

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТРИМЕТАЗИДИНА У ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Кочеткова И. В., Черных Т. М., Панюшкина Г. М.

Цель. Оценить динамику показателей variability ритма сердца (BPC) на фоне терапии триметазидином у пациентов со стабильной стенокардией напряжения в сочетании с сахарным диабетом (СД).

Материал и методы. Обследованы 110 пациентов со стабильной стенокардией напряжения III функционального класса (ФК), в сочетании с СД 2 типа (53 человека с диабетической вегетативной кардиальной нейропатией) и ишемической болезнью сердца, стенокардией напряжения (57 человек без диабетической вегетативной кардиальной нейропатии) с использованием аппаратно-программных комплексов.

Результаты. Применение триметазида у пациентов со стабильной стенокардией напряжения III ФК, в сочетании с СД 2 типа позволяет уменьшить индекс миокарда до нормальных цифр, восстановить параметры variability ритма сердца, улучшить клиническое состояние больного, способствует снижению выраженности признаков диабетической нейропатии.

Заключение. Использование триметазида имеет практическое значение, позволяя врачу улучшить прогноз заболевания у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с СД 2 типа.

Российский кардиологический журнал 2018, 3 (155): 37–42
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-37-42>

Ключевые слова: триметазидин, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет.

Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко, Воронеж, Россия.

Кочеткова И. В.* — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии, Черных Т. М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и эндокринологии Панюшкина Г. М. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 iri4217@yandex.ru

АТФ — аденозинтрифосфат, BPC — variability ритма сердца, ДВКН — диабетическая вегетативная кардиальная нейропатия, ЖК — жирные кислоты, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИнМ — индекс миокарда, СД — сахарный диабет, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ФК — функциональный класс, ЭКГ — электрокардиограмма.

Рукопись получена 30.01.2018

Рецензия получена 06.02.2018

Принята к публикации 13.02.2018

AN EXPERIENCE OF TRIMETAZIDINE USAGE IN COMORBIDITY

Kochetkova I. V., Chernykh T. M., Panyushkina G. M.

Aim. To assess the dynamics of heart rate variability (HRV) during the therapy with trimetazidine instable angina patients comorbid with diabetes.

Material and methods. Totally, 110 stable angina patients studied, of III functional class (FC), comorbid with type 2 diabetes (DM2), that is 53 with diabetic vegetative cardiac neuropathy, and other 57 with no diabetes, that is with no vegetative cardiac neuropathy, investigated with hardware and software complex.

Results. Usage of trimetazidine instable angina patients of III FC, comorbid with DM2, makes it to improve the myocardial index to normal levels, to restore variability parameters, clinical condition of the patient, and facilitates the improvement of diabetic neuropathy.

Conclusion. Usage of trimetazidine is practically worthy, making it to improve prognosis in coronary heart disease comorbid with DM2.

Russ J Cardiol 2018, 3 (155): 37–42

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-37-42>

Key words: trimetazidine, ischemic heart disease, diabetes.

N. N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia.

Современная стратегия оказания помощи больным с ишемической болезнью сердца (ИБС) включает модификацию факторов риска, медикаментозную терапию и реваскуляризационные вмешательства. За последние годы произошли значительные изменения в клиническом профиле больных с ИБС; классические коронарные факторы риска, включая гиперхолестеринемию, курение и артериальную гипертензию, контролируются изменением образа жизни и медикаментозной терапией [1].

Миокардиальные цитопротекторы — препараты различных химических классов, действие которых не связано с гемодинамическим эффектом, а опосредуется оптимизацией процессов образования и расхода энергии, коррекцией функции дыхательной цепи, нормализацией баланса между интенсив-

ностью процессов свободно-радикального окисления и антиоксидантной защитой, непосредственным влиянием на кардиомиоциты, что способствует их выживаемости в условиях ишемии, препятствует формированию “метаболического ремоделирования миокарда” — патологических изменений, опосредованных избытком активации жирных кислот в кардиомиоците [2]. Единой классификации кардиоцитопротекторов не существует, поэтому с нашей точки зрения привлекает внимание классификация, построенная на основании локализации фармакологического эффекта препарата [3]. Оптимизация энергетического метаболизма миокарда предоставляет большие возможности в плане защиты сердечной мышцы от ишемических повреждений [4]. Однако при выборе препарата следует учитывать, что окисление глюкозы

в метаболической цепи синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) требует на одну молекулу АТФ на 35-40% кислорода меньше, чем при окислении жирных кислот, при этом экономия кислорода обеспечивается не только за счет особенностей метаболического цикла окисления глюкозы (до 20%), но и за счет отсутствия необходимости поступления жирных кислот в митохондрии (около 15-20%), активный транспорт которых требует АТФ, дефицитного в условиях гипоксии. Установлено, что ишемия миокарда на клеточном уровне характеризуется снижением окисления глюкозы и повышением использования жирных кислот (ЖК). Резкий дисбаланс между окислением глюкозы и ЖК в сторону последних, а также повышенная концентрация ЖК в ишемизированной зоне являются основными факторами реперфузионного повреждения и дисфункции миокарда, развития опасных нарушений ритма сердца. Поэтому использование препаратов, разными путями блокирующих бета-окисление ЖК и на альтернативной основе стимулирующих окисление глюкозы, рассматривается как наиболее перспективное направление миокардиальной цитопротекции. Наиболее изученными препаратами, блокирующими окисление ЖК, являются р-FOX-ингибиторы (partial fatty and oxidation inhibitors), к которым относятся используемые в России триметазидин и мельдоний. Каждый из этих препаратов имеет свой механизм блокирования окисления ЖК [5].

Триметазидин тормозит бета-окисление длинноцепочечных и короткоцепочечных ЖК в митохондриях, блокируя последнюю реакцию 4-стадийного процесса окисления ЖК (3-кетоацил-КоА-тиолазу), что сопровождается относительным возрастанием роли гликолиза в миокарде с соответственным увеличением эффективности процесса энергообразования и одновременным уменьшением образования свободных радикалов на фоне блокады бета-окисления ЖК [6].

Триметазидин обычно очень хорошо переносится. Достаточно отметить, что среди 396 пациентов, принимавших препарат в исследовании АТР, лишь 3 сообщили о развитии побочных эффектов (головная боль, боль в животе, желудочно-кишечное расстройство) [7].

Триметазидин — первый препарат из группы миокардиальных цитопротекторов, рекомендованный экспертами Европейского общества кардиологов, Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца, а также экспертами Всероссийского научного общества кардиологов (ныне — Российское кардиологическое общество) в качестве антиангинального средства для лечения больных стабильной стенокардией [8], что явилось отражением клинических исследований, проведенных как за рубежом, так и в нашей стране: TRIMPOL-1, ТАСТ, ТРИ-

УМФ, ПРИМА и др. Согласно российским рекомендациям по диагностике и лечению стабильной стенокардии, триметазидин показан к назначению на любом этапе терапии стабильной ИБС для усиления антиангинальной эффективности гемодинамически активных препаратов (бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция или нитратов), а также в качестве альтернативы при их непереносимости или противопоказаниях к применению [9].

В связи с малым временем изучения цитопротекторов отсутствует серьезная доказательная база их влияния на выживаемость и смертность у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Однако полученные к настоящему времени клинические данные, свидетельствующие о повышении эффективности лечения пациентов с ИБС, свидетельствуют о перспективности их применения в комбинированной терапии больных с сердечно-сосудистой патологией [6].

Целью нашего исследования явилось изучение влияния цитопротективного препарата — Предуктала ОД® 80 мг (АО “Сервье”) на вариабельность ритма сердца (ВРС) у больных ИБС в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2 типа.

Задачи исследования:

1. Оценить влияние Предуктала ОД® на вариабельность сердечного ритма.
2. Изучить клиническую эффективность Предуктала ОД® у пациентов ИБС и СД.
3. Выявить влияние Предуктала ОД® на выраженность признаков диабетической нейропатии.

Материал и методы

В исследование было включено 110 пациентов больных ИБС со стенокардией напряжения в сочетании с СД 2 типа (53 человека с диабетической вегетативной кардиальной нейропатией, ДВКН) и ИБС, стенокардией напряжения (57 человек — без ДВКН) и 25 человек — группа контроля (практически здоровые). Схема проведенного исследования представлена на рисунке 1.

В одну группу вошли пациенты со стенокардией напряжения — 57 человек, которые после статистической оценки однородности группы были рандомизированы на 2 подгруппы с включением триметазидина 80 мг (Предуктала ОД®) (1 капсула 1 раз/сут.) в комплексную терапию и без включения Предуктала ОД® в комплексную терапию (рис. 1). Вторая группа включала 53 человека — пациентов с ИБС, стенокардией напряжения и сахарным диабетом 2-го типа. Эта группа была также разделена на две подгруппы, с включением Предуктала ОД® 80 мг в комплексную терапию и без включения Предуктала ОД® в комплексную терапию.

Первую группу представляли пациенты с клиническим диагнозом: ИБС, стабильная стенокардия

Переход на новую форму

Уважаемые коллеги!

Компания АО «Сервье» сообщает о завершении с января 2018 г. производства формы лекарственного препарата Предуктал МВ 35 мг и полном переходе на новую форму выпуска – Предуктал ОД 80 мг.

Новая лекарственная форма – Предуктал ОД (МНН триметазидин) – капсулы с пролонгированным высвобождением, дозировка 80 мг, упаковка №30 и №60.

Режим дозирования новой формы Предуктала ОД 80 мг – одна капсула в сутки. Благодаря инновационной технологии при приеме препарата обеспечивается пролонгированное высвобождение триметазидина в ЖКТ с поддержанием его стабильной концентрации в плазме крови в течение 24 часов. Применение новой формы препарата позволит значительно увеличить приверженность пациентов лечению за счет однократного приема, что в свою очередь позволит более эффективно контролировать симптомы стабильной стенокардии.

Фармакокинетическая эквивалентность Предуктала МВ для двукратного приема (35 мг) и новой формы Предуктала ОД 80 мг для однократного приема доказана в сравнительном исследовании, необходимом для регистрации препарата и проведенном согласно европейским требованиям и стандартам.

Предуктал ОД 80 мг сохраняет все свойства Предуктала МВ 35 мг, обеспечивая:

- высокую эффективность по снижению приступов стенокардии;
- улучшение функционального класса ИБС и ХСН;
- уменьшение ремоделирования миокарда и повышение выживаемости больных.

Компания АО «Сервье» направляет максимум своих усилий на удовлетворение потребностей пациентов благодаря вкладу в терапевтический прогресс. Именно это послужило стимулом для создания инновационной, более удобной и эффективной формы выпуска. Использование Предуктала ОД 80 мг позволит повысить приверженность большинства пациентов проводимой терапии на фоне высокой эффективности и переносимости.



Apple, the Apple logo and Iphone are trademarks of Apple Inc., registered in the U.S. and other countries. App Store is a service mark of Apple Inc. Google Play and the Google Play logo are trademarks of Google Inc.



www.onedayhelp.ru

24 НОВАЯ ФОРМА

ОТ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО КРИЗИСА К КОМФОРТНОЙ ЖИЗНИ



Базовый антиишемический препарат. Теперь 1 капсула в день

СОСТАВ: * 1 твердая капсула с пролонгированным высвобождением содержит триметазидина дигидрохлорида 80 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** * Длительная терапия ишемической болезни сердца: профилактика приступов стабильной стенокардии в составе моно- или комбинированной терапии. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** * Внутрь, по 1 капсуле 1 раз в сутки, утром во время завтрака. Оценка пользы от лечения может быть проведена после трех месяцев приема препарата. Прием препарата следует прекратить, если за это время улучшения не наступило. Пациенты с почечной недостаточностью умеренной степени тяжести (КК 30-60 мл/мин) рекомендуется снижение дозы, т.е. 1 таблетка, содержащая 35 мг триметазидина, в день. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** * Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Болезнь Паркинсона, симптомы паркинсонизма, тремор, синдром «беспокойных ног» и другие, связанные с ними двигательные нарушения. Тяжелая почечная недостаточность (КК < 30 мл/мин). Непереносимость фруктозы/сахарозы, наличие синдрома глюкозо-галактозной мальабсорбции, сахарозо-изомальтозной недостаточности и других ферментопатий, связанных с непереносимостью сахарозы, входящей в состав препарата. Из-за отсутствия достаточного количества клинических данных пациентам до 18 лет назначение препарата не рекомендуется. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** * Предуктал® ОД не предназначен для купирования приступов стенокардии и не показан для начального курса терапии нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда на догоспитальном этапе или в первые дни госпитализации. В случае развития приступа стенокардии следует пересмотреть и адаптировать лечение (лекарственную терапию или проведение процедуры реваскуляризации). Предуктал® ОД может вызывать или ухудшать симптомы паркинсонизма (тремор, акинезию, повышение тонуса), поэтому следует проводить регулярное наблюдение пациентов, особенно пожилого возраста. Могут отмечаться случаи падения, связанные с неустойчивостью в позе Ромберга и «шаткостью» походки или выраженным снижением АД, особенно у пациентов, принимающих гипотензивные препараты. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ:** * **БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ:** * Не рекомендуется во время беременности. Не следует применять в период грудного вскармливания. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОТРАНСПОРТОМ И ВЫПОЛНЯТЬ РАБОТЫ, ТРЕБУЮЩИЕ ВЫСОКОЙ СКОРОСТИ ПСИХОМОТОРНЫХ РЕАКЦИЙ:** * Наблюдались случаи головокружения и сонливости, что может повлиять на способность к управлению автомобилем и выполнению работ, требующих повышенной скорости физической и психической реакций. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** * Часто: боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, астения, головокружение, головная боль, кожная сыпь, зуд, крапивница, астения. **Редко:** ощущение сердцебиения, экстрасистолия, тахикардия, выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия, которая может сопровождаться общей слабостью, головокружением или потерей равновесия, особенно при одновременном приеме гипотензивных препаратов, «приливы» крови к коже лица. **Неуточненной частоты:** запор, симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, повышение тонуса), «шаткость» походки, синдром «беспокойных ног», другие связанные с ними двигательные нарушения, обычно обратимые после прекращения терапии, нарушения сна (бессонница, сонливость), острый генерализованный экзантематозный пустулез, отек Квинке, агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, гепатит. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:** * Триметазидин предотвращает снижение внутриклеточной концентрации аденозинтрифосфата (АТФ) путем сохранения энергетического метаболизма клеток в состоянии гипоксии. Триметазидин не оказывает прямого воздействия на показатели гемодинамики. **ФОРМА ВЫПУСКА:** * Капсулы с пролонгированным высвобождением 80 мг. По 10 капсул в блистер из ПА/Ал/ПВХ пленки и фольги алюминиевой. По 3 или 6 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. По 9 капсул в блистер из ПА/Ал/ПВХ пленки и фольги алюминиевой. По 3 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.



*Смотрите полную информацию о препарате в инструкции по применению.
 АО «Сервье» 125047, Москва, ул. Лесная, д. 7. Тел.: +7 (495) 937-07-00, факс: +7 (495) 937-07-01. www.servier.ru
 Материал предназначен для специалистов.

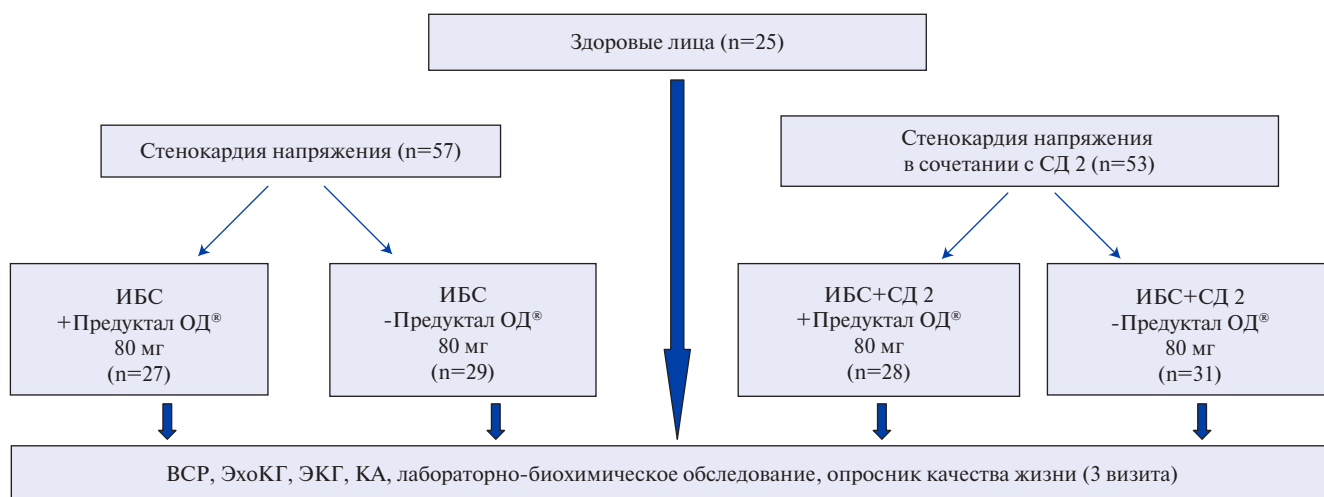


Рис. 1. Схема проведенного исследования.

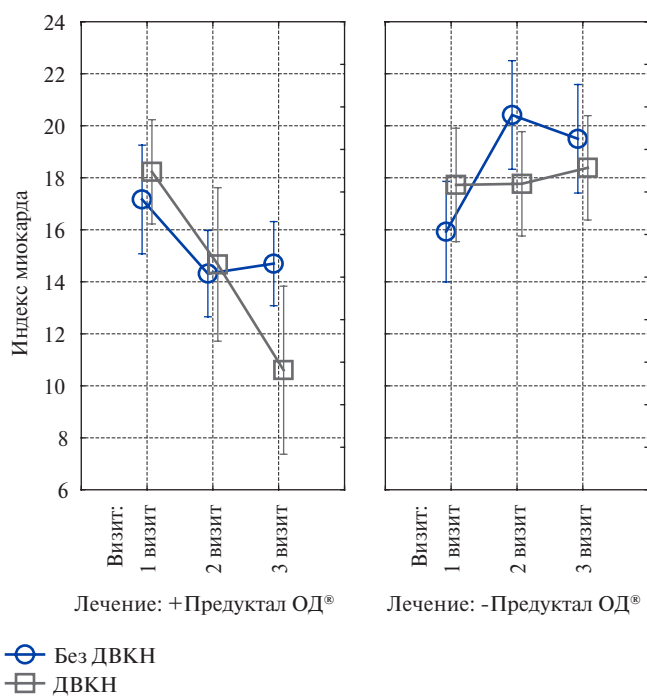


Рис. 2. Динамика ИМ у пациентов с ДВКН на фоне лечения с добавлением Предуктала ОД®.

напряжения, функциональный класс (ФК) III. Атеросклероз коронарных артерий и аорты. Кардиосклероз атеросклеротический, НК 2а. Гипертоническая болезнь III стадии, гипертрофия левого желудочка, дислипидемия, риск ССО 4.

Вторая группа — пациенты (53 человека) с ИБС, стабильной стенокардией напряжения, ФК III. Атеросклероз коронарных артерий и аорты. Кардиосклероз атеросклеротический, НК 2а. Гипертоническая болезнь III стадии, гипертрофия левого желудочка, дислипидемия, риск ССО4. СД 2 типа, средней степени тяжести.

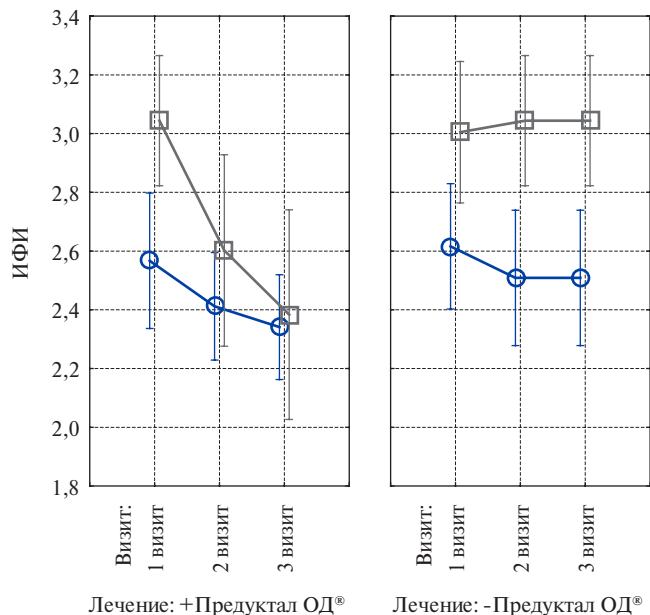
Все больные были пациентами БУЗ ВО Воронежской областной клинической больницы № 1 (главный врач — Вериковский В.А.) — базы клиники госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, которые прошли стандартное общепринятое обследование, в том числе инструментальное и лабораторное. Обследование включало общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, ЭКГ в 12 стандартных отведениях, ЭхоКГ, УЗИ внутренних органов, ЭКГ — Холтеровское мониторирование. Измерялось артериальное давление, рост и вес, рассчитывался индекс массы тела. У части пациентов проводилась селективная коронароангиография с оценкой числа и степени выраженности поражения атеросклеротическим процессом коронарных артерий.

Оценивался уровень ВРС с помощью аппаратно-программного комплекса “Холтер-ДМС”.

В работе использовались такие статистические методы, как методы корреляционного анализа, методы оценки репрезентативности и однородности формируемых выборок, методы определения достоверности средних значений с применением для зависимых и независимых выборок, методы регрессионного и кластерного анализа, методы дисперсионного анализа и его непараметрический аналог с использованием критериев Фишера, Фридмана, Краскела-Уоллиса, Бонферрони, t-критерия. Графики и диаграммы выполнялись с использованием встроенного пакета прикладной графики и статистического анализа программы Excel 2010 и пакета “Statistica 8.0” для Windows.

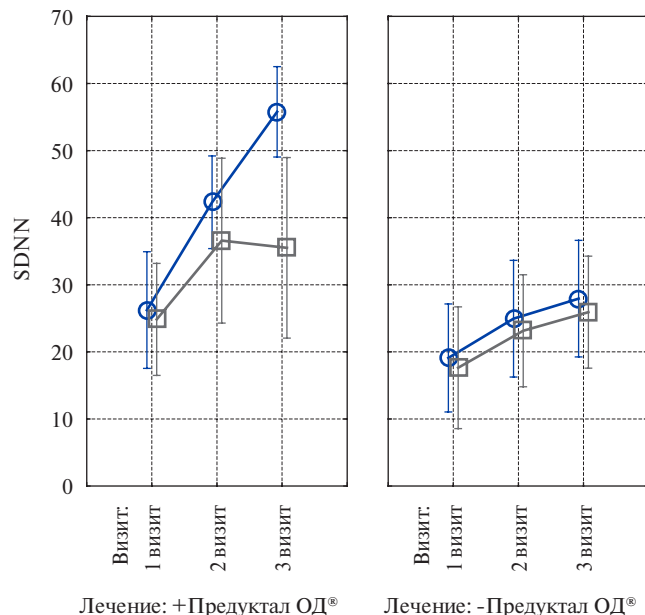
Результаты

Индекс миокарда (ИМ) у пациентов с автономной нейропатией статистически значимо снизился при третьем визите у пациентов, получавших в ком-



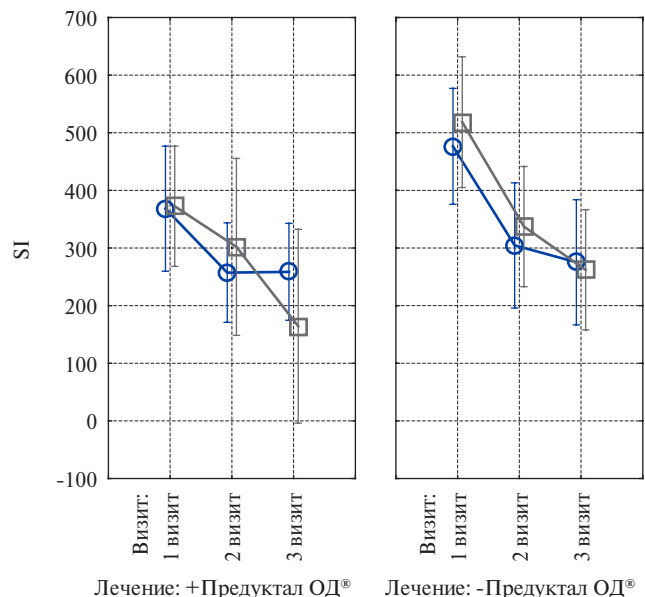
○ Без ДВКН
 □ ДВКН

Рис. 3. Динамика ИФИ на фоне лечения с добавлением Предуктала ОД® 80 мг (1 капсула 1 раз/сут.) у пациентов с ДВКН.



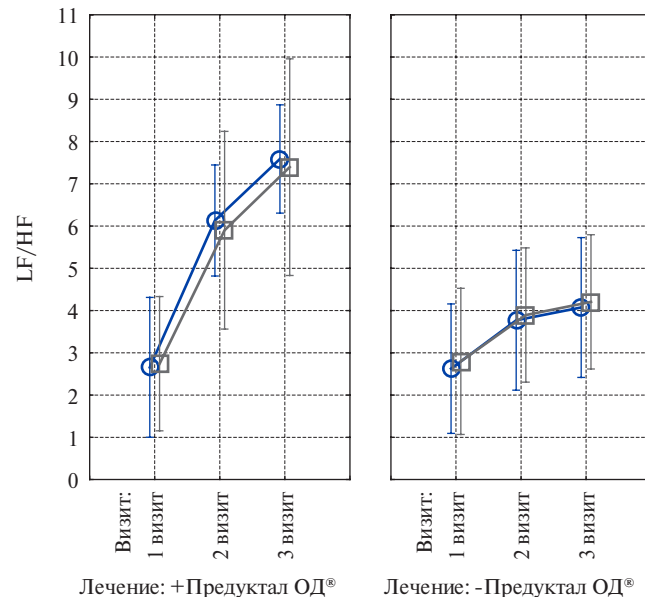
○ Без ДВКН
 □ ДВКН

Рис. 4. Динамика SDNN у пациентов с ДВКН в процессе лечения на фоне подключения Предуктала ОД® 80 мг (1 капсула 1 раз/сут.).



○ Без ДВКН
 □ ДВКН

Рис. 5. Динамика SI у пациентов с ДВКН при подключении к лечению Предуктала ОД® 80 мг (1 капсула 1 раз/сут.).



○ Без ДВКН
 □ ДВКН

Рис. 6. Динамика индекса вегетативного равновесия LF/HF у пациентов с ДВКН при подключении к лечению Предуктала ОД® 80 мг.

плексной терапии Предуктал ОД 80 мг (1 капсула 1 раз/сут.), в тоже время как у пациентов с ДВКН или без нее при обычном лечении изменений ИнМ не отмечено (рис. 2).

Анализ индекса функциональных изменений (ИФИ) показал следующее (рис. 3). На первом визите у пациентов с ДВКН отмечены более значительные цифры функционального напряжения 2,8-3,3

по сравнению с ИФИ у пациентов без ДВКН, у которых исходно отмечены небольшие значения адаптационного потенциала, что может говорить о невысоком напряжении функциональных механизмов регуляции. При последующих визитах в рамках проводимого лечения у пациентов с ДВКН значения адаптационного потенциала статистически значимо снижаются и при третьем визите могут почти достигать удовлетворительной адаптации. У пациентов с ДВКН, не принимавших Предуктал ОД[®], ИФИ остается высоким и свидетельствует об отсутствии снижения функционального напряжения в процессе всего времени лечения.

Анализ суммарного эффекта вегетативной регуляции кровообращения в течение 3 мес. наблюдения у пациентов с ДВКН в процессе лечения при подключении Предуктала ОД[®] 80 мг (1 капсула 1 раз/сут.) показывает, что стандартное отклонение NN интервалов (SDNN) возрастает незначительно, статистически недостоверно, т.е. вариабельность ритма сердца при наличии даже доклинической I стадии нейропатии существенно не возрастает. Тем не менее, следует отметить тенденцию в увеличении SDNN, т.к. при отсутствии Предуктала ОД[®] в комплексной терапии вариабельность совсем не изменяется (рис. 4).

Что касается динамики стресс-индекса (SI), то следует отметить его постепенное снижение, достигающее своего максимума при третьем визите ($p < 0,05$) (рис. 5). Это относится в большей мере к пациентам с ДВКН, принимавших в течение 3 мес. в составе комплексной терапии Предуктал ОД[®] 80 мг. Вместе с тем, надо отметить, что и у пациентов с ДВКН и без признаков ДВКН, не принимавших

Предуктал ОД[®], также отмечается снижение стресс-индекса к третьему визиту ($p < 0,05$).

Оценивая спектральные характеристики ритма сердца, в частности индекс вегетативного баланса (LF/HF), по нашим данным (рис. 6), устойчиво возрастает к третьему визиту как у пациентов с ДВКН, так и у больных при отсутствии ДВКН на фоне приема Предуктала ОД[®] 80 мг (1 капсула 1 раз/сут.) ($p < 0,05$). В меньшей мере лишь в рамках тенденции отмечается увеличение LF/HF у пациентов с ДВКН или без неё при комплексной терапии без добавления Предуктала ОД[®]. По-видимому, несмотря на проводимое лечение, постепенно формируется сдвиг в сторону преобладания активности центрального контура регуляции над автономным, т.е. централизация управления системой кровообращения с преобладанием симпатических устойчивых влияний.

Заключение

1. Предуктал ОД[®] 80 мг (1 капсула 1 раз/сут.) в комплексе со стандартным лечением позволяет уменьшить ИнМ до нормальных цифр (0-14%), восстановить параметры вариабельности ритма сердца.

2. Длительная миокардиальная цитопротекция Предуктала ОД[®] 80 мг в сочетании с комплексной терапией ИБС сопровождается улучшением клинического состояния больного.

3. При развитии у пациента с ИБС и СД 2 типа доклинических признаков ДВКН использование Предуктала ОД[®] 80 мг в комплексной терапии основного заболевания является целесообразным, способствуя снижению выраженности признаков диабетической нейропатии.

Литература

1. Fragasso G, Rosano G, Baek SH, et al. Effect of partial fatty acid oxidation inhibition by trimetazidine on mortality and morbidity in heart failure: Results from an international multicentre retrospective cohort study. *Int J Cardiol* 2013; 163 (3): 320-5.
2. Glezer MG, Saygitov RT. Adherence of Patients With Stable Angina to Treatment With Trimetazidine MR and Frequency of Emergency Medical Care: Results of the EFFECT Study. *Kardiologija* 2012; 11: 4-11. (In Russ.) Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Приверженность больных со стабильной стенокардией к терапии Предукталом МВ и ее связь с частотой обращений за медицинской помощью по экстренным показаниям: результаты исследования ЭФФЕКТ. *Кардиология* 2012; 11: 4-11.
3. Peng S, Zhao M, Wan J, et al. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol* 2014; 177 (3): 780-5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.10.149.
4. Glezer MG, Astashkin EI, Novikova MV. The mechanism of action of trimetazidine metabolic cytoprotector in acute ischemia/reperfusion injury. *Cardiosomatika* 2014; 2: 24-30. (In Russ.) Глезер М.Г., Асташкин Е.И., Новикова М.В. Механизм действия метаболитического цитопротектора триметазидина при остром ишемически-реперфузионном повреждении. *Кардиосоматика* 2014; 2: 24-30.
5. 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. Epub 2015 Mar 27.
6. National guidelines RHF, the RCS and RSMOT for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision). *Journal of Heart Failure* 2013; 14 (7): 379-472. (In Russ.) Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) *Сердечная недостаточность* 2013; 14 (7): 379-472.
7. Sadkova EV, Streletskaya GN, Kochetkova IV. The study of heart rate variability in the evaluation of the functional state of the cardiovascular system in patients with diabetes. *Youth innovation Bulletin*. 2015; 4, 1: 74-5. (In Russ.) Садкова Е.В., Стрелецкая Г.Н., Кочеткова И.В. Исследование вариабельности сердечного ритма в оценке функционального состояния сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом. *Молодежный инновационный вестник*. 2015; 4, 1: 74-5.
8. Kochetkova IV, Kuchkovskaya TP, Chernykh TM. Use of cytoprotectors for the correction of disorders of the autonomic nervous system in patients with diabetes/In collection: Problems of modern medicine: current issues Collection of scientific papers on the results of international scientific-practical conference. 2015. p. 218-20. (In Russ.) Кочеткова И.В., Кучковская Т.П., Черных Т.М. Использование цитопротекторов для коррекции нарушений вегетативной нервной системы у больных сахарным диабетом/В сборнике: Проблемы современной медицины: актуальные вопросы Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. 2015. с. 218-20.
9. Minakov EV, Kochetkova IV, Streletskaya GN. Prediction of the total effect of vegetative regulation of blood circulation in the treatment process. Doctor-graduate student. 2014; 63, 2.1: 191-6. (In Russ.) Минаков Э.В., Кочеткова И.В., Стрелецкая Г.Н. Прогнозирование суммарного эффекта вегетативной регуляции кровообращения в процессе лечения. *Врач-аспирант*. 2014; 63, 2.1: 191-6.