Bubnova M. G., Aronov D. M.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Efficacy of trimetazidine – an inhibitor of free fatty acids oxidation in the treatment of patients with stable angina pectoris and heart failure

Aim	To evaluate efficacy of modified-release trimetazidine (TMZ) included into the standard therapy for patients with stable angina and chronic heart failure (CHF) as a part of a subgroup analysis in the PERSPECTIVE study.
Material and methods	The study included 806 patients: group 1 (n=691), patients receiving a standard therapy and modified-release TMZ (TMZ group); and group 2 (n=115), patients receiving a standard therapy (control group). Total duration of the study was 12 months.
Results	In the TMZ group, the weekly number of angina attacks decreased by 41.9% (p<0.0001) in 2 months and by 69.6% (from baseline, p<0.0001) in 12 months, and the frequency of nitroglycerine dosing decreased by 40.8% (p<0.0001) and 67.7% (p<0.0001), respectively. In the control group, the respective values did not change. In the TMZ group compared to the control group, the QT interval was shorter (7.9%; p<0.05), the left ventricular (LV) end-systolic dimension was reduced (13.4%; p<0.01), interventricular septal thickness and LV posterior wall thickness were decreased (9.5%; p<0.01 and 12.2%; p<0.01, respectively), and the ejection fraction was increased (11.4; p<0.05). Following the TMZ treatment, the leukocyte count in peripheral blood was decreased (5.3%; p<0.01) and the serum concentration of high-sensitivity C-reactive protein was decreased (30.7%; p<0.01) vs. increases of these indexes in the control group (17.9%; p<0.05 and 17.8%; p<0.05, respectively). The proportion of patients hospitalized for exacerbation of CHF or angina for 12 months was 8.6% in the TMZ group and 15.7% in the control group (p=0,001).
Conclusion	In patients with stable angina and CHF, inclusion of modified-release TMZ into the standard therapy decreases the number of angina attacks, reduces the activity of inflammatory factors, and improves the course of disease.

Keywords	Ischemic heart disease; angina; chronic heart failure; trimetazidine
For citation	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. Kardiologiia. 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. Кардиология. 2021;61(11):65–76].

Corresponding author Bubnova M. G. E-mail: mbubnova@gnicpm.ru

The 2–3% overall incidence of heart failure (HF) increases with age to 3–4% in patients of 45 years and older and up to 10% in patients over the age of 70 years [1–3]. Coronary artery disease (CAD) is a major cause of HF.

Myocardial hypertrophy, necrosis, apoptosis, autophagy, fibrosis associated with hemodynamic, neurohumoral, and inflammatory processes in cardiomyocytes, endothelium, vascular smooth muscle cells, interstitial cells, and matrix are essential pathogenetic factors in the development of HF [4, 5]. Such negative structural changes in the heart result in myocardial metabolic dysfunction and systemic metabolic dysregulation [6]. According to current perceptions, optimization of metabolic substrates in cardiomyocytes can help improve cardiac function to reduce the progression of HF [7].

In the European and Russian guidelines, a selective inhibitor of fatty acid (FA) beta-oxidation trimetazidine is recommended for the administration in the complex treatment of patients with chronic heart failure (CHF) and chronic coronary syndrome (CAD) with attacks of angina [8–11]. Clinical trials show that trimetazidine reduces symptoms of angina and CHF to improve the quality of life of patients, especially when administered over several years [12, 13].

The results of pivotal trials showed the cardioprotective effect of trimetazidine by modulating metabolism and reducing the potency of apoptosis and autophagy, as well

as inhibiting fibrosis and aseptic inflammation in the myocardium [14, 15].

Objective

To evaluate the efficacy of the selective inhibitor of FA beta-oxidation trimetazidine modified-release in the standard treatment of patients with stable angina and CHF in the outpatient primary care setting. To evaluate the efficacy of the selective inhibitor of FA beta-oxidation trimetazidine modified-release in the standard treatment of patients with stable angina and CHF in the outpatient primary care setting.

Material and Methods

The PERSPECTIVE (Perspectives of anti-anginal therapy in Russia. Preductal® MR in the complex secondary prevention in patients with CHD and comorbidities) trial studied the efficacy of the FA beta-oxidation inhibitor trimetazidine modified-release in patients with stable angina [16]. The open-label, multicenter, randomized, controlled, parallel design involved involved patients enrolled from 40 Russian sites. The study was carried out following the Good Clinical Practice and the Declaration of Helsinki. The protocol was approved by the local ethics committee.

The study included male and female patients of the age from 30 to 65 years who had one or more of the following: CHD; history of myocardial infarction or relevant coronographic findings; having undergone coronary artery bypass surgery and/or percutaneous coronary intervention; positive stress test results typical of myocardial ischemia; stable angina functional class (FC) II–III according to the classification of the Canadian Cardiovascular Society (CCS). At the same time, patients could have comorbidities: CHF FC >I according to the New York Heart Association (NYHA), subcompensation diabetes mellitus type 2, chronic obstructive pulmonary disease. All patients signed informed consent to be included in the study.

Patients with the following conditions were excluded: angina FC IV; less than a three-month history of unstable angina; myocardial infarction; heart and vessel surgery; transient ischemic attack or stroke; CHF FC (NYHA) IV; severe diabetes mellitus type 2; persistent increase in systolic blood pressure (SBP) >180 mmHg or diastolic blood pressure (DBP) >110 mmHg, including during antihypertensive therapy; hypersensitivity to trimetazidine or the administration of trimetazidine within a month prior to the inclusion; and pregnant or lactating women.

In the PERSPECTIVE study, an additional analysis was performed to evaluate the clinical efficacy of trimetazidine modified-release in the groups of patients with stable angina and concomitant CHF. The total study population was divided into two groups:

- Group 1 (treatment group) included 691 patients with stable angina and CHF, who received trimetazidine modified-release additionally to the standard therapy (trimetazidine group);
- Group 2 (control group) included 115 patients with stable angina and CHF who received the standard therapy.

During the study, patients were allowed to take other anti-ischemic drugs or other cardiovascular treatments other than trimetazidine, as well as treatments for their comorbidities.

The planned examination included taking history, calculating body mass index (BMI), measuring office blood pressure (BP) and heart rate (HR), as well as recording a conventional electrocardiogram (ECG) and echocardiography. Structural left ventricular (LV) changes were evaluated in the B- and M-modes, and the left atrial dimension, LV end-systolic dimension (LVESD) and end-diastolic dimension (LVEDD), interventricular septal thickness (IVST) and LV posterior wall thickness (LVPWT), LV ejection fraction (LVEF; Simpson) were determined. LV mass was calculated using the following formula. 10.4 [(LVEDD + IVST + LVPWT) 3 – LVEDD3] – 13.6 [17]. LV mass index (LVMI) was calculated as the ratio of LV mass to body surface area using the Dubois formula.

The laboratory tests included total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL–C) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL–C) calculated using the Friedewald formula; total blood count and biochemical blood tests (alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), glucose and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP).

The efficacy and tolerability of treatment were assessed by physicians and patients as «excellent», «good», «satisfactory» and «bad». Patients kept a diary of angina attacks and nitroglycerin doses. The study assessed cardiovascular events: cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and/or stroke, need for revascularization, hospitalization due to exacerbation of angina or CHF.

Patients of both groups visited physicians in 2, 6, and 12 months. The mean treatment and follow-up period was 12 months.

The data obtained were processed using the SAS suite (Statistical Analysis Systems, USA). The results were expressed as the means (M) and standard deviation (σ). Both standard methods of descriptive statistics (calculation of means, standard deviations, quintiles and rank statistics, etc.) and the criteria of significance (chi-square,

ISSN 0022-9040. Kardiologiia. 2021;61(11). DOI: 10.18087/cardio.2021.11.n1801

Table 1. Characteristics of the examined patients with stable angina and CHF*

Parameter	Group	
	Trimetazidine (n=691)	Control group (n=115)
Age, years (M±σ)	56.9±0.3	57.1±0.5
Male, n (%)	416 (60.2)	71 (61.7)
Arterial hypertension, n (%)	567 (82.1)	97 (84.3)
History of myocardial infarction, n (%)	691 (100)	115 (100)
CHF FC (NYHA), n (%): • II • III	 563 (81,5) 128 (18,5)	 72 (83,5) 19 (16,5)
Number of angina attacks per week (M±σ)	7.9±0.3	7.2±0.5
Nitroglycerin doses per week (M±σ)	7.8±0.3	7.5±0.7
BMI, kg/m^2 (M±σ)	29.1±0.2	29.3±0.4
SBP, mm Hg (M±σ)	135.5±0.6	138.3±1.5
DBP, mm Hg (M±σ)	87.9±1.3	88.6±0.8
HR, bpm (M±σ)	73.5±0.4	73.4±0.9
LVEF, % (M±σ)	45.2±1.5	44.3±1.1

* intergroup differences of all indicators are statistically insignificant. CHF – chronic heart failure; FC – functional class; BMI – body mass index; DBP – diastolic blood pressure; SBP – systolic blood pressure; LVFV – left ventricular ejection fraction; CHF – chronic heart failure; HR – heart rate.

Student's t-test, Fischer's exact test) were used. The differences were considered statistically significant at p<0.05.

Results

General clinical characteristics of patients

Among patients with stable angina and symptoms of CHF, 50% were male, 39.8% were in the trimetazidine group, while 38.3% of patients in the control group were female. Patients of the two groups did not differ in terms of basic characteristics: age, obesity, BP, and HR (Table 1).

All patients with signs of CHF had a history of myocardial infarction. Most patients had arterial hypertension. Despite the relevant treatment, mean levels of SBP and DBP exceeded the optimal values (120–130/70–79 mmHg) recommended for patients at very high risk of developing cardiovascular events [18]. Patients with stable angina of both groups took antiplatelet drugs, renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibitors, beta-blockers, long-acting nitrates, calcium channel blockers, and diuretics as the standard therapy (there were no significant differences between the groups, Table 2).

Patients had many angina attacks per week at baseline (see Table 1). Despite HR-slowing therapy with beta-blockers and digoxin, Mean HR was higher than the target levels recommended for stable angina in the majority of patients.

Table 2. Treatment of patients with stable angina and CHF

Indicator, n (%)	Group	
	Trimetazidine (n=691)	Control group (n=115)
Beta-blockers	590 (85.4)	94 (81.7)
RAAS inhibitors	622 (90)	115 (100)
Acetylsalicylic acid	549 (79.5)	87 (75.7)
Statins	493 (71.3)	83 (72.2)
Long-acting nitrates	519 (75.1)	82 (71.3)
Calcium antagonists	245 (35.5)	35 (30.4)
Diuretics	499 (72.2)	79 (68.7)
Digoxin	20 (2.9)	2 (1.7)

CHF – chronic heart failure; RAAS – renin-angiotensin-aldosterone system.

Anti-anginal effects of trimetazidine

The addition of trimetazidine to the standard therapy in patients with stable angina and CHF resulted in a significant reduction in the number of angina attacks per week in 2 months (by 41.9%; p<0.0001), while the anti-anginal effect increased by month 6 (up to 63.3% of the baseline; p<0.0001) and month 12 (up to 69.6% of the baseline; p<0.0001; Figure 1, A). This favorable effect clearly confirms the importance of the long-term administration of trimetazidine in patients with angina attacks. This effect was accompanied with a decrease in the number of nitroglycerin tablets per week: by 40.8% (p<0.0001) by month 2, by 63.3% (from the baseline; p<0.0001) by month 6 and by 67.7% by month 12 (from the baseline; p<0.0001; Figure 1, B). The number of angina attacks and nitroglycerin tablets taken per week did not change in the control group within the 12 months.

The baseline mean angina FC in the trimetazidine group was 2.33±0.02; this decreased to 1.99±0.03 after 12 months (p<0.0001). Thus, the course of angina improved. Angina FC did not change in the control group (2.34±0.05).

Risk factors, ECG, and echocardiographic parameters

BMI was assessed at all visits, remaining stable in both groups. The BP levels decreased slightly in the two groups by month 12: SBP by 2.4% (p<0.0001) and DBP by 7.7% (p<0.0001) in the trimetazidine group, and SBP by 1.1% (p<0.0001) and DBP by 5.5% (p<0.0001) in the control group; there were no significant differences between the groups.

While HR levels decreased by 5.9% (p<0.0001) in the trimetazidine group, they did not change in the control group by month 12. A significant QT shortening from

0.38±0.01 to 0.35±0.01 sec (7.9%; p<0.05) was detected in the trimetazidine group.

The analyzed echocardiographic parameters did not differ significantly between the groups at baseline. The left atrial dimensions remained stable in both groups of patients with stable angina and CHF by month 12. A significant decrease LV IVST from 1.21±0.02 to 1.14±0.01 cm (p<0.05) and LVPWT from 1.14±0.01 to 1.08±0.01 cm was detected in the trimetazidine group (p<0.01). These indicators did not change in the control group during the follow-up period. LVESD significantly decreased by 9.9% (from 4.23±0.27 to 3.82±0.34 cm; p<0.05) in the trimetazidine group and increased by 3.6% (from 4.26±0.11 to 4.41±0.09 cm; p<0.05) in the control group. LVMI decreased mildly from 136.8±5.7 to 132.4±9.8 g/m^2 (by 3.2%; p<0.01) in the trimetazidine group.

LVEF was equally moderately low in both patient groups (see Table 1), but increased significantly by 4.2% (p<0.05) by month 6 and 9.1% (p<0.05) by month 12 during the use of trimetazidine and the standard therapy, which exceeded the values of this parameter in the control group by 11.4% by month 12 (p<0.05; Figure 2). LVEF did not change in the control group.

Biochemistry

The administration of trimetazidine was associated with a significant decrease in the levels of TC (by 11.3%; p<0.001), TGs (by 9.8%; p<0.05) and LDL–C (by 15.1%; p<0.01) during the 12 month follow-up period (Table 3). Lipid and lipoprotein levels did not change in the control group. The blood glucose and AST levels remained stable in both groups (see Table 3). At the same time, ALT decreased reliably (by 11.6%; p<0.05) during the use of trimetazidine and did not change in the control group by month 12 (see Table 3).

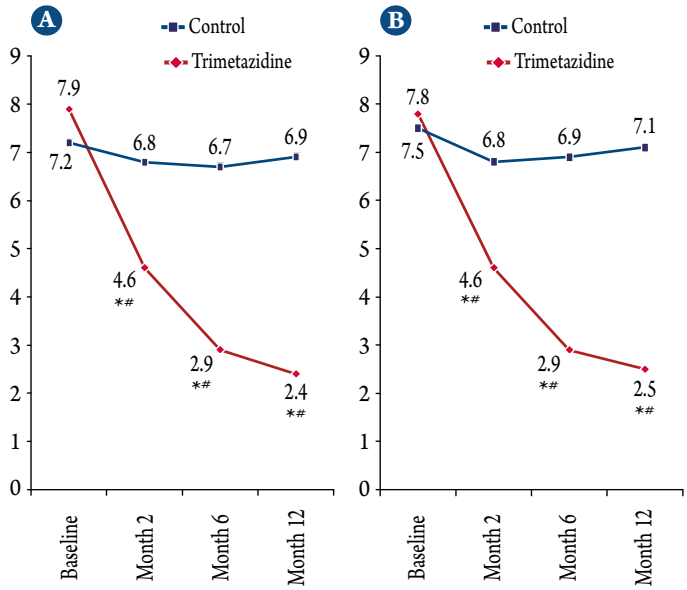
The levels of hemoglobin and the red blood cell count in the peripheral blood remained stable in both groups. At the same time, the white blood cell count in the peripheral blood decreased significantly in the trimetazidine group (by 5.3%, p<0.01) and increased in the control group (by 17.9%, p<0.05). Another marker of inflammation hs-CRP also decreased in the trimetazidine group (by 30.7%; p<0.01) but increased in the control group (by 17.8%; p<0.05; see Table 3). The decrease in the white blood cell count and hs-CRP levels can be considered as an anti-inflammatory effect of trimetazidine.

Clinical status and treatment tolerability

In 12 months, the treatment received in the trimetazidine group was assessed as «excellent» by 42.1% of physicians and 38.7% of patients, «good» by 50.6% and 53.4%, «satisfactory» by 7.3% and 7.9%, and «bad» by 0% and 0.4%, respectively. The treatment received in the control group was assessed as «excellent» by 8.5% of physicians and 11% of patients, «good» by 57.8% and 51.4%, «satisfactory» by 30.5% and 33.2%, and «bad» by 1.2% and 4.4%, respectively.

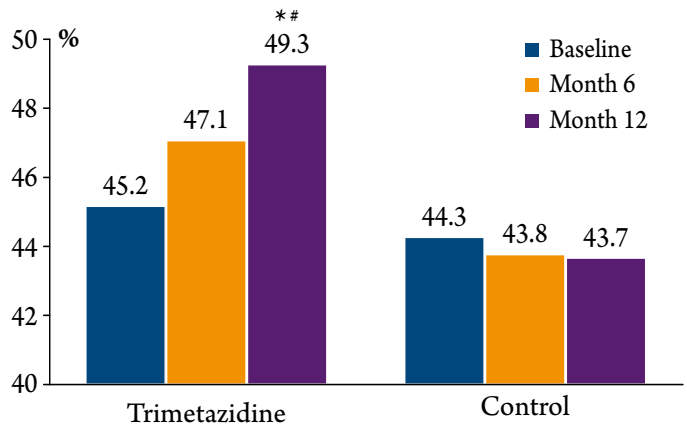
There were no fatalities in either group during the follow-up. At the same time, 8.6% of patients in the trimetazidine group and 15.7% of patients in the control group (p=0.001) were admitted to hospital due to worsening of the state associated with exacerbation of the cardiovascular disease (CHF or angina), i.e., the number of hospitalizations was 1.8 times less

Figure 1. Number of angina attacks (A) and nitroglycerin tablets (B) per week in the trimetazidine and control groups within 12 months



* p<0.001 when compared to the baseline value;
# p<0.001 when compared between the groups.

Figure 2. Changes in LVEF in the trimetazidine and control groups within 12 months



* p<0.05 when compared to the baseline value;
# p<0.05 when compared between the groups.
LVEF – left ventricular ejection fraction.

ISSN 0022-9040. Kardiologiia. 2021;61(11). DOI: 10.18087/cardio.2021.11.n1801

Table 3. Changes in lipid levels, biochemical parameters and peripheral blood indicators in patients with stable angina and CHF

Indicator (M±σ)	Trimetazidine group			Control group		
	baseline	12 months	p	baseline	12 months	p
TC, mmol/L	5.75±0.05	5.10±0.04	< 0.001	5.73±0.11	5.61±0.12	ns
TG, mmol/L	1.93±0.05	1.74±0.06	< 0.05	1.95±0.13	1.87±0.11	ns
LDL-C, mmol/L	3.64±0.08	3.09±0.08	< 0.01	3.63±0.18	3.61±0.17	ns
HDL-C, mmol/L	1.20±0.02	1.21±0.03	ns	1.21±0.06	1.15±0.04	ns
Glucose, mmol/L	5.73±0.06	5.44±0.04	ns	5.29±0.10	5.30±0.12	ns
AST, U/L	29.15±0.72	26.93±0.80	ns	28.14±1.76	28.65±1.07	ns
ALT, U/L	31.27±0.75	27.65±0.62	< 0.05	30.60±1.97	31.35±2.03	ns
hs-CRP, mg/L	4.22±0.05	2.92±0.02	< 0.01	4.20±0.17	5.55±1.16	<0.05
WBCs, 10^9/L	6.41±0.07	6.07±0.07	< 0.01	6.04±0.15	7.12±0.10	<0.05

CHF – chronic heart failure; TC – total cholesterol; TG – triglyceride; LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol; AST – aspartate transaminase; ALT – alanine transaminase; hs-CRP – high sensitivity C-reactive protein; ns – nonsignificant.

in patients receiving trimetazidine in addition to the standard therapy.

Discussion

The blood plasma levels of long-chain FAs, which significantly increase in CHF, freely enter into the cell cytoplasm and mitochondria. Acetyl-CoA formed abundantly under such conditions reduces the activity of pyruvate dehydrogenase and the rate of aerobic oxidation of glucose. As a result, pyruvate (carboxylate anion of pyruvic acid) cannot be actively used by mitochondria for oxidation and will be converted into lactate (lactic acid anion). The accumulation of lactate and H +ions in the cells causes intracellular metabolic acidosis, which changes the permeability of cell membranes with adverse effects on cardiomyocytes, including decreased ability to resist damage [19].

Previous studies in patients with CHF showed an increase in the blood levels of lactic acid at rest and its strict correlation with a more severe course of the disease and a worse prognosis [20–23]. All types of energy depos are rapidly emptied in HF, and changes occur in the creatine kinase system, which is an important energy buffer. The activity of mitochondrial creatine kinase and myofibril creatine kinase down to 20% and 50% of normal activity, respectively. The amount of creatine phosphate decreases by 30% at the early stage of HF and by 70% as HF progresses [7]. This results in a decrease in the production of adenosine triphosphate (ATP) (by 30–40% according to trial findings) and the energy transport inside the cell.

Anaerobic glycolysis, which becomes more important in HF, does not effectively support energy metabolism. In ATP deficiency, the levels of Na+ increase, and Na+/Ca2+ exchanger is activated, which causes an electrolyte imbalance, i.e., cells become overloaded with Ca2+ ions with K+ deficiency. Electrophysiological processes are consequently disrupted, the relaxation phase during diastole is hampered, the contractile function and myocardial inotropic reserve are reduced, which manifests as shortness of breath with physical exertion [24, 25].

Metabolic disorders are associated with myocardial membrane damages, activation of apoptosis, and necrosis of cardiomyocytes, which contribute to the development and progression of HF. Energy consumption and free FAs oxidation rate are inversely correlated with LVEF and directly correlated with the blood levels of growth hormone, adrenaline, and noradrenaline [26].

The positive effects of trimetazidine on energy metabolism in HF are due to several mechanisms:

1) decreased FA metabolism due to traditional inhibition of the key enzyme long-chain 3 ketoacyl-CoA-thiolase that catalyzes the last stage in the FA beta-oxidation cycle [14];
2) inclusion of long-chain FAs in sarcolemma lipids, which increases the synthesis of membrane phospholipids and prevents the entry of FAs in the cardiomyocyte mitochondria [14];
3) increased efficacy of aerobic glucose oxidation due to greater activity of pyruvate dehydrogenase [27];
4) suppression of excessive glycolysis and prevention of intracellular acidosis [27];
5) reduced accumulation of H+ ions and prevention of cell overload with Ca2+ ions [28];
6) possibility to increase the creatine phosphate/ATP ratio [29];
7) suppression of free reactive oxygen species [30].

The above mechanisms of trimetazidine contribute to the protection of cardiomyocytes from death due to necrosis or apoptosis or autophagy-dependent death, i.e., mortality due to processes considered as the basis for the LV remodeling and progressive reduction of contractile function during the development of ischemic cardiomyopathy.

Trimetazidine can also inhibit myocardial apoptosis by:

1) decreasing the production of active oxygen species and expression of the restored NADPH oxidase-2 [31, 32];
2) inhibiting the activity of the non-selective mitochondrial permeability transition pore (mPTP) [33], known as mitochondrial Ca^2+-dependent pore with transient permeability, through which the water-soluble compounds are transported [34];
3) increasing the expression of miRNA (micro-RNA, small noncoding RNAs that play an important role in the regulation of the normal biological function of the myocardium) and inhibiting PTEN (phosphatase and tensin homolog) activity [35], which activates signal transmission via the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway comprising the major regulator of cell survival, leading to a decrease in the ratio of proteins of mitochondrial pathway of Bax/Bcl-2 apoptosis activation and the expression of caspase-3 (activator of receptor and mitochondrial apoptosis at the final stage) [36, 37].

Apoptosis interacts with autophagy, which is a conservative mechanism of protein and organelle degradation through various complexes (Beclin-1, Bcl-2/Bcl-xl, mTOR, TNF-α, p53 pathway, etc.) [38]. Moderate autophagy is known to help cardiomyocytes survive and maintain normal heart function, unlike the pronounced activation of autophagy that intensifies negative factors associated with myocardial damage, resulting in lower cardiac function and even the development of HF [31, 39]. As well as improving cardiac function, Trimetazidine reduces ischemic perfusion damage of the myocardium through the modulation of cardiomyocyte autophagy by decreasing the number of autophagosomes and the expression of proteins associated with autophagy and by influencing the activity of AMPK (5' AMP-activated protein kinase) [15, 31, 40].

Randomized clinical trials (RCTs) confirmed the protective effect of trimetazidine in CHF in terms of its ability to improve clinical symptoms and function of the heart [13, 41, 42]. Gao et al. [43] showed in their meta-analysis (17 RCTs, 955 patients with CHF) that trimetazidine unlike placebo increased LVEF by 7.49% (95% confidence interval (CI) 6.26–8.71; p<0.01) and decreased LV end-systolic volume by 10.37 mL (p<0.01). After excluding the RCTs with trimetazidine therapy of <3 months, the result was even better: LVEF increased by 8.12% (95% CI 6.68–9.55; p<0.01). The elevation of LVEF was most pronounced in patients with CHF FC (NYHA) IV – by 10.87% (95% CI 9.39–12.35; p<0.01). The subgroup analysis showed that LVEF increased by 7.37% after taking trimetazidine in ischemic CHF (95% CI 6.05–8.70; p<0.01).

However, LVEF rarely improves significantly within a short period (≤6 months). According to the RCT findings, heart function improves more significantly with long-term administration of trimetazidine [13, 44]. Fragasso et al. [45] demonstrated in their RCT that treatment with trimetazidine in CHF patients with LVEF <45% for 13 months was associated with a marked increase in LVEF (up to 43±10%) versus placebo (34±7%). The meta-analysis by Zhang et al. [46] (16 RCTs and 884 patients with CHF) confirmed the capability of trimetazidine to increase LVEF (by 6.46%; p<0.0001), as well as reducing LVESD (by 6.67 mm; p<0.0001) and LVEDD (by 6.05 mm; p<0.0001). These data are consistent with our findings.

Myocardial fibrosis is an important factor of pathological changes in CHF, including the reduction of myocardial contractile function, the development of arrhythmia attributable to the effects of secreted paracrine factors on the sino-atrial node, and the intensification of hypoxic symptoms of HF due to reduced oxygen delivery [47–49]. Experimental data confirm that the administration of trimetazidine can lead to a decrease in myocardial hypertrophy induced by adrenaline, the expression of connective tissue growth factor (CTGF), the accumulation of collagen I and III in myocardial tissues, as well as decreased production of active oxygen species capable of stimulating the growth of smooth muscle cells and collagen deposition [50–52]. The RCTs showed the ability of trimetazidine to reduce the risk of arrhythmia in patients with a history of myocardial infarction [53] and having CHF [44, 54].

Trimetazidine used additionally to the best-possible therapy may reduce the likelihood of arrhythmia by increasing heart rate variability and reducing the QT interval [55–57]. Zemljic et al. [56] showed that QTc decreased (by 8.8%; p=0.0002) in patients with ischemic CHF and LVEF<55% after taking trimetazidine for 1 month compared to the control group (QTc unchanged; p=0.74). A noticeable shortening of QTc interval was observed in patients with initially long (>440 ms) interval compared to patients with normal interval (by –45±38 ms versus –19±19 ms; p=0.04). In our study, a significant decrease in the QTc interval was also observed in patients with CHF during trimetazidine therapy. Here, it should be noted that this effect was recorded only during long-term (at least 12 months) administration of trimetazidine. Such electrophysiological effects of trimetazidine can be the result of ATP-dependent mechanism's positive effects on structural myocardial remodeling and cardiac fibrosis. This appears to be an important indirect criterion for the efficacy of trimetazidine. The meta-analysis by Zhang et al. (16 RCTs, 884 patients with CHF) showed the possibility of decreasing HR during the administration of trimetazidine compared to the control group (weighted mean difference 2.62 bpm; p=0.04) [46], which is consistent with our findings.

Numerous trials demonstrate anti-anginal and anti-ischemic effects of trimetazidine confirmed by stress tests

ISSN 0022-9040. Kardiologiia. 2021;61(11). DOI: 10.18087/cardio.2021.11.n1801

ТРИПЛИКСАМ®

АМЛОДИПИН+ИНДАПАМИД+ПЕРИНДОПРИЛА

3 ЕДИНСТВО 3-Х КОМПОНЕНТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АГ

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

СОСТАВ*. **Трипликсам 5 мг/1,25 мг/5 мг:** 5,0 мг амлодипина/1,25 мг индапамида/5 мг периндоприла аргинина. **Трипликсам 10 мг/1,25 мг/ 5 мг:** 10,0 мг амлодипина/1,25 мг индапамида/5,0 мг периндоприла аргинина. **Трипликсам 5 мг/2,5 мг/10 мг:** 5,0 мг амлодипина/2,5 мг индапамида/10,0 мг периндоприла аргинина. **Трипликсам 10 мг/ 2,5 мг/10 мг:** 10,0 мг амлодипина/2,5 мг индапамида/10,0 мг периндоприла аргинина. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ*. В качестве терапии у пациентов с артериальной гипертензией при снижении АД на фоне приема амлодипина, индапамида 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 Трипликсам подбирается после ранее проведенного титрования доз отдельных 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; нелеченная сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина (КК) <30 мл/мин); умеренное нарушение функции почек (КК <60 мл/мин) для дозировки комбинации периндоприл/индапамид 10 мг/2,5 мг (т.е. Трипликсам* 5 мг + 2,5 мг + 10 мг и Трипликсам 10 мг + 2,5 мг + 10 мг); ангионевротический отек (отек Квинке) на фоне приема ингибиторов АПФ в анамнезе (см. раздел «Особые 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»); печеночная энцефалопатия; тяжелое нарушение функции печени; гипокалиемия; 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 алискиренсодержащими препаратами 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 (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией; одновременное применение с комбинацией валсартан + сакубитрил (см. также разделы «Особые указания», «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»); экстракорпоральная терапия, приводящая к контакту 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 «Особые 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):* с осторожностью. У пациентов с тяжелой ХСН (IV функциональный класс по классификации NYHA) лечение начинать с более низких доз и под тщательным врачебным контролем. *Гипертонический криз:* эффективность и безопасность не установлены. ***Индапамид.*** *Печеночная энцефалопатия:* прекратить применение. *Фоточувствительность:* прекратить лечение. *Нарушения зрения:* сульфонамиды или производные сульфонамида могут вызывать идиосинкразические реакции, приводящие к развитию хориоидального выпота с дефектом поля зрения, кратковременной миопии и острой закрытоугольной глаукоме. 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 закрытоугольная глаукома может привести к необратимой потере зрения. Лечение заключается в первую очередь в как можно более быстром прекращении применения препарата. *Содержание ионов кальция в плазме крови:* при выраженной гиперкальциемии отменить применение и провести исследование функции паращитовидных желез. *Мочевая кислота:* при гиперурикемии может увеличиваться частота возникновения приступов подагры. ***Периндоприл.*** *Калийсберегающие диуретики, препараты калия, калийсодержащие заменители пищевой соли и пищевые добавки:* не рекомендуется одновременное назначение с периндоприлом. *Двойная блокада 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 нарушенной функцией почек. Контроль лейкоцитов в крови. *Реноваскулярная гипертензия:* у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий 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/ангионевротический отек:* прекратить прием, пациент должен наблюдаться, пока признаки отека не исчезнут полностью. Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. *Совместное применение периндоприла с комбинацией валсартан + сакубитрил:* противопоказано в связи с повышенным риском развития ангионевротического отека. Применение комбинации валсартан + сакубитрил возможно не ранее чем через 36 часов после приема последней дозы периндоприла. Если терапия комбинацией валсартан + сакубитрил прекращена, применение периндоприла нельзя начинать ранее чем через 36 часов после приема последней дозы комбинации валсартан + сакубитрил. При одновременном приеме ингибиторов АПФ с другими ингибиторами энкефалиназы (например, рацекадотрилом) 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, сопровождающихся или нет нарушением дыхательной функции). *Анафилактоидные реакции при проведении десенсибилизации:* с осторожностью у пациентов со склонностью к аллергическим реакциям, проходящих процедуры десенсибилизации, избегать применения пациентам, получающим иммунотерапию ядом перепончатокрылых насекомых. Временно отменить ингибитор АПФ не менее чем за 24 часа до начала процедуры десенсибилизации. *Анафилактоидные реакции при проведении афереза ЛПНП:* временно прекращать терапию ингибитором АПФ перед каждой процедурой афереза. *Гемодиализ:* желательно использовать мембрану другого типа или применять антигипертензивное средство другой группы. *Первичный гиперальдостеронизм:* не рекомендуется применение у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, 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. Митральный стеноз/аортальный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия:* с осторожностью пациентам с обструкцией выносящего тракта левого желудочка. *Этнические различия:* менее выраженное гипотензивное действие у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас. *Хирургическое вмешательство/общая анестезия:* прекратить прием за один 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 лития:* одновременное применение не рекомендуется. *Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса:* наличие исходной гипонатриемии 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. *Гипонатриемия:* более частый контроль содержания ионов натрия у пациентов пожилого возраста и пациентов с циррозом печени. *Пациенты с сахарным диабетом:* у пациентов с сахарным диабетом 1 типа лечение начинать с более низких доз и под медицинским контролем. В течение первого месяца терапии регулярный контроль концентрации глюкозы в плазме крови, особенно при наличии гипокалиемии. ***Амлодипин/периндоприл.*** *Печеночная недостаточность:* соблюдать меры предосторожности. Редко 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 гипертензией без предшествующего очевидного нарушения функции почек могут появиться 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. Трипликсам* не рекомендован 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 циррозом печени с отеками и асцитом): терапию начинать с низких доз, постепенно их увеличивая. *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 (дегидратация, острая декомпенсация сердечной деятельности, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли, а также применение других средств, способствующих повышению содержания ионов калия в плазме крови. *Гипокалиемия:* группы высокого риска: пациенты пожилого возраста и/или истощенные пациенты, пациенты с циррозом печени 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: алискирен, соли калия, калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, АРА II, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), гепарин, иммунодепрессанты, такие как циклоспорин или такролимус, триметоприм. Одновременное применение с этими средствами повышает риск развития гиперкалиемии. *Противопоказанные сочетания.* Алискирен и препараты, содержащие алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью и/или умеренными или тяжёлыми нарушениями функции почек. АРА II у пациентов с диабетической нефропатией. Экстракорпоральные методы лечения. Комбинация валсартан + сакубитрил. *Нерекомендуемые сочетания. Амлодипин*: дантролен (внутривенное введение). Грейпфрут или грейпфрутовый сок. *Периндоприл*: алискирен у пациентов, не имеющих сахарного диабета или нарушения функции почек. Совместная терапия с ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина. Эстрамустин. Калийсберегающие диуретики (триамтерен, амилорид), соли калия. Ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол). *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». Амфотерицин В (в/в), глюко- и минералокортикостероиды (при системном назначении), тетракозактид, слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника. Сердечные гликозиды. Аллопуринол. *Периндоприл*: гипогликемические средства (инсулины, гипогликемические средства для приема внутрь). Калийсберегающие диуретики. Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон). Рацекадотрил. Рекомбинантные тканевые активаторы плазминогена (rtPA, алтеплаза). mTOR-ингибиторы (сиролимус, эверолимус, темсиролимус). *Периндоприл/индапамид*: баклофен. НПВП, включая ацетилсалициловую кислоту в дозе ≥3 г в сутки. *Сочетание препаратов, требующее внимания. Амлодипин*: аторвастатин, дигоксин или варфарин. Такролимус. Ингибиторы mTOR. Циклоспорин. Симвастатин. Противовирусные средства (ритонавир). Препараты лития. *Индапамид*: метформин. Йодсодержащие контрастные вещества. Соли кальция. Циклоспорин. *Периндоприл*: антигипертензивные средства и вазодилататоры. Аллопуринол, цитостатические и иммуносупрессивные средства, кортикостероиды (при системном применении) и прокаинамид. Средства для общей анестезии. Диуретики (тиазидные и «петлевые»), Глиптины (инаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, видаглиптин). Симпатомиметики. Препараты золота. *Периндоприл/индапамид/амлодипин:* иминоаминоподобные (трициклические) антидепрессанты, нейролептики. Другие антигипертензивные средства. Кортикостероиды, тетракозактид. *Прочие лекарственные взаимодействия. Амлодипин*: силденафил. Циклоспорин. Алюминий/магнийсодержащие антациды. ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ*. Применение препарата Трипликсам* при беременности противопоказано. Трипликсам* противопоказан во время грудного вскармливания. ФЕРТИЛЬНОСТЬ*. У некоторых пациентов, получавших лечение блокаторами «медленных» кальциевых каналов, было отмечено обратимое снижение подвижности сперматозоидов. ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ*. Возможно возникновение слабости, головокружения, особенно в начале лечения. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ*. *Очень часто:* отеки. *Часто:* головокружение, головная боль, парестезия, вертиго, сонливость, дисгевзия, нарушение зрения, диплопия, звон в ушах, ощущение сердцебиения, «приливы» крови к коже лица, артериальная гипотензия и симптомы, связанные с этим, кашель, одышка, боль в животе, запор, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, изменение ритма дефекации, кожный зуд, кожная сыпь, макулопапулезная сыпь, спазмы мышц, астения, повышенная утомляемость. *Нечасто:* ринит, эозинофилия, реакции повышенной чувствительности, гиперликемия, гиперкалиемия, обратимая после отмены препарата, гипонатриемия, анорексия, бессонница, лабильность настроения (включая тревожность), депрессия, нарушение сна, необычные сновидения, повышенная возбудимость, гипестезия, тремор, обморок, нарушение аккомодации, ксерофтальмия, конъюнктивит, боль в глазах, тахикардия, нарушения ритма сердца (в том числе брадикардия, желудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий), васкулит, бронхоспазм, носовое кровотечение, сухость слизистой оболочки полости рта, метеоризм, крапивница, ангионевротический отек, отек Квинке, алопеция, пурпура, изменение цвета кожи, экзантема, повышенное потоотделение, реакция фоточувствительности, пемфигоид, артроз, артралгия, миалгия, боль в спине, нарушение мочеиспускания, никтурия, полакизурия, болезненное мочеиспускание, почечная недостаточность, эректильная дисфункция, гинекомастия, периферические отеки (подъжек и стоп), боль, боль в грудной клетке, недомогание, озноб, жажда, лихорадка, повышение концентрации мочевины и креатинина в крови, повышение/снижение массы тела, падения. *Редко:* повышение аппетита, спутанность сознания, дерматит, обострение псориаза, миастения, повышение активности печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия. *Очень редко:* агранулоцитоз, апластическая анемия, панцитопения, лейкопения, нейтропения, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, гипергликемия, гиперкальциемия, паросмия, гипертонус, периферическая нейропатия, инсульт, возможно, вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов из группы высокого риска, инфаркт миокарда, возможно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов из группы высокого риска, развитие или усугубление течения хронической сердечной недостаточности, ортостатическая гипотензия, эозинофильная пневмония, гиперплазия десен, панкреатит, гастрит, ангионевротический отек кишечника, гепатит, холестатическая желтуха, нарушение функции печени, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, эксфолиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз, ксеродермия, холодный пот, острая почечная недостаточность, снижение гемоглобина и гематокрита. *Частота неизвестна*: снижение содержания калия и развитие гипокалиемии, особенно значимое для пациентов, относящихся к группе риска, экстрапирамидные нарушения, миопия, нечеткость зрения, хориоидальный выпот, полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (возможно, со смертельным исходом), синдром Рейно, возможно развитие печеночной энцефалопатии в случае печеночной недостаточности, возможно обострение уже имеющейся системной красной волчанки, удлинение интервала QT на ЭКГ, повышение концентрации мочевой кислоты в крови. Случаи 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*. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА*. Периндоприл — ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор АПФ). Индапамид относится к производным сульфонамида с индольным кольцом и по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам. Амлодипин – БМКК, производное дигидропиридина. Амлодипин ингибирует трансмембранный переход ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудистой стенки. 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 или 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель (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.

АО «Сервье»
125196, РФ, Москва, ул. Лесная, д. 7, этаж 7/8/9.
Тел.: +7 (495) 937-07-00, факс: +7 (495) 937-07-01
www.servier.ru

SERVIER

[58, 59]. Based on the meta-analysis of 23 RCTs (n=1378), the incidence of angina attacks (1.44%, 95% CI 2.10–0.79; p<0.0001) and the need for nitroglycerin (1.47%, 95% CI 0.73–2.20, p<0.0001) were significantly lower during the administration trimetazidine compared to placebo and other anti-anginal agents, the duration of stress test until a 1 mm ST-segment decrease achieved increased (by 0.32 min; 95% CI 0.15–0.48; p=0.0002) [60]. In our study, the addition of trimetazidine to the standard therapy in patients with CHF and stable angina reduced the number of angina attacks per week (by 41.9%) as soon as 2 months, while the anti-anginal effect increased by month 12 (up to 69.6%). Similar positive changes were observed during the administration of nitroglycerin.

The protective effect of trimetazidine in ischemic CHF such as the improved LV function and remodeling processes is also due to indirect effects on other tissues and organs and a simultaneous reduction of inflammatory response in plasma, levels of natriuretic peptides and cardiospecific troponins [45, 61, 62], restoration of artery endothelial relaxation by increasing the bioavailability of nitrogen oxide, as well as reducing oxidative stress and endothelin-1 levels [30]. Trimetazidine was shown to reduce and prevent:

1) damage to skeletal muscles caused by statins, for example, and restore their functional activity [63];
2) damage to lung function caused by high-altitude hypoxia [64];
3) damage to kidneys caused by ischemia/reperfusion due to the reduced expression of factors associated with nuclear factor-erythroid-2 related factor 2 [65].

Experimental [66] and clinical trials demonstrated potential anti-inflammatory effects of trimetazidine [61, 67]. An experiment on rabbits showed a three-fold decrease in the penetration rate of neutrophil granulocytes in the myocardium after acute ischemia/reperfusion during the introduction of trimetazidine [68]. Meta-analysis by Zhou and Chen [69] showed the levels of hs-CRP decreased during the use of trimetazidine versus control (by 1.86 mg/L; 95% CI 2.81–0.90; p<0.01). Levels of hs-CRP decreased (by 38%) in patients with diabetes mellitus type 2 and ischemic cardiomyopathy as soon as after 3 months of administering trimetazidine [70]. We observed a 30.7% reduction in the hs-CRP levels following 12 months of trimetazidine therapy (versus elevation in the control group) and a decrease in the WBC count in the peripheral blood. This can obviously be considered as a manifestation of the anti-inflammatory effect of trimetazidine in patients with stable angina and CHF in which inflammation processes are activated, while the immune activity is correlated with the severity of the disease and prognosis. WBCs are the source of leukotrienes, comprising a factor of platelet, protease, and oxidant aggregation. The anti-inflammatory potential of trimetazidine is important in preventing the instability of atheromas [66].

In our study, the 12-month administration of trimetazidine in addition to the standard treatment improved the clinical state of patients by reducing (by 45.2%; p=0.001) the number of hospitalizations due to exacerbation of cardiovascular disease (angina or CHF). The rate of hospitalizations decreased after 48 months of trimetazidine therapy (versus placebo) by 47% (p=0.002) in the study by Di Napoli et al. [71] and by 57% (p=0.003) in the meta-analysis by Zhang et al. [46]. The meta-analysis by Gao et al. [43] showed that the risk of cardiovascular events in combination with hospitalization decreased during trimetazidine therapy (versus placebo) by 58% (p<0.00001).

In our study, as consistent with other trials, the tolerability of trimetazidine within the standard therapy was good in patients with CHF and stable angina [72, 73]. The results of the recently published ATPCI RCT (n=6,007) with the follow-up period for 47.5 months showed good tolerability of trimetazidine compared to placebo and equal incidence of neurological symptoms (7.7% vs. 7.0%), including parkinsonism syndrome (0.3% vs. 0.2%), Parkinson's disease (0.3% vs. 0.2%) and drug-induced parkinsonism (<0.1% vs. 0) [74]. This proves the absence of a relation link between the use of trimetazidine and the risk of neurological symptoms. There are no statistically significant differences between the groups in the incidence of thrombocytopenia, agranulocytosis, hepatic disorders, which confirms the good tolerability of trimetazidine during continuous long-term administration.

Conclusion

Trimetazidine demonstrated its efficacy in the treatment of patients with chronic heart failure of ischemic origin. It was shown that trimetazidine can maintain effective energy metabolism of cardiomyocytes, improve endothelium function and reduce inflammation. Experimental studies demonstrated the protective effects of trimetazidine, such as the antifibrotic effect. In our study, adding trimetazidine to the standard therapy in patients with chronic heart failure and angina was associated with a significant improvement in the electrophysiological activity and structural and functional parameters of the heart, a decrease in the levels of atherogenic lipids comprising a marker of inflammation in white blood cells and high sensitivity C-reactive protein, a reduced number of angina attacks, and an improved clinical state of patients. Thus, trimetazidine therapy can be considered as an effective strategy for managing patients with chronic heart failure and angina in real-world clinical practice.

Funding

The publication was supported by the company Servier.

ISSN 0022-9040. Kardiologiia. 2021;61(11). DOI: 10.18087/cardio.2021.11.n1801

Acknowledgements

Participants of the PERSPECTIVE project: **Arkhangelsk** (Gulina M. S., Ermolovich A. P., Kosheleva I. P., Mayakova A. F., Molokova E. S.); **Belgorod** (Aleynikova L. P., Guseynova E. A., Zhdanova N. N., Kapshuk G. V., Fomina T. V., Khmara A. S., Sheshina V. G., Shmakova N. N.); **Bryansk** (Bogdashova V. N., Golotina E. A., Fedorenko O. A.); **Vladivostok** (Gich O. V., Eretkova T. M., Shvetsova I. I.); **Volgograd** (Barsegyan A. A., Kirichenko E. A., Kochneva L. I., Pashkova E. V.); **Voronezh** (Anisimova N. Yu., Vasyutina L. N., Krysanova N. N., Kudinova L. E., Lazareva E. I., Mikheeva E. S., Sviridova L. A., Sokolova R. A., Khudyakova T. S.); **Ekaterinburg** (Brylina L. A., Podkopjeva E. N., Pospelova N. V., Stupakova T. F.); **Ivanovo** (Zaytseva E. B., Startseva E. I.); **Izhevsk** (Gumarova T. N., Zaretsky V. V., Korovkina S. A.); **Irkutsk** (Koshkina Yu. V.); **Kazan** (Belova G. I., Dylevskaya E. P., Nurlyev A. F.); **Samara** (Berinova M. M., Kosheleva O. V., Strelina T. I.); **Kemerovo** (Fedotova G. V.); **Krasnodar** (Arkhipova Yu. V., Vlasova O. B., Didenko L. A., Iordanidi E. V., Kucheryavaya T. Yu., Samonenko L. P., Stroganov V. V., Shevchenko E. A.); **Kursk** (Samboskaya A. G., Khlebodarov F. E.); **Lipetsk** (Samoylenko T. V.); **Moscow** (Abu-Aldzhadael M. M., Andreeva T. V., Andrienko T. P., Berestennikova A. V., Bogomolova E. A., Bosyakova N. A., Vetluchina Z. V., Vishnevskaya M. S., Vozisov A. S., Gvozdeva S. V., Ginkova V. V., Doroshkova N. G., Zavjyalova L. A., Zaytseva O. V., Zelenova T. I., Ivashchenko T. N., Iljinova O. Yu., Kazakova I. Yu., Kalmykova K. V., Kondratjeva N. V., Koroleva N. M., Litvinova I. A., Lyutskaya V. V., Odnoralova N. D., Orlovsky O. I., Podgordetskaya N. V., Popova T. A., Summ Yu. N., Turovtseva E. P., Uvarova N. N., Frelikh N. M., Khartova N. V., Khrebtova O. G., Tsvetkova I. N., Tselykh E. A., Chernikova I. V., Shakhmaganova M. V., Shelegedo E. Yu., Shelkovaya N. A., Shestakova G. N., Yakovleva T. V.); **Moscow Region** (Borunova V. A., Ivanenkova N. Yu., Kondratjeva N. A., Suslikov A. V.); **Naberezhnye Chelny** (Morozov A. V.); **Nizhny Novgorod** (Davydova N. A., Zelenova T. G., Koroleva V. V., Mingaleva S. V., Smirnova L. E.); **Novokuznetsk** (Kirillova E. V., Koblyakova I. I., Kondratskaya O. V.); **Novosibirsk** (Kuznetsova E. A., Shcherbakova M. G.); **Omsk** (Anikina T. V., Vasiljeva E. V., Makhortova I. V., Nikitenko S. A., Sdobnova O. S., Titova N. L.); **Orenburg** (Subbotina R. I., Chernikova L. S., Yasakova E. V.); **Penza** (Starshinova A. Yu.); **Pyatigorsk** (Gevorkyan A. B., Gileva I. N., Edigarova O. G., Nekrasova I. V., Timoshenko O. V.); **Rostov-on-Don** (Volkova E. M., Gaybaryan S. Kh., Karnoushenko T. M., Koryakina T. L., Kurganskaya N. I., Peredernin S. A.); **Ryazan** (Sidorchuk L. A.); **Saint Petersburg** (Andreeva D. V., Bokovin N. A., Golovina T. S., Kaipova N. A., Kalinina L. V., Kozupeev Yu. A., Korostovtseva G. L., Krivosheeva N. N., Kuznetsova V. V., Nelyubina E. S., Pavlova Yu. V., Panchishnykh I. N., Panyushina O. V., Pepelysheva T. A., Potapova I. V., Rybinskaya V. S., Savin M. A., Slukhaenko S. A., Slyusar N. M., Sofin A. B., Stupnikova N. K., Shabanova I. M., Shamgunova S. L., Yushkova L. V.); **Stavropol** (Radchenko E. G., Semenova E. G., Trubitsyna Yu. I., Trusilkina V. N., Chernyshova N. V.); **Tver** (Tsareva T. V.); **Tomsk** (Kharitonova O. A.); **Tula** (Novikova O. A., Seregin D. V., Shestova I. I.); **Tyumen** (Goncharova M. F., Latyshev D. A., Nepochatykh L. I.); **Khabarovsk** (Gritsan T. S., Koroleva R. L., Kulakova O. G., Smoktunova N. G.); **Ufa** (Biktasheva A. Z., Bikchetaeva A. Z., Dmitrieva V. V., Zaynullim M. G., Ibragimova R. I., Magadieva G. M., Mukhamadiyarova N. M., Pilyushina R. R.); **Yaroslavl** (Baranova M. V., Kalyaganova I. Yu., Seyranyan T. V., Smirnova E. Yu).

The article was received on 10/08/2021

REFERENCE

1. Ziaeian 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. , Галявич А.С., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова 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.86.5.580
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 многоцентрового 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 acidaemia in patients with advanced heart failure and depressed cardiac output: Lactic acidaemia in advanced heart failure. European Journal of Heart Failure. 2017;19(8):1027–33. DOI: 10.1002/ejhf.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/ejhf.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-Millward 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/ejhf.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. Jour-

ISSN 0022-9040. Kardiologiia. 2021;61(11). DOI: 10.18087/cardio.2021.11.n1801

nal 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, Palloshi 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. Kardiologiia. 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, Marinosci 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 противошемическая 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 Q_{10} 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):585–9. 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/cer-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, Tendera 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

ISSN 0022-9040. Kardiologiia. 2021;61(11). DOI: 10.18087/cardio.2021.11.n1801