная активация аутофагии, напротив, усиливает отрицательные факторы, связанные с повреждением миокарда, приводит к снижению кардиальной функции и даже к развитию СН [31, 39]. ТМЗ улучшает кардиальную функцию и снижает ишемически-перфузионное повреждение миокарда, модулируя аутофагию кардиомиоцитов посредством уменьшения количества аутофагосом и экспрессии белков, связанных с аутофагией, а также через влияние на активность АМРК (5'АМФ-активируемая протеинкиназа) [15, 31, 40].

Рандомизированные клинические исследования (РКИ) подтвердили протективный эффект ТМЗ при ХСН, его способность улучшать клинические симптомы и функцию сердца [13, 41, 42]. Мета-анализ D. Gao и соавт. [43] (17 РКИ, 955 пациентов с ХСН) показал, что прием ТМЗ по сравнению с плацебо повышал ФВ ЛЖ на 7,49% (95% доверительный интервал – ДИ 6,26–8,71; $p<0,01$) и снижал конечный систолический объем ЛЖ на 10,37 мл ($p<0,01$). После исключения из анализа РКИ с длительностью приема ТМЗ <3 мес результат улучшился – ФВ ЛЖ увеличивалась на 8,12% (95% ДИ 6,68–9,55; $p<0,01$). У больных с ХСН IV ФК по NYHA рост ФВ ЛЖ был наиболее заметным – на 10,87% (95% ДИ 9,39–12,35; $p<0,01$). По данным подгруппового анализа, при ХСН ишемического генеза ФВ ЛЖ после приема ТМЗ повышалась на 7,37% (95% ДИ 6,05–8,70; $p<0,01$).

Однако значительное улучшение ФВ ЛЖ редко происходит за короткий период (≤ 6 мес). Результаты РКИ указывают на более заметное улучшение функции сердца при длительном приеме ТМЗ [13, 44]. В РКИ G. Fragasso и соавт. [45] лечение ТМЗ больных ХСН с ФВ ЛЖ <45% составляло 13 мес и сопровождалось выраженным увеличением ФВ ЛЖ (до $43\pm 10\%$) против плацебо ($34\pm 7\%$). Мета-анализ, выполненный L. Zhang и соавт. [46] (16 РКИ и 884 больных с ХСН), подтвердил способность ТМЗ увеличивать ФВ ЛЖ (на 6,46%; $p<0,0001$), уменьшать КСР ЛЖ (на 6,67 мм; $p<0,0001$) и КДР ЛЖ (на 6,05 мм; $p<0,0001$). Эти данные совпадают с результатами, полученными в нашем исследовании.

Миокардиальный фиброз – один из важных факторов патологических изменений при ХСН, включая снижение

ТРИПЛИКСАМ®

АМЛОДИПИН+ИНДАПАМИД+ПЕРИНДОПРИЛА

ЕДИНСТВО 3-Х КОМПОНЕНТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АГ



Краткая информация по безопасности – амлодипин/индапамид/периндоприл MU-31762-67622

ОСТАВ: Триплексам 5 мг/2,5 мг/10 мг: 5 мг амлодипина/2,5 мг индапамид/10 мг периндоприла аргинина. Триплексам 10 мг/2,5 мг/10 мг: 10 мг амлодипина/2,5 мг индапамид/10 мг периндоприла аргинина. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** В качестве терапии у пациентов с артериальной гипертензией при снижении АД на фоне приема амлодипина, индапамид и периндоприла в тех же дозах. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутрь, по 1 таблетке 1 раз в сутки предпочтительно утром перед приемом пищи. Доза препарата Триплексам подбирается после проведения титрования до оптимальных компонентов. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к действующим и вспомогательным веществам, входящим в состав препарата, производным сульфонамида, производным дигидропиридина, другим ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), любым другим веществам, входящим в состав препарата; пациенты, находящиеся на гемодиализе; незначительная сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина $CL_{CR} < 30$ мл/мин); умеренное нарушение функции почек ($CL_{CR} < 60$ мл/мин) для дозировки комбинации периндоприл/индапамид 10 мг/2,5 мг (т.е. Триплексам 5 мг + 2,5 мг + 10 мг Триплексам 10 мг + 2,5 мг + 10 мг); ангионевротический отек (отеки Квинке) на фоне приема ингибиторов АПФ в анамнезе (см. раздел «Общие указания»); наследственный/идиопатический ангионевротический отек; беременность (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»); период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»); тяжелое нарушение функции почек; гипотензия; тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД < 90 мм рт.ст.); шок (включая кардиогенный); обструкция выносящего тракта левого желудочка (например, клинически значимый стеноз устья аорты); гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда; одновременное применение с антикоагулянтами, содержащими препараты у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами» и «Фармакодинамика»); одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АПР II) у пациентов с диабетической нефропатией; одновременное применение с комбинацией вальсартан + сакубитр (см. также разделы «Общие указания», «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»); экстракорпоральное лечение, проводимое в контакте крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. также раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»); выраженный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки (см. также раздел «Общие указания»); одновременное применение с препаратами, способными вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»; одновременное применение с препаратами, удлиняющими интервал QT; одновременное применение с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия и лития у пациентов с повышенным содержанием калия в плазме крови; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** **Амлодипин.** Хроническая сердечная недостаточность (ХСН): осторожность. У пациентов с тяжелой ХСН (IV функциональный класс по классификации NYHA) лечение начинать с более низких доз и под тщательным врачебным контролем. Гиперлипидемический криз: эффективность и безопасность не установлены. **Индапамид.** Печеночная энцефалопатия: прекратить применение. Фоточувствительность: прекратить лечение. Нарушения зрения: сульфонамида или производные сульфонамида могут вызвать идиозинкретические реакции, приводящие к развитию хронической глаукомы с дефектом поля зрения, кратковременной миопии и острой закрытой глаукомы. Симптомы включают снижение остроты зрения или боль в глазах, которые возникают, как правило, в течение нескольких часов или недель после начала приема лекарственного препарата. При отсутствии лечения острая закрытая глаукома может привести к необратимой потере зрения. Лечение заключается в первую очередь в как можно более быстрой прекращении приема препарата. Собирающие ионы калия в плазме крови: при выраженной гиперкалиемии отменить применение и провести исследование функции парathyroidных желез. Мочевая кислота: при гиперурикемии может увеличиваться частота возникновения приступов подагры. **Периндоприл.** Калийсберегающие диуретики, препараты калия, калийсберегающие заменители пищевой соли и пищевые добавки: не рекомендуется одновременное назначение с периндоприлом. **Двойная блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы:** одновременное применение ингибиторов АПФ с АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов. **Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия:** с особой осторожностью у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида или при их сочетании, особенно у пациентов с нарушениями функции почек. Контроль лейкоцитов в крови. **Реноваскулярная гипертензия:** у пациентов с двусторонней почечной артерией или стенозом артерии единственной функционирующей почки на фоне терапии ингибиторами АПФ возрастает риск развития артериальной гипотензии и почечной недостаточности. Применение диуретиков может быть дополнительным фактором риска. Ухудшение функции почек может наблюдаться уже при незначительном изменении концентрации креатинина в сыворотке крови, даже у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии. **Повышенная чувствительность/диссоцированный отек:** прекратить прием, пациент должен наблюдаться, пока признаки отека не исчезнут полностью. **Ангиневротический отек:** сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. **Совместное применение периндоприла с комбинацией вальсартан + сакубитр:** противопоказано в связи с повышенным риском развития ангионевротического отека. Применение комбинации вальсартан + сакубитр возможно не раньше чем через 36 часов после приема последней дозы периндоприла. При приеме комбинации вальсартан + сакубитр прекращение, применение периндоприла нельзя начинать ранее чем через 36 часов после приема последней дозы комбинации вальсартан + сакубитр. При одновременном приеме ингибиторов АПФ с другими ингибиторами ангиотензинов (например, ралексидомом) может быть повышен риск развития ангионевротического отека. **Совместное применение ингибитора АПФ и ингибитора mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус):** может сопровождаться повышенным риском развития ангионевротического отека (например, отек дыхательных путей или языка, сопровождающийся или нет нарушением дыхательной функции). **Анафилактические реакции при проведении десенсибилизации:** осторожность у пациентов со склонностью к аллергическим реакциям, проходящих процедуры десенсибилизации, избегать применения пациентам, получающим иммунизацию догипернаточных насаждений. Временно отменить ингибитор АПФ не менее чем за 24 часа до начала процедуры десенсибилизации. **Индивидуальные реакции при проведении десенсибилизации:** временно прекратить терапию ингибиторами АПФ перед каждой процедурой афереза. **Гемодиализ:** желательна использовать мембрану другого типа или применять антигипертензивные средства другой фармакологической группы. **Печеночная недостаточность:** не рекомендуется применение у пациентов с первичным билирубинемией, так как они, как правило, не восприимчивы к антигипертензивным препаратам, действие которых основано на ингибировании ренин-ангиотензиновой системы. **Беременность:** прекратить применение и назначить альтернативную гипотензивную терапию. **Сухой кашель.** **Идиопатический стеноз/ортотонический стеноз/ортотонический кардиопатический стеноз:** с осторожностью пациентам с обструкцией выносящего тракта левого желудочка. **Этнические различия:** менее выраженное гипотензивное действие у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями другой рас. **Хирургическое вмешательство/общая анестезия:** прекратить прием за сутки до хирургического вмешательства. **Реноваскулярная гипертензия:** лечение начинать в условиях стационара с низких доз при постоянном контроле состояния почек и уровня калия в крови. **Атеросклероз:** у пациентов с ишемической болезнью сердца и недостаточностью мозгового кровообращения лечение начинать с низких доз препарата. **Периндоприл/индапамид.** **Препараты типа:** одновременное применение не рекомендуется. **Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса:** наличие идиопатической гипотензии связано с риском внезапного развития артериальной гипотензии (особенно у пациентов со стенозом почечной артерии); регулярный контроль содержания электролитов плазмы крови. После восстановления ОЦК и АД возобновить терапию, используя низкие дозы либо компоненты препарата в режиме монотерапии. **Гипотензия:** более частый контроль содержания ионов натрия у пациентов пожилого возраста и пациентов с широким диапазоном. **Пациенты с сахарным диабетом:** у пациентов с сахарным диабетом 1 типа лечение начинать с более низких доз, под тщательным контролем. В течение первого месяца приема препарата контролировать концентрацию глюкозы в крови, особенно при наличии гипогликемии. **Амлодипин/периндоприл.** **Печеночная недостаточность:** соблюдать меры предосторожности. Реже на фоне приема ингибиторов АПФ возникает холестатическая желтуха. При прогрессировании синдрома развивается фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. При появлении желтухи или значительного повышения активности печеночных ферментов прекратить прием. **Амлодипин/индапамид/периндоприл.** **Нарушение функции почек:** у некоторых пациентов с артериальной гипертонией без признаков острого нарушения функции почек могут повышаться лабораторные признаки функциональной почечной недостаточности. Лечение прекратить. Возобновить терапию, используя низкие дозы, либо использовать компоненты препарата в режиме монотерапии. Таким пациентам

необходим регулярный контроль содержания ионов калия и креатинина в сыворотке крови – через 2 недели после начала терапии и в дальнейшем каждые 2 месяца. Триплексам® не рекомендуется пациентам с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки. Риск артериальной гипотензии и/или почечной недостаточности (при наличии хронической сердечной недостаточности, обезвоживания и снижения содержания электролитов в плазме крови, у пациентов с исходно низким АД, стенозом почечной артерии или широким диапазоном с отеками и асцитом); терапию начинать с низких доз, постепенно их увеличивать. **Содержание ионов калия в плазме крови:** гиперкалиемия: контроль содержания ионов калия в сыворотке крови у пациентов с почечной недостаточностью, нарушением функции почек, пожилого возраста (> 70 лет), с сахарным диабетом, некоторыми сопутствующими состояниями (гипергидратация, острая декомпенсация сердечной деятельности, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон, элиренон, триамтерен, амилорид), препаратов калия или калийсберегающих заменителей пищевой соли, а также применение других средств, способствующих повышению содержания ионов калия в плазме крови. **Гипотензия:** группы высокого риска: пациенты пожилого возраста и/или истощенные пациенты, пациенты с широким диапазоном с отеками и асцитом, пациенты с ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, пациенты с удлиненным интервалом QT. **Контроль содержания ионов калия в плазме крови.** Возможно развитие полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», которая может быть фатальной. **Пациенты пожилого возраста:** перед началом приема препарата оценить функциональную активность почек и содержание ионов калия в плазме крови. Увеличение дозы проводить с осторожностью. **Вспомогательные вещества:** содержание натрия незначительно, так как составляет менее 1 ммоль натрия (23 мг) на одну таблетку. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ:** **Препараты, вызывающие гиперкалиемию.** Некоторые препараты могут повышать риск развития гиперкалиемии: калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, АРА II, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), гепарин, иммунодепрессанты, также как диуретики или таксоломус, триамтерен. Одновременное применение с этими средствами повышает риск развития гиперкалиемии. **Противопоказанные сочетания:** Амиокетон и препараты, содержащие амиокетон, у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек. АРА II у пациентов с диабетической нефропатией. Экстракорпоральное лечение. Комбинация вальсартан + сакубитр. **Нервно-мускульные препараты.** Амлодипин, периндоприл, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина. Экстрактмины. Калийсберегающие диуретики (триамтерен, амилорид), соли калия. Ко-тримоксал (триметоприм/сульфаметоксизол). **Периндоприл/индапамид:** препараты лития. **Сочетания, требующие особого внимания.** Амлодипин: индукторы изофермента цитохрома CYP3A4. Ингибиторы изофермента цитохрома CYP3A4. **Индапамид:** препараты, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт». Амфотерион В (в/в), глюко- и минералокортикостероиды (при системном назначении), тетроаксид, слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника. Сердечные гликозиды. Аллопуринол. **Периндоприл:** гипотензивные средства (инсулин, гипотензивные средства для приема внутрь). Калийсберегающие диуретики. Калийсберегающие диуретики (элиренон, спиронолактон). Рацемидаты. Реконбионтные тканевые активаторы плазминогена (РАА, ателупаз). mTOR-ингибиторы (сиролимус, эверолимус, темсиролимус). **Периндоприл/индапамид:** бифендол, НПВП, включая ацетилсалициловую кислоту в дозе ≥ 3 г в сутки. **Сочетание препаратов, требующие внимания.** Амлодипин: аторвастатин, дигоксин или вальфарин. Таксоломус. Ингибиторы mTOR. Циклоспорин. Симпатетики. Противовирусные средства (ритонавир). Препараты лития. Индапамид: метформин. Иодсодержащие контрастные вещества. Соли калия. Циклоспорин. **Периндоприл:** антигипертензивные средства и вазодилаторы. Аллопуринол, цитостатические и иммуносупрессивные средства, кортикостероиды (при системном применении) и прокаинамида. Средства для общей анестезии. Диуретики (таблетки и «пельлетес»). Гипитины (иннагитин), саккалитин, ситаглитин, вилдаглитин). Симпатомиметики. Препараты золота. **Периндоприл/индапамид/амлодипин:** мимаминимидовые (трихлориды) антидепрессанты, нейротропики. Другие антигипертензивные средства. Кортикостероиды, тетроаксид. **Прочие лекарственные взаимодействия.** Амлодипин: сифенадил. Циклоспорин. Аминокислоты: декстрин. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ:** Применение препарата Триплексам® при беременности противопоказано. Триплексам® противопоказано во время грудного вскармливания. **ФЕРТИЛЬНОСТЬ:** у некоторых пациентов, получающих лечение блокаторами «медленных» кальциевых каналов, было отмечено обратимое снижение фертильности. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ:** Возможно возникновение слабости, головокружения, особенно в начале лечения. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** **Очень часто:** отек. **Часто:** головокружение, головная боль, парестезия, вертиго, сонливость, диспепсия, нарушение зрения, диплопия, звон в ушах, ощущение «деревянности», приливы крови к коже лица, артериальная гипотензия и симптомы, связанные с ней, кашель, одышка, боль в животе, запор, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, изменение вкуса, кожный зуд, кожная сыпь, миопатическая сыпь, спазмы мышц, астения, повышенная утомляемость. **Часто:** ринит, кожная сыпь, реакция повышенной чувствительности, гипогликемия, гиперкалиемия, обратная после отмены препарата, гипотония, анорексия, бессонница, лабильность настроения (включая тревожность), депрессия, нарушение сна, необычные сонные состояния, повышенная возбудимость, гипестезия, тремор, обмороч, нарушение аккомодации, кератопатии, конъюнктивит, боль в глазах, тахикардия, нарушение ритма сердца (в том числе брадикардия, желудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий), асцит, бронхит, носовое кровотечение, сухость слизистой оболочки полости рта, метастазы, крапивница, ангионевротический отек, отек Квинке, алопеция, прыщи, изменение цвета кожи, экзантима, повышенное потоотделение, реакция фоточувствительности, пемфигидоз, артрит, артралгия, миалгия, боль в спине, нарушение менструального цикла, интирикс, полиурия, болезненное мочеиспускание, почечная недостаточность, зрительная дисфункция, ганглионисты, периферические отеки (лодыжки и стопы), боль, боль в грудной клетке, недомогание, озноб, жажда, лихорадка, повышение концентрации мочевины и креатинина в крови, повышение/снижение массы тела, падение. **Реже:** повышение аппетита, спутанность сознания, дерматит, обострение псориаза, мигрень, повышение активности печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия. **Очень редко:** агранулоцитоз, атипическая анемия, панцитопения, лейкопения, нейтропения, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, тромбоцитотенническая пурпура, гипергликемия, гиперкальциемия, паросмия, гипотонус, периферическая нейропатия, инсульт, возможно, вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов из группы высокого риска, мигрени, апатия, анкилостоз, атония, амнезия, стенокардия, инфаркт миокарда, возможно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов из группы высокого риска, развитие или ухудшение течения хронической сердечной недостаточности, ортостатическая гипотензия, экзодермальные псевдомон, гипертония, диспепсия, панкреатит, гастрит, ангионевротический отек кишечника, гепатит, холестатическая желтуха, нарушение функции печени, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, экзfolиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз, керодермия, холодный пот, острая почечная недостаточность, снижение гемоглобина и гематокрита. **Часто:** нежелательные эффекты: снижение содержания калия и развитие гипогликемии, особенно значимое для пациентов, относящихся к группе риска. **Экстрапирамидные нарушения:** мигрень, нечеткость зрения, горизонтальный выпот, полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (вероятно, со смертельным исходом), синдром Ритца, возможно развитие печеночной энцефалопатии в случае почечной недостаточности, возможно обострение уже имеющейся системной красной волчанки, удлинение интервала QT на ЭКГ, повышение концентрации мочевины и креатинина в крови. **Случай возникновения синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона:** были отмечены при применении других ингибиторов АПФ. Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона по частоте возникновения относится к очень редким, но возможным осложнениям, обусловленным терапией ингибиторами АПФ, включая периндоприл. **ПЕРЕДОЗИРОВКА:** **КА:** **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:** Периндоприл – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор АПФ). Индапамид относится к производным сульфонамида, обладающим мочегонным действием. Амлодипин относится к производным дигидропиридина. Ингибитор ингибитор трансмембранный переход ионов кальция в кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках сосудов тканей. **ФОРМА ВЫПУСКА:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 1,25 мг + 5 мг, 10 мг + 1,25 мг + 5 мг, 5 мг + 2,5 мг + 10 мг, 10 мг + 2,5 мг + 10 мг. По 29 и 30 таблеток во флаконе из полипропилена, снабженном дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий агент (силикагель). По 1 флакону с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

сократительной функции миокарда, развитие аритмии через влияния секретлируемых паракринных факторов на синоатриальный узел, усиление гипоксических симптомов СН из-за снижения доставки кислорода [47–49]. Экспериментальные данные демонстрируют на фоне введения ТМЗ уменьшение выраженности гипертрофии миокарда, индуцированной действием адреналина, экспрессии фактора роста соединительной ткани (CTGF), аккумуляции коллагена I и III в тканях миокарда и уменьшения продукции активных форм кислорода, способных стимулировать рост гладкомышечных клеток и отложение коллагена [50–52]. В РКИ продемонстрирована способность ТМЗ снижать риск развития аритмии у больных, перенесших инфаркт миокарда [53] и страдающих ХСН [44, 54].

ТМЗ, добавляемый к оптимальной терапии, может снижать вероятность развития аритмии за счет повышения вариабельности ритма сердца и сокращения интервала QT [55–57]. G. Zemljic и соавт. [56] в РКИ продемонстрировали у пациентов с ишемической ХСН и ФВ ЛЖ <55% после приема ТМЗ в течение 1 мес уменьшение интервала QTк (на 8,8%; $p=0,0002$) против группы контроля (QTк не изменился; $p=0,74$). Заметное укорочение интервала QTк произошло у пациентов с исходно удлиненным (>440 мс) интервалом при сравнении с пациентами с нормальным значением параметра (на -45 ± 38 мс против -19 ± 19 мс; $p=0,04$). В нашем исследовании у больных с ХСН на фоне терапии ТМЗ также обнаружено достоверное уменьшение интервала QTк. Следует отметить, что этот эффект фиксировался только при длительном (не менее 12 мес) приеме ТМЗ. Такие электрофизиологические эффекты ТМЗ могут быть результатом АТФ-зависимых механизмов, положительного воздействия на структурное ремоделирование миокарда и кардиальный фиброз. Это представляется важным косвенным критерием эффективности терапии ТМЗ. Результаты мета-анализа L. Zhang и соавт. (16 РКИ, 884 пациента с ХСН) показали возможность уменьшения ЧСС на фоне приема ТМЗ против контрольной группы (средневзвешенная разница 2,62 уд/мин; $p=0,04$) [46], что согласуется с нашими результатами.

Многочисленные исследования демонстрируют антиангинальный и антиишемический эффекты ТМЗ, подтвержденные нагрузочным тестированием больных [58, 59]. По данным мета-анализа 23 РКИ ($n=1378$), на фоне терапии ТМЗ в сравнении с плацебо и другими антиангинальными средствами достоверно снизились частота приступов стенокардии (на 1,44; 95% ДИ 2,10–0,79; $p<0,0001$) и потребность в НТГ (на 1,47; 95% ДИ 0,73–2,20; $p<0,0001$), увеличилась продолжительность выполнения нагрузочной пробы до достижения снижения сегмента ST на ЭКГ на 1 мм (на 0,32 мин; 95% ДИ 0,15–0,48;

$p=0,0002$) [60]. В нашем исследовании добавление ТМЗ к стандартной терапии у больных с ХСН и стабильной стенокардией сократило количество приступов стенокардии за неделю уже через 2 мес (на 41,9%) с нарастанием антиангинального эффекта к 12-му месяцу (до 69,6%). Подобная позитивная динамика наблюдалась и с приемом НТГ.

Защитный эффект ТМЗ при ишемической ХСН в виде улучшения функции ЛЖ и процессов ремоделирования также обусловлен косвенным воздействием на другие ткани и органы с одновременным снижением степени воспалительного ответа в плазме, концентраций натрий-уретических пептидов и кардиоспецифических тропонинов [45, 61, 62], восстановлением эндотелийзависимой релаксации артерий через повышение биодоступности оксида азота, снижение уровня окислительного стресса и эндотелина-1 [30]. Показано, что ТМЗ способен уменьшать и предупреждать: 1) повреждение скелетных мышц, вызванное, например, приемом статинов, и восстанавливать их функциональную активность [63]; 2) повреждение функции легких, вызванное гипоксией на больших высотах [64]; 3) повреждение почек вследствие ишемии/реперфузии за счет снижения экспрессии факторов, связанных с ядерным фактором 2-го типа эритроидного происхождения [65].

В экспериментальных [66] и клинических исследованиях продемонстрированы потенциальные противовоспалительные эффекты ТМЗ [61, 67]. В эксперименте на кроликах на фоне введения ТМЗ установлено трехкратное уменьшение скорости проникновения нейтрофильных гранулоцитов в миокард после острой ишемии/реперфузии [68]. По данным мета-анализа X. Zhou и J. Chen [69], на фоне терапии ТМЗ снижалась концентрация вч-СРБ против контроля (на 1,86 мг/л; 95% ДИ 2,81–0,90; $p<0,01$). У больных сахарным диабетом 2-го типа с ишемической кардиомиопатией снижение концентрации вч-СРБ (на 38%) обнаружено уже после 3 мес применения ТМЗ [70]. В нашем исследовании после 12-месячного приема ТМЗ отмечено снижение уровня вч-СРБ (на 30,7%) против его роста в контрольной группе, а также уменьшение количества лейкоцитов в периферической крови. Очевидно, что это можно рассматривать как одно из проявлений противовоспалительного эффекта ТМЗ у больных со стабильной стенокардией и ХСН, т. е. с заболеваниями, при которых активируются процессы воспаления, а степень иммунной активности сопряжена с тяжестью болезни и прогнозом. Известно, что лейкоциты являются источником лейкотриенов, фактора агрегации тромбоцитов, протеаз, оксидантов. Противовоспалительная способность ТМЗ важна в предотвращении нестабильности атероматозных бляшек [66].

В нашем исследовании 12-месячный прием ТМЗ в составе стандартной терапии улучшил клиническое состоя-

ние больных, сократив (на 45,2%; $p=0,001$) число госпитализаций вследствие обострения сердечно-сосудистого заболевания (стенокардии или ХСН). В исследовании Di Napolì и соавт. [71] через 48 мес приема ТМЗ (против плацебо) частота госпитализаций сократилась на 47% ($p=0,002$), а в мета-анализе L. Zhang и соавт. – на 57% ($p=0,003$) [46]. Согласно мета-анализу D. Gao и соавт. [43], на фоне терапии ТМЗ (относительно группы плацебо) снижение риска развития ССО в сочетании с госпитализацией составляло 58% ($p<0,00001$).

Переносимость ТМЗ в составе стандартной терапии больными с ХСН и стабильной стенокардией в нашем исследовании была хорошей, что согласуется с данными других исследований [72, 73]. Результаты недавно опубликованного РКИ АТРСИ с включением 6007 пациентов и наблюдением в течение 47,5 мес показали хорошую переносимость ТМЗ по сравнению с плацебо и отсутствие различий по частоте развития неврологических симптомов (7,7% против 7,0%), включая синдром паркинсонизма (0,3% против 0,2%), болезнь Паркинсона (0,3% против 0,2%) и паркинсонизм, индуцированный лекарственным препаратом (<0,1% против 0) [74]. Это доказывает отсутствие связи между приемом ТМЗ и риском развития неврологических симптомов. Не выявлено также статистически значимых различий между группами по частоте развития тромбоцитопении, агранулоцитоза, печеночных нарушений, что подтверждает хорошую переносимость ТМЗ в период непрерывного длительного приема.

Заключение

Триметазидин продемонстрировал свою эффективность при лечении больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза. Определена способность триметазидина поддерживать эффективный энергетический метаболизм кардиомиоцитов, улучшать функцию эндотелия и снижать выраженность воспаления. Экспериментальные исследования продемонстрировали протективные эффекты триметазидина, например, антифибротический эффект. В выполненном нами исследовании добавление триметазидина к стандартной терапии у больных с хронической сердечной недостаточностью и стенокардией сопровождалось достоверным улучшением электрофизиологических свойств и структурно-функциональных параметров сердца, уменьшением концентрации атерогенных липидов, маркера воспаления лейкоцитов и высокочувствительного С-реактивного белка, сокращением количества приступов стенокардии и улучшением клинического состояния больных. Таким образом, терапия триметазидином может рассматриваться как одна из эффективных стратегий лечения больных с хронической сердечной недостаточностью и стенокардией в условиях практического здравоохранения.

Статья поддерживается компанией Сервье.

Участники проекта «Перспектива»:

Архангельск (Гулина М. С., Ермолович А. П., Кошелева И. П., Маякова А. Ф., Молокова Е. С.); **Белгород** (Алейникова Л. П., Гусейнова Е. А., Жданова Н. Н., Капшук Г. В., Фомина Т. В., Хмара А. С., Шешина В. Г., Шмакова Н. Н.); **Брянск** (Богдашова В. Н., Голотина Е. А., Федоренко О. А.); **Владивосток** (Гич О. В., Ереткова Т. М., Швецова И. И.); **Волгоград** (Барсегян А. А., Кириченко Е. А., Кочнева Л. И., Пащикова Е. В.); **Воронеж** (Анисимова Н. Ю., Васютина Л. Н., Крысанова Н. Н., Кудинова Л. Е., Лазарева Е. И., Михеева Е. С., Свиридова Л. А., Соколова Р. А., Худякова Т. С.); **Екатеринбург** (Брылина Л. А., Подкопьева Е. Н., Поспелова Н. В., Ступакова Т. Ф.); **Иваново** (Зайцева Е. Б., Старцева Э. И.); **Ижевск** (Гумарова Т. Н., Зарецкий В. В., Коровкина С. А.); **Иркутск** (Кошкина Ю. В.); **Казань** (Белова Г. И., Дылевская Е. П., Нурлыев А. Ф.); **Самара** (Беринова М. М., Кошелева О. В., Стрелина Т. И.); **Кемерово** (Федотова Г. В.); **Краснодар** (Архипова Ю. В., Власова О. Б., Диденко Л. А., Иорданиди Е. В., Кучерявая Т. Ю., Самоненко Л. П., Строганов В. В., Шевченко Е. А.); **Курск** (Самбоская А. Г., Хлебодаров Ф. Е.); **Липецк** (Самойленко Т. В.); **Москва** (Абу-Альджадаель М. М., Андреева Т. В., Андриенко Т. П., Берестенникова А. В., Богомолова Е. А., Босякова Н. А., Ветлучина З. В., Вишневская М. С., Возисов А. С., Гвоздева С. В., Гинькова В. В., Дорошкова Н. Г., Завьялова Л. А., Зайцева О. В., Зеленова Т. И., Иващенко Т. Н., Ильинова О. Ю., Казакова И. Ю., Калмыкова К. В., Кондратьева Н. В., Королёва Н. М., Литвинова И. А., Люцкая В. В., Одноралова Н. Д., Орловский О. И., Подгородетская Н. В., Попова Т. А., Сумм Ю. Н., Туровцева Е. П., Уварова Н. Н., Фрелих Н. М., Хартова Н. В., Хребтова О. Г., Цветкова И. Н., Целых Е. А., Черникова И. В., Шахмаганова М. В., Шелегедо Е. Ю., Шелковая Н. А., Шестакова Г. Н., Яковлева Т. В.); **Московская область** (Борунова В. А., Иваненкова Н. Ю., Кондратьева Н. А., Сусликов А. В.); **Набережные Челны** (Морозов А. В.); **Нижний Новгород** (Давыдова Н. А., Зеленова Т. Г., Королёва В. В., Мингалева С. В., Смирнова Л. Е.); **Новокузнецк** (Кирилова Е. В., Коблякова И. И., Кондрацкая О. В.); **Новосибирск** (Кузнецова Е. А., Шербакова М. Г.); **Омск** (Аникина Т. В., Васильева Е. В., Махортова И. В., Никитенко С. А., Сдобнова О. С., Титова Н. Л.); **Оренбург** (Субботина Р. И., Черникова Л. С., Ясакова Е. В.); **Пенза** (Старшинова А. Ю.); **Пятигорск** (Геворкян А. Б., Гилева И. Н., Едигарова О. Г., Некрасова И. В., Тимошенко О. В.); **Ростов-на-Дону** (Волкова Е. М., Гайбарян С. Х., Карноушенко Т. М., Корякина Т. Л., Курганская Н. И., Передернин С. А.); **Рязань** (Сидорчук Л. А.); **Санкт-Петербург** (Андреева Д. В.,

Боковин Н. А., Головина Т. С., Каипова Н. А., Калинина Л. В., Козупеев Ю. А., Коростовцева Г. Л., Кривошеева Н. Н., Кузнецова В. В., Нелюбина Е. С., Павлова Ю. В., Панчиных И. Н., Панюшина О. В., Пепельшева Т. А., Потапова И. В., Рыбинская В. С., Савин М. А., Слухаенко С. А., Слюсар Н. М., Софин А. Б., Ступникова Н. К., Шабанова И. М., Шамгунова С. Л., Юшкова Л. В.); **Ставрополь** (Радченко Е. Г., Семенова Е. Г., Трубицина Ю. И., Трусилкина В. Н., Чернышова Н. В.); **Тверь** (Царёва Т. В.); **Томск** (Харитонова О. А.); **Тула** (Но-

викова О. А., Серёгин Д. В., Шестова И. И.); **Тюмень** (Гончарова М. Ф., Латышев Д. А., Непочатых Л. И.); **Хабаровск** (Грицань Т. С., Королева Р. Л., Кулакова О. Г., Смоктунова Н. Г.); **Уфа** (Бикташева А. З., Бикчетаева А. З., Дмитриева В. В., Зайнуллин М. Г., Ибрагимов Р. И., Магадиева Г. М., Мухамадиярова Н. М., Пилюшина Р. Р.); **Ярославль** (Баранова М. В., Каляганова И. Ю., Сейранян Т. В., Смирнова Е. Ю.).

Статья поступила 10.08.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ziaiean B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nature Reviews. Cardiology*. 2016;13(6):368–78. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.25
2. Maddox TM, Januzzi JL, Allen LA, Breathett K, Butler J, Davis LL et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77(6):772–810. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.022
3. Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL. Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Review. *JAMA*. 2020;324(5):488. DOI: 10.1001/jama.2020.10262
4. Hariharan N, Sussman MA. Cardiac aging – Getting to the stem of the problem. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2015;83:32–6. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2015.04.008
5. Lazzeroni D, Rimoldi O, Camici PG. From Left Ventricular Hypertrophy to Dysfunction and Failure. *Circulation Journal*. 2016;80(3):555–64. DOI: 10.1253/circj.CJ-16-0062
6. Doehner W, Frenneaux M, Anker SD. Metabolic Impairment in Heart Failure: the myocardial and systemic perspective. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(13):1388–400. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.04.083
7. Fukushima A, Milner K, Gupta A, Lopaschuk G. Myocardial Energy Substrate Metabolism in Heart Failure : from Pathways to Therapeutic Targets. *Current Pharmaceutical Design*. 2015;21(25):3654–64. DOI: 10.2174/1381612821666150710150445
8. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
9. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2020;41(3):407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
10. Tereshchenko S.N., Galyavich A.S., Uskach T.M., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):311–74. [Russian: Терещенко С.Н., Галавич А.С., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Бергамбекова Ю.Л. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):311–74]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
11. Barbarash O.L., Karpov Yu.A., Kashtalap V.V., Boshchenko A.A., Ruda M.Ya., Akchurin R.S. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):201–50. [Russian: Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Кашталап В.В., Бощенко А.А., Руда М.Я., Акчурин Р.С. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):201–50]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4076
12. McCarthy CP, Mullins KV, Kerins DM. The role of trimetazidine in cardiovascular disease: beyond an anti-anginal agent. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2016;2(4):266–72. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvv051
13. Shu H, Peng Y, Hang W, Zhou N, Wang DW. Trimetazidine in Heart Failure. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;11:569132. DOI: 10.3389/fphar.2020.569132
14. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD. 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. *Circulation Research*. 2000;86(5):580–8. DOI: 10.1161/01.RES.86.5.S80
15. Zhong Y, Zhong P, He S, Zhang Y, Tang L, Ling Y et al. Trimetazidine Protects Cardiomyocytes Against Hypoxia/Reoxygenation Injury by Promoting AMP-activated Protein Kinase-dependent Autophagic Flux. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2017;69(6):389–97. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000487
16. Bubnova M.G., Aronov D.M., Oganov R.G., Rudomanov O.G. New potential of Trimetazidine MB for coronary heart disease treatment in the real-world clinical practice: results of the Russian multi-centre randomised study PERSPECTIVE (Part II). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10(6):70–80. [Russian: Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Оганов Р.Г., Рудоманов О.Г. Новые возможности Триметазидина МВ в лечении ишемической болезни сердца в условиях реальной клинической практики. Результаты Российского много-центрального рандомизированного исследования «ПЕРСПЕКТИВА» (часть II). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(6):70–80]. DOI: 10.15829/1728-8800-2011-6-70-80
17. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation*. 1977;55(4):613–8. DOI: 10.1161/01.CIR.55.4.613
18. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
19. Fillmore N, Mori J, Lopaschuk GD. Mitochondrial fatty acid oxidation alterations in heart failure, ischaemic heart disease and diabetic cardiomyopathy: Fatty acid oxidation in heart disease. *British Journal of Pharmacology*. 2014;171(8):2080–90. DOI: 10.1111/bph.12475
20. Adamo L, Nassif ME, Novak E, LaRue SJ, Mann DL. Prevalence of lactic acidemia in patients with advanced heart failure and depressed cardiac output: Lactic acidemia in advanced heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(8):1027–33. DOI: 10.1002/ehf.628
21. Grodin JL, Tang WHW. I will take my heart failure ‘lactate-free’ please. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(6):1019–20. DOI: 10.1002/ehf.1190
22. Biegus J, Zymliński R, Sokolski M, Gajewski P, Banasiak W, Ponikowski P. Clinical, respiratory, haemodynamic, and metabolic determinants of lactate in heart failure. *Kardiologia Polska*. 2019;77(1):47–52. DOI: 10.5603/KP.a2018.0240

23. Zymliński R, Biegus J, Sokolski M, Siwołowski P, Nawrocka-Millard S, Todd J et al. Increased blood lactate is prevalent and identifies poor prognosis in patients with acute heart failure without overt peripheral hypoperfusion. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(6):1011–8. DOI: 10.1002/ehf.1156
24. Malyala S, Zhang Y, Strubbe JO, Bazil JN. Calcium phosphate precipitation inhibits mitochondrial energy metabolism. *PLOS Computational Biology*. 2019;15(1):e1006719. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1006719
25. Mohsin AA, Thompson J, Hu Y, Hollander J, Lesnefsky EJ, Chen Q. Endoplasmic reticulum stress-induced complex I defect: Central role of calcium overload. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2020;683:108299. DOI: 10.1016/j.abb.2020.108299
26. Lommi J, Kupari M, Yki-Järvinen H. Free Fatty Acid Kinetics and Oxidation in Congestive Heart Failure. *The American Journal of Cardiology*. 1998;81(1):45–50. DOI: 10.1016/S0002-9149(97)00804-7
27. Rosano GM, Department of Medical Sciences, IRCCS San Raffaele Pisana, Rome, Italy, Vitale C, Department of Medical Sciences, IRCCS San Raffaele Pisana, Rome, Italy. Metabolic Modulation of Cardiac Metabolism in Heart Failure. *Cardiac Failure Review*. 2018;4(2):99–103. DOI: 10.15420/cfr.2018.18.2
28. Swietach P, Youm J-B, Saegusa N, Leem C-H, Spitzer KW, Vaughan-Jones RD. Coupled Ca²⁺/H⁺ transport by cytoplasmic buffers regulates local Ca²⁺ and H⁺ ion signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013;110(22):E2064–73. DOI: 10.1073/pnas.1222433110
29. Fragasso G. Effects of metabolic modulation by trimetazidine on left ventricular function and phosphocreatine/adenosine triphosphate ratio in patients with heart failure. *European Heart Journal*. 2005;27(8):942–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi816
30. Belardinelli R, Solenghi M, Volpe L, Purcaro A. Trimetazidine improves endothelial dysfunction in chronic heart failure: an antioxidant effect. *European Heart Journal*. 2007;28(9):1102–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm071
31. Wu S, Chang G, Gao L, Jiang D, Wang L, Li G et al. Trimetazidine protects against myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting excessive autophagy. *Journal of Molecular Medicine*. 2018;96(8):791–806. DOI: 10.1007/s00109-018-1664-3
32. Zheng W. The cystathionine γ -lyase/hydrogen sulfide pathway mediates the trimetazidine-induced protection of H9c2 cells against hypoxia/reoxygenation-induced apoptosis and oxidative stress. *The Anatolian Journal of Cardiology*. 2019;22(3):102–11. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2019.83648
33. Argaud L, Gomez L, Gateau-Roesch O, Couture-Lepetit E, Loufouat J, Robert D et al. Trimetazidine inhibits mitochondrial permeability transition pore opening and prevents lethal ischemia–reperfusion injury. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2005;39(6):893–9. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2005.09.012
34. Saotome M, Katoh H, Satoh H, Hayashi H, Hajnoczky G. 'Mitochondrial remodeling' in coronary heart disease. *Research Reports in Clinical Cardiology*. 2014;5:111–22. DOI: 10.2147/RRCC.S43364
35. Ma N, Bai J, Zhang W, Luo H, Zhang X, Liu D et al. Trimetazidine protects against cardiac ischemia/reperfusion injury via effects on cardiac miRNA-21 expression, Akt and the Bcl-2/Bax pathway. *Molecular Medicine Reports*. 2016;14(5):4216–22. DOI: 10.3892/mmr.2016.5773
36. Liu F, Yin L, Zhang L, Liu W, Liu J, Wang Y et al. Trimetazidine improves right ventricular function by increasing miR-21 expression. *International Journal of Molecular Medicine*. 2012;30(4):849–55. DOI: 10.3892/ijmm.2012.1078
37. Yang Q, Yang K, Li A-Y. Trimetazidine protects against hypoxia-reperfusion-induced cardiomyocyte apoptosis by increasing microRNA-21 expression. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2015;8(4):3735–41. PMID: 26097555
38. Dong Y, Chen H, Gao J, Liu Y, Li J, Wang J. Molecular machinery and interplay of apoptosis and autophagy in coronary heart disease. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2019;136:27–41. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2019.09.001
39. Mialet-Perez J, Vindis C. Autophagy in health and disease: focus on the cardiovascular system. *Essays in Biochemistry*. 2017;61(6):721–32. DOI: 10.1042/EBC20170022
40. Zhang L, Ding W, Wang Z, Tang M, Wang F, Li Y et al. Erratum to: Early administration of trimetazidine attenuates diabetic cardiomyopathy in rats by alleviating fibrosis, reducing apoptosis and enhancing autophagy. *Journal of Translational Medicine*. 2016;14(1):309. DOI: 10.1186/s12967-016-1068-5
41. Fragasso G, Salerno A, Lattuada G, Cuko A, Calori G, Scollo A et al. Effect of partial inhibition of fatty acid oxidation by trimetazidine on whole body energy metabolism in patients with chronic heart failure. *Heart*. 2011;97(18):1495–500. DOI: 10.1136/hrt.2011.226332
42. Grajek S, Michalak M. The effect of trimetazidine added to pharmacological treatment on all-cause mortality in patients with systolic heart failure. *Cardiology*. 2015;131(1):22–9. DOI: 10.1159/000375288
43. Gao D, Ning N, Niu X, Hao G, Meng Z. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. *Heart*. 2011;97(4):278–86. DOI: 10.1136/hrt.2010.208751
44. Gunes Y, Tuncer M, Guntekin U, Akdag S, Gumrukcuoglu HA. The Effects of Trimetazidine on P-Wave Duration and Dispersion in Heart Failure Patients. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2009;32(2):239–44. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2008.02208.x
45. Fragasso G, Pallosi A, Puccetti P, Silipigni C, Rossodivita A, Pala M et al. A Randomized Clinical Trial of Trimetazidine, a Partial Free Fatty Acid Oxidation Inhibitor, in Patients With Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(5):992–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.03.060
46. Zhang L, Lu Y, Jiang H, Zhang L, Sun A, Zou Y et al. Additional Use of Trimetazidine in Patients With Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(10):913–22. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.11.027
47. González A, Schelbert EB, Díez J, Butler J. Myocardial Interstitial Fibrosis in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(15):1696–706. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.021
48. Disertori M, Masè M, Ravelli F. Myocardial fibrosis predicts ventricular tachyarrhythmias. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2017;27(5):363–72. DOI: 10.1016/j.tcm.2017.01.011
49. Kong P, Christia P, Frangogiannis NG. The pathogenesis of cardiac fibrosis. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2014;71(4):549–74. DOI: 10.1007/s00018-013-1349-6
50. Zhang J, He X, Bai X, Sun Y, Jiang P, Wang X et al. Protective effect of trimetazidine in radiation-induced cardiac fibrosis in mice. *Journal of Radiation Research*. 2020;61(5):657–65. DOI: 10.1093/jrr/rraa043
51. Liu X, Gai Y, Liu F, Gao W, Zhang Y, Xu M et al. Trimetazidine inhibits pressure overload-induced cardiac fibrosis through NADPH oxidase–ROS–CTGF pathway. *Cardiovascular Research*. 2010;88(1):150–8. DOI: 10.1093/cvr/cvq181
52. Zhao Y, Li S, Quan E, Zhang H, Wu Y, Luo Y et al. Trimetazidine inhibits cardiac fibrosis by reducing reactive oxygen species and downregulating connective tissue growth factor in streptozotocin-induced diabetic rats. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2019;18(2):1477–85. DOI: 10.3892/etm.2019.7705
53. Aronov D.M., Tartakovsky L.B., Novikova N.K., Pisareva N.A., Smolensky V.S., Zhidko N.I. Significance of Trimetazidine for out of Hospital Physical Rehabilitation after Myocardial Infarction. *Kardiologia*. 2002;42(11):14–20. [Russian: Аронов Д.М., Тартаковский Л.Б., Новикова Н.К., Писарева Н.А., Смоленский А.В., Жидко Н.И. Значение триметазидина в реабилитации больных после инфаркта миокарда. *Кардиология*. 2002;42(11):14–20]
54. Cera M, Salerno A, Fragasso G, Montanaro C, Gardini C, Marinossi G et al. Beneficial Electrophysiological Effects of Trimetazidine in Patients With Postischemic Chronic Heart Failure. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2010;15(1):24–30. DOI: 10.1177/1074248409356431
55. Gunes Y, Guntekin U, Tuncer M, Sahin M. The effects of trimetazidine on heart rate variability in patients with heart failure. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2009;93(2):154–8. DOI: 10.1590/S0066-782X2009000800014
56. Zemljic G, Bunc M, Vrtovec B. Trimetazidine Shortens QTc Interval in Patients With Ischemic Heart Failure. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2010;15(1):31–6. DOI: 10.1177/1074248409354601

57. Glezer M.G., Vasilyev S.V. Anti-anginal and anti-ischemic effectiveness of trimetazidine MB in patients with unstable angina. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2009;8(1):42–6. [Russian: Глезер М.Г., Васильев С.В. Антиангинальная и противоишемическая эффективность триметазидина с модифицированным высвобождением у пациентов с нестабильной стенокардией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009;8(1):42–6]
58. Sisakian H, Torgomyan A, Barkhudaryan A. The effect of trimetazidine on left ventricular systolic function and physical tolerance in patients with ischaemic cardiomyopathy. *Acta Cardiologica*. 2007;62(5):493–9. DOI: 10.2143/AC.62.5.2023413
59. El-Kady T, El-Sabban K, Gabaly M, Sabry A, Abdel-Hady S. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and the contractile response of chronically dysfunctional myocardium in ischemic cardiomyopathy: a 24-month study. *American Journal of Cardiovascular Drugs: Drugs, Devices, and Other Interventions*. 2005;5(4):271–8. DOI: 10.2165/00129784-200505040-00006
60. Ciapponi A, Pizarro R, Harrison J. Trimetazidine for stable angina. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005;19(4):CD003614. DOI: 10.1002/14651858.CD003614.pub2
61. 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*. 2005;91(2):161–5. DOI: 10.1136/hrt.2003.031310
62. Di Napoli P, Di Giovanni P, Gaeta MA, D'Apolito G, Barsotti A. Beneficial effects of trimetazidine treatment on exercise tolerance and B-type natriuretic peptide and troponin T plasma levels in patients with stable ischemic cardiomyopathy. *American Heart Journal*. 2007;154(3):602.e1–602.e5. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.06.033
63. Song M, Chen F, Li Y, Zhang L, Wang F, Qin R et al. Trimetazidine restores the positive adaptation to exercise training by mitigating statin-induced skeletal muscle injury. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2018;9(1):106–18. DOI: 10.1002/jcsm.12250
64. Yang J, Zhang L, Liu C, Zhang J, Yu S, Yu J et al. Trimetazidine attenuates high-altitude fatigue and cardiorespiratory fitness impairment: A randomized double-blinded placebo-controlled clinical trial. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019;116:109003. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109003
65. Amini N, Sarkaki A, Dianat M, Mard SA, Ahangarpour A, Badavi M. Protective effects of naringin and trimetazidine on remote effect of acute renal injury on oxidative stress and myocardial injury through Nrf-2 regulation. *Pharmacological Reports*. 2019;71(6):1059–66. DOI: 10.1016/j.pharep.2019.06.007
66. Zhou X, Li C, Xu W, Chen J. Trimetazidine Protects against Smoking-Induced Left Ventricular Remodeling via Attenuating Oxidative Stress, Apoptosis, and Inflammation. *PLoS ONE*. 2012;7(7):e40424. DOI: 10.1371/journal.pone.0040424
67. Shao L, Ma A, Figtree G, Zhang P. Combination Therapy With Coenzyme Q₁₀ and Trimetazidine in Patients With Acute Viral Myocarditis. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2016;68(2):150–4. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000396
68. Williams FM, Tanda K, Kus M, Williams TJ. Trimetazidine Inhibits Neutrophil Accumulation After Myocardial Ischaemia and Reperfusion in Rabbits. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1993;22(6):828–33. DOI: 10.1097/00005344-199312000-00008
69. Zhou X, Chen J. Is treatment with trimetazidine beneficial in patients with chronic heart failure? *PloS One*. 2014;9(5):e94660. DOI: 10.1371/journal.pone.0094660
70. Belardinelli R, Cianci G, Gigli M, Mazzanti M, Lacalaprice F. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and left ventricular systolic function in type 2 diabetic patients with ischemic cardiomyopathy. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2008;51(6):611–5. DOI: 10.1097/FJC.0b013e31817bdd66
71. Di Napoli P, Di Giovanni P, Gaeta MA, Taccardi AA, Barsotti A. Trimetazidine and Reduction in Mortality and Hospitalization in Patients With Ischemic Dilated Cardiomyopathy: A Post Hoc Analysis of the Villa Pini D'Abruzzo Trimetazidine Trial. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2007;50(5):S85–9. DOI: 10.1097/FJC.0b013e31814fa9cb
72. Meiszterics Z, Kónyi A, Hild G, Sárszegi Z, Gaszner B. Effectiveness and safety of anti-ischemic trimetazidine in patients with stable angina pectoris and Type 2 diabetes. *Journal of Comparative Effectiveness Research*. 2017;6(8):649–57. DOI: 10.2217/ce-2017-0011
73. Chrusciel P, Rysz J, Banach M. Defining the Role of Trimetazidine in the Treatment of Cardiovascular Disorders: Some Insights on Its Role in Heart Failure and Peripheral Artery Disease. *Drugs*. 2014;74(9):971–80. DOI: 10.1007/s40265-014-0233-5
74. Ferrari R, Ford I, Fox K, Challeton JP, Correges A, Tendra M et al. Efficacy and safety of trimetazidine after percutaneous coronary intervention (ATPCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2020;396(10254):830–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31790-6