

Фармакотерапия ишемической болезни сердца: в фокусе цитопротекторы

Профессор В.В. Косарев, д.м.н. С.А. Бабанов

ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – заболевание, обусловленное атеросклерозом коронарных артерий, в течение последних десятилетий является главной причиной смертности населения в экономически развитых странах [1]. Ежегодно в Российской Федерации от сердечно-сосудистых заболеваний умирают более 1 млн. человек, т.е. примерно 700 человек на 100 тыс. населения. ИБС часто развивается у трудоспособных, творчески активных лиц, существенно ограничивая их социальную и трудовую активность, усугубляя социально-экономические проблемы в обществе [1–4].

Еще в 1772 г. английский врач У. Геберден (W. Heberden) в своем докладе Лондонскому Королевскому обществу подробно и точно охарактеризовал клиническую картину грудной жабы (геберденова грудная жаба – *angina pectoris*): «...У тех, кто подвержен ей (грудной жабе), при ходьбе, особенно после еды, возникают болезненные, наиболее неприятные ощущения в груди, которые, кажется, отнимут жизнь, если только усилятся или продолжатся, но стоит остановиться, как эта скованность исчезает. Во всех других отношениях пациенты в начале этой болезни чувствуют себя хорошо и, как правило, отсутствует укороченное дыхание, от которого это состояние полностью отличается».

В 1909 г. на I Съезде российских терапевтов было дано классическое описание клинической картины инфаркта миокарда в докладе выдающихся русских терапевтов В.П. Образцова и Н.Д. Стражеско «К симптоматологии и диагностике тромбоза коронарных артерий». **Основой снижения заболеваемости и смертности при ИБС является борьба с управляемыми факторами риска заболевания.** Так, еще в классическом Фрамингемском исследовании, начатом в США в 1949 г., показано, что риск развития ИБС связан с повышенным артериальным давлением, высоким уровнем холестерина, курением, нарушением толерантности к глюкозе и гипертрофией левого желудочка (Результаты Фрамингемского исследования. См. на интернет-сайте Национального института сердца (США) – www.nhlbi.nih.gov/about/framingham, 1998). В группе риска по возникновению ИБС находятся представители некоторых профессиональных групп – водители транспорта, пилоты, сотрудники МЧС и правоохранительных органов.

В настоящее время выделено более 200 факторов риска ИБС, из них наиболее существенными по распространению и значимости воздействия на отдельные патогенетические механизмы ИБС являются нарушение липидного обмена (среди больных ИБС распространена дислипидемия II и III типа, по Фредриксону, при которой в сыворотке крови преобладают β - и пре- β -липопро-

теиды), артериальная гипертензия, малоподвижный образ жизни, ожирение, хронический стресс. Сочетание у одного человека нескольких факторов риска значительно повышает опасность заболевания ИБС и, как правило, отягощает ее течение.

Хорошо известно, что модификация факторов риска коронарной болезни сердца эффективна в снижении сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости. Нормализация артериального давления, уровня гликемии, устранение дислипидемии, отказ от курения улучшают выживаемость и снижают частоту коронарных инцидентов.

В терапии ИБС используются антиангинальные препараты: нитраты, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция. Также в терапии ИБС применяются антитромботические препараты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел). В настоящее время важное место в фармакотерапии ИБС занимают препараты метаболического и цитопротективного действия [3]. **Нормализация энергетического метаболизма в кардиомиоцитах является важным и перспективным подходом к лечению больных ИБС** [2,4,5].

Считается, что метаболическая терапия направлена на улучшение эффективности утилизации кислорода миокардом в условиях ишемии. При этом возможными путями цитопротекции являются:

- торможение окисления свободных жирных кислот (триметазидин);
- усиление поступления глюкозы в миокард (распор глюкоза-натрий-инсулин);
- стимуляция окисления глюкозы (L-карнитин);
- восполнение запасов макроэргов (фосфокреатин);
- улучшение трансмиокардиального транспорта NAD^+/NADH (аминокислоты);
- открытие K^+ -АТФ-каналов (никорандил).

Наиболее известным препаратом, оказывающим цитопротекцию, является трифосаденин (ТФА), обладающий метаболическим, улучшающим мозговое и коронарное кровообращение и антиаритмическим действием. ТФА является естественным макроэргическим соединением, образуется в организме в результате окислительных реакций и в процессе гликолитического расщепления углеводов, содержится во многих органах и тканях, но более всего – в скелетной мускулатуре, где АТФ при расщеплении выделяет энергию, необходимую для мышечного сокращения. Принимает участие в синтетических процессах – синтезе белка, мочевины, промежуточных продуктов обмена и др. Выполняет роль медиатора в аденозиновых структурах, участвует в

передаче импульсов в вегетативных волокнах и ганглиях. ТФА обладает противоаритмическим эффектом, подавляя автоматизм синусного узла и проведение импульсов по волокнам Пуркинье (блокада кальциевых каналов и увеличение проницаемости для ионов калия) [4]. При этом эффект ТФА многими кардиологами ставится под сомнение.

В середине 80-х годов прошлого века был разработан препарат «Триметазидин», принципиальной особенностью которого является прямое воздействие на ишемизированный миокард, приводящее к более рациональному использованию поступающего кислорода. Триметазидин является первым (и на сегодняшний день единственным) препаратом метаболического действия, сопоставимым по антиангинальному эффекту с β -блокаторами, блокаторами кальциевых каналов и нитратами [4].

При этом одним из наиболее качественных препаратов триметазидина является **Предизин** венгерской компании «Гедеон Рихтер», основанной венгерским фармацевтом Гедеоном Рихтером (1872–1944), которая имеет более чем вековой опыт работы на фармацевтическом рынке и завоевала высокий авторитет в мире.

Фармакокинетика. После приема внутрь Предизин быстро и практически полностью абсорбируется в ЖКТ, биодоступность – 90%. T_{max} в плазме крови составляет приблизительно 5 ч. Через 24 ч концентрация в плазме крови остается на уровне, превышающем 75% концентрации, определяемой через 11 ч. Прием пищи не влияет на фармакокинетические свойства Предизина. Равновесное состояние достигается через 60 ч. Видимый V_d составляет 4.8 (л/кг–1), что объясняет хорошую диффузию в тканях. Связывание с белками плазмы крови – около 16%. Легко проникает через гистогематические барьеры. Предизин выводится из организма в основном почками (около 60% – в неизмененном виде). $T_{1/2}$ у здоровых добровольцев составляет около 7 ч, у пациентов старше 65 лет – около 12 ч. Почечный клиренс Предизина прямо коррелирует с клиренсом креатинина, печеночный клиренс снижается с возрастом.

Механизм действия Предизина связан с:

- ингибированием 3-кетоацил–КоА–тиолазы, приводящим к снижению β -окисления жирных кислот и стимуляции окисления глюкозы;
- оптимизацией функции миокарда в условиях ишемии за счет снижения продукции протонов и ограничения внутриклеточного накопления Na^+ и Ca^{2+} ;
- ускорением обновления мембранных фосфолипидов и защитой мембран от повреждающего действия длинноцепочечных ацильных производных.

Указанные процессы помогают сохранить в кардиомиоцитах необходимый уровень АТФ, снизить внутриклеточный ацидоз и избыточное накопление ионов кальция. Таким образом, противоишемическое действие Предизина осуществляется на уровне миокардиальной клетки за счет изменения метаболических превращений, что позволяет клетке повысить эффективность использования кислорода в условиях его сниженной доставки и таким образом сохранить функции кардиомиоцита [4].

Показано, что на фоне применения триметазидина в условиях ишемии подавляется активность 3-кетоацил–коэнзим А–тиолазы. Таким образом, триметазидин является первым представителем 3-КАТ–ингибиторов, которые активизируют иные, более эффективные пути получения энергии, а именно гликолиз (анаэробное расщепление глюкозы до лактата) и окислительное декарбоксилирование (аэробное окисление в цикле Кребса) [6–9].

Предизин оказывает положительное влияние на все нарушения, наблюдаемые в ишемизированном миокарде. Так, по данным целого ряда исследований, применение триметазидина препятствует истощению источников энергии (в частности, гликогена) в сердечной мышце [10], накоплению свободных радикалов и недоокисленных продуктов обмена [11–13]; при лечении триметазидином уменьшается внутриклеточный ацидоз, а также снижается содержание ионов натрия и кальция в кардиомиоцитах [14–16]. Триметазидин улучшает обмен мембранных фосфолипидов во время ишемии и реперфузии [17,18], снижает пассивную проницаемость мембран [12], а также повышает их устойчивость к гипоксическим и механическим повреждениям [19]. Соответственно уменьшается высвобождение миокардиальных ферментов, таких как креатинфосфокиназа (КФК) и лактатдегидрогеназа [20, 21].

Доказано, что триметазидин тормозит поступление кальция, блокирует индуцированную тромбином адгезию, снижает текучесть мембран, уменьшает активность аденилатциклазы тромбоцитов [22,23] и, как следствие, препятствует тромбообразованию в артериях сердца [24]. Применение триметазидина при ишемии миокарда позволяет уменьшить активность нейтрофилов в миокарде, выраженность воспалительной реакции и, соответственно, степень дополнительного свободнорадикального повреждения сердечной мышцы [25–27]. Обсуждается возможная роль триметазидина в регуляции апоптоза кардиомиоцитов при ишемии миокарда [28, 29]. Доказано, что все основные гемодинамические показатели (частота сердечных сокращений, систолическое и диастолическое артериальное давление, конечное диастолическое давление в левом желудочке, давление в легочной артерии, общее периферическое сосудистое сопротивление) на фоне лечения триметазидином существенно не изменяются [30].

Доказательная база. Триметазидин эффективен при стабильной стенокардии. Так, по данным J. Passeron [31], у больных стабильной стенокардией на фоне терапии триметазидином в дозе 60 мг/сут в течение 2 нед ($n=27$) достоверно ($p<0,001$) уменьшались частота возникновения приступов стенокардии и число принятых таблеток нитроглицерина. В исследовании **TEMS** (Trimetazidine European Multicenter Trial) было установлено, что триметазидин и пропранолол в одинаковой степени уменьшают количество приступов стенокардии за неделю (средняя разница между препаратами: 2 приступа; 95% доверительный интервал: –4.4, 0.5), а также увеличивают продолжительность нагрузочной пробы (средняя разница между препаратами: 0 с; 95% доверительный интервал: –33, 34) и время до появления

депрессии сегмента ST на 1 мм (средняя разница между препаратами: 13 с; 95% доверительный интервал: -24, 51) [32]. При Холтеровском мониторировании ЭКГ было установлено, что при лечении триметазидином (в отличие от пропранолола) статистически достоверно уменьшается число эпизодов ишемии миокарда в ранние утренние часы, т.е. в тот период, когда наиболее велик риск инфаркта миокарда и внезапной коронарной смерти [33].

Триметазидин эффективен при комбинированной фармакотерапии. Так, S. Levy было установлено, что у пациентов, принимавших дилтиазем и триметазидин на протяжении 6 мес, толерантность к физической нагрузке через 1 месяц комбинированной терапии была значительно выше, чем у получавших дилтиазем и плацебо [34]. S.C. Manchanda и соавт. доказано, что триметазидин не только положительно влияет на показатели, характеризующие толерантность к нагрузке, но и существенно уменьшает частоту ангинозных приступов у 64 больных стабильной стенокардией, принимавших дилтиазем [35]. Аддитивная терапия триметазидином достоверно увеличивает толерантность к физической нагрузке у пациентов, постоянно принимающих нифедипин [36]. Результаты, полученные в многоцентровом исследовании **TRIMPOL I** [37] показали, что комбинированная терапия триметазидином и стандартными антиангинальными препаратами (нитраты, β -блокаторы, блокаторы кальциевых каналов) продолжительностью 4 нед значительно увеличивает общую продолжительность нагрузочного теста (тредмил), общую выполненную работу, а также время до появления депрессии сегмента ST на 1 мм и ангинозной боли. Кроме того, на фоне приема триметазидина существенно уменьшается потребность в нитроглицерине.

Эффективен триметазидин и при инфаркте миокарда. В обширном (19725 пациентов) многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании **EMIP-FR** (European Myocardial Infarction Project – Free Radicals) [38] сопоставлен эффект лечения триметазидином и плацебо у больных острым инфарктом миокарда, получавших и не получавших тромболитическую терапию. Установлено, что прием триметазидина сопровождается достоверным снижением числа дискинетических сегментов в зоне инфаркта [39].

В исследовании P. Di Pasquale и соавт. [40] 81 больному острым инфарктом миокарда передней локализации, госпитализированному в течение первых 4 ч после появления симптомов, был назначен триметазидин внутрь в дозе 40 мг примерно за 15 мин до тромболиза и затем в дозе 20 мг каждые 8 ч ($n=40$) или плацебо ($n=41$). Установлено, что на фоне приема триметазидина по сравнению с плацебо достоверно уменьшались пиковая концентрация КФК и время ее нормализации, конечный систолический объем левого желудочка, а также частота возникновения реперфузионных аритмий.

Кроме того, о более редком возникновении жизнеопасных аритмий после восстановления коронарного кровотока у больных, получавших триметазидин, сообщается в исследовании C.L. Papadopoulos и соавт.

[41]. В числе возможных механизмов, опосредующих рассматриваемый антиаритмический эффект триметазидина, указываются уменьшение электрической нестабильности миокарда [42], а также воздействие на вегетативную регуляцию ритма сердца.

Применяется триметазидин и при сердечной недостаточности. Так, L. Brottier и соавт. осуществлено двойное слепое рандомизированное клиническое испытание, в котором сопоставлялся эффект терапии триметазидином (60 мг/сут) и применения плацебо на протяжении 6 мес у 20 больных с тяжелой (класс III–IV по NYHA) недостаточностью кровообращения. Авторами было установлено, что под влиянием терапии триметазидином достоверно уменьшается одышка. Кроме того, средний объем сердца при приеме триметазидина уменьшился на 7,1%, а на фоне плацебо увеличился на 3,7% ($p=0,034$). При этом фракция выброса левого желудочка при приеме триметазидина увеличилась на 9,3%, а на фоне плацебо снизилась на 15,6% ($p=0,018$) [43]. М.Г. Глезер и соавт. установили, что триметазидин достоверно улучшает реакцию сердечного выброса в ответ на изометрическую нагрузку (сжатие кисти) [44].

Целесообразно применение триметазидина перед операцией аорто–коронарного шунтирования. Так, J.N. Fabiani и соавт. было осуществлено двойное слепое плацебо–контролируемое исследование, участниками которого стали 19 больных ИБС, готовящихся к плановому аорто–коронарному шунтированию (АКШ) [45]. Установлено, что результатами терапии триметазидином в дозе 20 мг/сут на протяжении 3 нед перед оперативным вмешательством и добавления указанного препарата в кардиоплегический раствор являются достоверно меньшее повышение концентрации малонового диальдегида (маркер перекисного окисления липидов) по сравнению с его исходными значениями в коронарном синусе после восстановления циркуляции крови (на 0,19 и 1,67 мкмоль/л соответственно; $p=0,014$), а также лучшая сократительная функция левого желудочка. Через 4 ч после АКШ миозин в венозной крови определялся у всех пациентов, получавших плацебо, и лишь у 5 больных, принимавших триметазидин ($p=0,036$) [46].

Исследование **TACT** (Trimetazidin in patients with Angina in Combination Therapy) показало, что **применение триметазидина в комбинированной терапии стабильной стенокардии напряжения приводит к значительному улучшению клинических симптомов заболевания** и повышению толерантности к физической нагрузке, о чем свидетельствуют: уменьшение числа приступов стенокардии и снижение потребности в дополнительном потреблении короткодействующих нитратов, улучшение показателей тестов с дозированной физической нагрузкой (увеличение общего времени нагрузки, времени до развития депрессии сегмента ST на 1 мм и времени до появления приступа стенокардии) [47]. В настоящее время установлено, что триметазидин весьма эффективен в тех случаях, когда ИБС сочетается с другими патологическими состояниями (у больных сахарным диабетом, артериальной гипертензией, терминальной хронической почечной недостаточностью) [48–50].

Противопоказания и побочные эффекты при назначении Предизина немногочисленны. Противопоказания – почечная недостаточность (КК менее 15 мл/мин); выраженные нарушения функции печени; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); беременность; период лактации; повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата. При применении триметазидина возможны (редко) боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, головокружение, головная боль; экстрапиримидные нарушения, кожная сыпь, крапивница, ортостатическая гипотензия, приливы крови к коже лица. Неблагоприятных лекарственных взаимодействий при назначении триметазидина не зафиксировано.

Таким образом, **показаниями к применению препарата Предизин являются** ИБС: профилактика приступов стенокардии (в комплексной терапии); кроме того, вестибулярные нарушения ишемической природы (головокружение, шум в ушах, нарушение слуха). Предизин может быть назначен на любом этапе лечения стенокардии в составе комбинированной антиангинальной терапии для усиления эффективности β -адреноблокаторов, антагонистов кальция и нитратов у следующих категорий больных:

- с впервые выявленной стенокардией напряжения;
- у которых не удается достичь терапевтического эффекта гемодинамическими антиангинальными препаратами;
- у лиц пожилого возраста;
- с дисфункцией левого желудочка;
- с хронической сердечной недостаточностью;
- с сахарным диабетом;
- с синдромом слабости синусового узла;
- у которых традиционные антиангинальные препараты вызывают побочные эффекты;
- у лиц с выраженными побочными эффектами на фоне лечения антиангинальными препаратами.

Кроме того, в многочисленных исследованиях убедительно продемонстрирована высокая антиангинальная и антиишемическая эффективность триметазидина (Предизина) у больных ИБС как при монотерапии, так и в комбинации с другими лекарственными средствами. Препарат не менее эффективен в лечении стабильной стенокардии, чем β -адреноблокаторы или антагонисты кальция, однако наибольшую эффективность он проявляет в сочетании с основными – гемодинамическими антиангинальными препаратами. Все это определяет активное использование препарата Предизин в широкой кардиологической и терапевтической практике.

Литература:

1. Шальнова С.А., Деев А.Д., Карпов Ю.А. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца в реальной практике врача-кардиолога. Кардиоваск. тер. и профил. 2006; 1: 73–80.
2. Щукин Ю.В., Рябов А.Е. Хроническая ишемическая болезнь сердца в пожилом и старческом возрасте. Пособие для врачей. – Самара: Издательство «Волга-Бизнес», 2008. – 44 с.
3. Косарев В.В., Бабанов С.А. Профессиональные заболевания медицинских работников. – Самара. – «Офорт». – 2009. – 232с.
4. Косарев В.В., Бабанов С.А. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при сердечно-сосудистых заболеваниях. – Самара. – «Офорт». – 2010. – 140с.
5. Косарев В.В., Бабанов С.А., Астахова А.В. Фармакология и лекарственная терапия. Под ред. В.К.Лепахина. М.: «Эксмо» – 2009. – 480с.

6. Kantor P.F., Lucien A., Kozak R. et al. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. J Circ Res 2000 86 5 580–8.
7. Mody F.V., Singh B.N., Mohiuddin I.H. et al. Trimetazidine-induced enhancement of myocardial glucose utilization in normal and ischemic myocardial tissue: an ²³¹42314evaluation by positron emission tomography. Am J Cardiol 1998; 82 (5A): 42K–49K
8. Spedding M., Tillement J.P., Morin D. et al. Médicaments interagissant avec les mitochondries: effets anti-ischémiques de la trimétazidine. Therapie 54 (5) 627–35.
9. Lopaschuk G.D. Optimizing cardiac energy metabolism: how can fatty acid and carbohydrate metabolism be manipulated? Coron Artery Dis 2001; 12 Suppl 1: S8–11.
10. Sakai K., Fukushi Y., Abiko Y. Inhibitory effect of trimetazidine on utilization of myocardial glycogen during coronary ligation in dogs. Pharmacology 1986; 32 (2): 72–.
11. de Leiris J., Boucher F. Rationale for trimetazidine administration in myocardial ischaemia–reperfusion syndrome. Eur Heart J 1993; 14 Suppl G: 34–40.
12. Maridonneau–Parini I. Effet de la trimétazidine sur les altérations membranaires induites par les radicaux libres oxygénés dans les globules rouges humains. Presse Med 1986; 15: 1762–4.
13. Perletti G., Monti E., Paracchini L. et al. Effect of trimetazidine on early and delayed doxorubicin myocardial toxicity. Arch Int Pharmacodyn Ther 302: 280–9.
14. Renaud J.F. Internal pH, Na⁺, and Ca²⁺ regulation by trimetazidine during cardiac cell acidosis. Cardiovasc Drugs Ther 1988; 1 677–86.
15. Hisatome I., Ishiko R., Tanaka Y. et al. Trimetazidine inhibits Na⁺,K⁺–ATPase activity, and overdrive hyperpolarization in guinea–pig ventricular muscles. Eur J Pharmacol 1991; 195: 381–8.
16. Ferrari R. The role of mitochondria in ischemic heart disease. J Cardiovasc Pharmacol 1996; 28 Suppl 1: S1–10.
17. Sentex E., Sergiel J.P., Lucien A. et al. Trimetazidine increases phospholipid turnover in ventricular myocyte. Mol Cell Biochem 1997; 175: 153–62.
18. Grynberg A. Rôle des lipides membranaires dans la cytoprotection myocardique. Arch Mal Coeur Vaiss 2000; 93: 175–82.
19. Ruiz Meana M., Garcia Dorado D., Julia M. et al. Pre–treatment with trimetazidine increases sarcolemmal mechanical resistance in reoxygenated myocytes. Cardiovasc Res 1996; 32: 587–92.
20. Libersa C., Honore E., Adamantidis M. et al. Effets de la trimétazidine sur un modèle d'ischémie myocardique in vitro. Presse Med 1986; 15: 1765–9.
21. Fantini E., Demaison L., Sentex E. et al. Some biochemical aspects of the protective effect of trimetazidine on rat cardiomyocytes during hypoxia and reoxygenation. J Mol Cell Cardiol 1994; 26: 949–58.
22. Devynck M.A., Le Quan Sang K.H., Joulin Y. et al. Acute membrane effects of trimetazidine in human platelets. Eur J Pharmacol 1993; 245: 105–10.
23. Astarie–Dequeker C., Joulin Y., Devynck M.A. Inhibitory effect of trimetazidine on thrombin–induced aggregation and calcium entry into human platelets. J Cardiovasc Pharmacol 1994; 23: 401–7.
24. Belcher P.R., Drake–Holland A.J., Hynd J.W. et al. Effects of trimetazidine on in vivo coronary arterial platelet thrombosis. Cardiovasc Drugs Ther 1993; 7: 149–57.
25. Williams F.M., Tanda K., Kus M. et al. Trimetazidine inhibits neutrophil accumulation after myocardial ischaemia and reperfusion in rabbits. J Cardiovasc Pharmacol 1993; 22: 828–33.
26. Fabiani J.N., Farah B., Vuilleminot A. et al. Chromosomal aberrations and neutrophil activation induced by reperfusion in the ischaemic human heart. Eur Heart J 1993; 14 Suppl G: 12–7.
27. Kowalski J., Pawlicki L., Baj Z. et al. Effect of trimetazidine on biological activity of neutrophils in patients with transient myocardial ischemia induced by exercise testing. Pol Merkuriusz Lek 2000; 9: 548–51.
28. Kajstura J., Liu Y., Baldini A. et al. Coronary artery constriction in rats: necrotic and apoptotic myocyte death. Am J Cardiol 1998; 82 (5A): 30K–41K.
29. Goncalves L.M. Left ventricular dysfunction and cytoprotection. Rev Port Cardiol 2000; 19 Suppl 5: V21–4.
30. Timour Q., Harpey C., Durr F. et al. Is the antianginal action of trimetazidine independent of hemodynamic changes? Cardiovasc Drugs Ther 1991; 5: 1043–4.
31. Passeron J. Efficacité de la trimétazidine dans l'angor d'effort stable de l'insuffisant coronarien chronique. Etude a double insu contre placebo. Presse Med 1986 Oct 16; 15: 1775–8.
32. Detry L., Sellier P., Pennaforte S. et al. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group. Br J Clin Pharmacol 1994; 37: 279–288.
33. Detry L., Leclerc P. On behalf of the Trimetazidine European Multicenter Study Group. Trimetazidine European multicenter study versus propranolol in stable angina pectoris: contribution of Holter electrocardiographic ambulatory monitoring. Am J Cardiol 1995; 76: 813–11B.
34. Levy S. Intérêt de l'association de la trimétazidine (vastarel 20 mg) au diltiazem (tildiem 60 mg) dans l'angor d'effort stable. Etude multicentrique a double insu contre placebo. Ann Cardiol Angeiol (Paris) 1995; 44: 203–12.
35. Manchanda S.C., Krishnaswami S. Combination treatment with trimetazidine and diltiazem in stable angina pectoris. Heart 1997; 78: 353–7.
36. Deroux A., Brochier M., Demange J. et al. Intérêt thérapeutique de l'association de la trimétazidine avec un inhibiteur calcique dans le traitement de l'insuffisance coronarienne chronique. Presse Med 1986; 15: 1783–7.
37. Szwed H., Pachocki R., Domzal–Bochenska M. et al. Efficacité et tolérance de la trimétazidine, antiangoreux métabolique, en association avec un antiangoreux hémodynamique dans l'angor d'ef-

- fort stable. TRIMPOL I une étude multicentrique. *Presse Med* 2000; 29: 533–8.
38. Free radicals, reperfusion and myocardial infarction therapy: European Myocardial Infarction Project – Free Radicals pilot study. *Eur Heart J* 1993; 14 (Suppl G): 48–51.
39. Meneveau N., Khalife K., Louis J. et al. Free radicals, thrombolytic therapy and myocardial infarction: results of the EMIP–FR angiography substudy. *Eur Heart J* 1997; 18: 171.
40. Di Pasquale P., Lo Verso P., Bucca V. et al. Effects of trimetazidine administration before thrombolysis in patients with anterior myocardial infarction: short-term and long-term results. *J Cardiovasc Drugs Ther* 1999; 13: 423–8.
41. Papadopoulos C.L., Kanonidis I.E., Kotridis P.S. et al. The effect of trimetazidine on reperfusion arrhythmias in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1996; 55: 137–42.
42. Пархоменко А.Е., Брыль З.В., Иркин О.И. и др. Применение антиоксиданта триметазидина (предуктал) в комплексной терапии острого инфаркта миокарда. *Тер Архив* 1996 68 (9) 47–52.
43. Brottier L., Barat J.L., Combe C. et al. Therapeutic value of a cardioprotective agent in patients with severe ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1990; 11: 207–12.
44. Глезер М.Г., Соболев К.Э., Еремин Д.А. и др. *Materia Medica* 1997 №4.
45. Belardinelli R. Trimetazidine and the contractile response of dysfunctional myocardium in ischaemic cardiomyopathy. *Rev Port Cardiol* 2000; 19 (Suppl 5): V35–9.
46. Fabiani J.N., Ponzio O., Emerit I. et al. Cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery graft surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1992; 33: 486–91.
47. Жарова Е.А., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Триметазидин в комбинированной терапии стенокардии напряжения. *Сердце*, 2002; 4.
48. Swzed H., Sadowski Z., Pachocki R. et al. The antiischemic effects and tolerability of trimetazidine in coronary diabetic patients. A substudy from TRIMPOL–1. *J Cardiovasc Drugs Ther* 1999; 13: 217–22.
49. Kozakiewicz K., Petelenz T., Chruciel T.L. Effectiveness of trimetazidine in patients with hypertension and the symptoms of coronary disease. *Pol Tyg Lek* 47 (27–28): 594–6.
50. Wierzbicki P., Cwetsch A., Fijakowski P. et al. Influence of trimetazidine on echocardiography parameters and free radical stress index in coronary artery disease and end-stage renal failure patients treated by hemodialysis: preliminary communication. *Pol Arch Med Wewn* 1999; 102: 589–94.
51. Клиническая фармакология/Под редакцией В.Г.Кукеса.—М.—«Гэотар-медиа»—2008—1056с.

ПРЕДИЗИН®



*Восстанавливая
самое дорогое!*



ГЕДЕОН РИХТЕР

110 лет на службе здоровья

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, 8.
Тел.: (495) 363 39 50; Факс: (495) 363 39 49; www.g-richter.ru