

doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-34-40

Обзорная статья / Review article

Фармакотерапевтические подходы к лечению стабильной стенокардии: трудные вопросы – простые решения

Ж.М. Сизова^{1,2}, ORCID: 0000-0002-1242-7074, sizova-klinfarma@mail.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Методический центр аккредитации специалистов; 117418, Россия, Москва, Нахимовский проспект, д. 49

Резюме

Сердечно-сосудистые заболевания, в первую очередь ишемическая болезнь сердца, являются основной причиной инвалидизации; уровень ежегодной смертности таких пациентов, по данным различных регистров, составляет 2–3%. Это объясняет интерес практических врачей к вопросам фармакотерапии стабильных форм ИБС с позиций современных знаний о патогенезе заболевания и приверженности лечению. Особенности патогенеза ИБС в виде повышенной потребности миокарда в кислороде, повышения пред- и постнагрузки на сердце диктуют необходимость назначения ритмоурежающих ЛС – бета-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов, ивабрадина или их комбинаций, а также нитросодержащих препаратов; с целью миокардиальной цитопroteкции – триметазидин, ранолазин. Однако использование препаратов гемодинамического действия (бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов) не всегда эффективно контролирует симптомы стенокардии даже при применении их в комбинации. Это диктует необходимость совершенствования медикаментозного воздействия на ишемизированный миокард с учетом нарушений, происходящих в метаболизме кардиомиоцитов при гипоксии. В связи с этим применение триметазидина на начальных этапах ишемии – на уровне нарушения метаболизма не позволяет развиваться более поздним осложнениям: нарушениям сократительной функции кардиомиоцитов и миокарда в целом. Накоплен большой клинический опыт применения триметазидина при стабильной стенокардии у больных пожилого возраста, с дисфункцией левого желудочка и явлениями хронической сердечной недостаточности. Для улучшения приверженности лечению больных ИБС является создание ЛС с удобным режимом дозирования. Одним из таких препаратов является Депренорм ОД 70 мг – миокардиальный цитопroteктор с собственной матрицей модифицированного высвобождения для однократного применения. Создание препаратов с удобным для пациента режимом дозирования позволит решить вопрос повышения приверженности пациентов к лечению и, как следствие, снижения частоты приступов стенокардии и улучшения качества жизни такой категории больных.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стенокардия, прекондиционирование, цитопroteкция, триметазидин, оригинальный препарат, дженерик, фармакотерапия

Для цитирования: Сизова Ж.М. Фармакотерапевтические подходы к лечению стабильной стенокардии: трудные вопросы – простые решения. *Медицинский совет*. 2021;(4):34–40. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-34-40.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Pharmacotherapeutic approaches targeting stable angina: simple solutions to complex problems

Zhanna M. Sizova^{1,2}, ORCID: 0000-0002-1242-7074, sizova-klinfarma@mail.ru

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Methodological Centre for Accreditation of Specialists; 49, Nakhimovsky Ave., Moscow, 117418, Russia

Abstract

Cardiovascular diseases, especially coronary heart disease (CHD), are the leading cause of disability; various registry data show that the annual mortality rate of such patients is 2–3%. This explains the interest of practitioners in the pharmacotherapy of stable forms of coronary artery disease using current progress in the understanding of the pathogenesis of this disease and treatment compliance. Features of the pathogenesis of CHD in the form of increased myocardial oxygen demand, increased pre- and afterload on the performance of the heart necessitate the prescription of rhythm-reducing drugs such as beta-blockers, calcium channel blockers, ivabradine or their combinations, as well as nitric-containing drugs; trimetazidine, ranolazine for the purpose of myocardial cytoprotection. However, the use of hemodynamic drugs (beta-blockers, calcium channel blockers) does not always effectively relieve the symptoms of angina pectoris, even when used in combination with other drugs. This dictates the need to improve the drug effect on the ischemic myocardium with due account for the hypoxia-induced metabolic dysfunction of cardiac myocytes. In this regard, the use of trimetazidine at the initial stages of ischemia – at the level of metabolic dysfunction does not allow for the development of delayed complications: contractile dysfunction of cardiac

myocytes and myocardium in general. A wealth of clinical experience has been gained in the use of trimetazidine to treat stable angina pectoris in elderly patients, left ventricular dysfunction and symptoms of chronic heart failure.

Drugs with a patient-friendly dosage regimen have been created to improve treatment compliance in patients with coronary artery disease. One of these drugs is once-daily modified release matrix tablets of myocardial cytoprotector Deprenorm OD, 70 mg. The creation of drugs with a patient-friendly dosage regimen will help boost patient compliance to medication and, as a result, reduce the frequency of angina attacks and improve the quality of life in this category of patients.

Keywords: coronary heart disease, angina pectoris, preconditioning, cytoprotection, trimetazidine, original drug, generic, pharmacotherapy

For citation: Sizova Zh.M. Pharmacotherapeutic approaches targeting stable angina: simple solutions to complex problems. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4):34–40. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-34-40.

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на возможности современной фармако-терапии и накопленный опыт по реваскуляризации миокарда, сердечно-сосудистые заболевания, в первую очередь ишемическая болезнь сердца (ИБС), являются основной причиной инвалидизации и смертности трудоспособного населения в экономически развитых странах [1].

Больные стабильной стенокардией, в т. ч. перенесшие инфаркт миокарда (ИМ), составляют самую многочисленную группу среди больных ИБС. Уровень ежегодной смертности таких пациентов, по данным различных регистров, составляет 2–3% [2]. Кроме того, качество жизни больных ИБС, как правило, находится на низком уровне со значительными ограничениями в повседневной жизни из-за возникающих приступов стенокардии. Это объясняет интерес практических врачей к вопросам тактики ведения таких пациентов и выбору оптимальных подходов к антиангинальной (противоишемической) терапии.

В основу выбора антиангинальной лекарственной терапии у больных со стабильным течением ИБС положен принцип доказательности (Рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов, 2019 г.) [2, 3].

Согласно современным клиническим рекомендациям [2], с целью уменьшения клинических проявлений стенокардии в клинической практике используют два ряда (линии) антиангинальных лекарственных средств (ЛС). К препаратам первой линии относят бета-адреноблокаторы и антагонисты кальция, к препаратам второй линии (препараты резерва) – длительно действующие нитросодержащие препараты, никорандил, ивабрадин, триметазидин и ранолазин. Важно отметить, что такое деление ЛС является достаточно условным в связи отсутствием обоснованных сравнительных данных о преимуществах того или иного препарата. Влияние на продолжительность жизни больных ИБС доказано только у бета-адреноблокаторов и верапамила, к применению которых существует ряд противопоказаний [4].

Зарубежными авторами предложен более свободный алгоритм выбора ЛС и их комбинаций у больных стабильной стенокардией, в основу которого положен принцип

индивидуального подхода с учетом гемодинамических показателей, наличия сопутствующих заболеваний и переносимости ЛС. Такой алгоритм получил название «бриллиантовый подход», было достигнуто согласованное мнение экспертов о преимуществах такого подхода при выборе тактики лечения пациента со стабильным течением ИБС по сравнению с клиническими рекомендациями.

Более того, особенности патогенеза ИБС в виде повышенной потребности миокарда в кислороде в результате увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС), повышения пред- и постнагрузки на сердце диктуют необходимость назначения ритмоурежающих ЛС – бета-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов, ивабрадина или их комбинаций, а также нитросодержащих препаратов; с целью увеличения коронарного кровотока – никорандил, триметазидин, ранолазин [5, 6].

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ

Нами была изучена частота назначения врачами первичного звена в реальной клинической практике различных антиангинальных ЛС по данным анализа записей 1 206 амбулаторных медицинских карт больных стабильной ИБС (652 мужчины и 556 женщин в возрасте от 48 до 69 лет, средний возраст – $58,9 \pm 7,7$ лет), наблюдавшихся в городской поликлинике №2 ДЗМ.

Результаты анализа показали, что бета-адреноблокаторы назначались 77,6% амбулаторным больным ИБС; дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов – 54,5%; недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов – 8,4%; препараты изосорбида-динитрата (ИСДН) – 29,6%; изосорбида-5 мононитрата (И5МН) – 20,6%; никорандил – 2,5%; ивабрадин – 2,0%; триметазидин – 12,2% больным ИБС (табл.).

Полученные данные свидетельствуют, что традиционно для купирования и уменьшения частоты приступов стенокардии в амбулаторно-поликлинической практике используются нитраты. Однако при назначении данной группы препаратов нередко наблюдаются нежелательные лекарственные реакции, в частности появление головной боли. Кроме того, многочисленные исследования, в т. ч.

результаты диссертационного исследования (Н.В. Козлова), подтверждают частое развитие толерантности к нитро-содержащим препаратам при их длительном применении в виде снижения клинического эффекта, подтверждаемое снижением функции эндотелия в виде уменьшения прироста диаметра плечевой артерии в условиях пробы с реактивной гиперемией¹.

Одной из возможных причин развития толерантности к нитратам является активация процессов свободнорадикального окисления, приводящая к снижению активности антиоксидантных ферментов.

Использование препаратов гемодинамического действия (бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов) не всегда эффективно контролируют симптомы стенокардии даже при применении их в комбинации [7]. Поскольку приступы стенокардии возникают вследствие повышения потребности миокарда в кислороде, терапия, направленная на снижение ЧСС и АД, является патогенетически обоснованной.

Важно отметить, что бета-адреноблокаторы не только улучшают качество жизни больных стабильной ИБС вследствие снижения частоты приступов стенокардии, но и способны улучшить прогноз после перенесенного ИМ (в течение первого года) и присоединения явлений хронической сердечной недостаточности. Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов по антиангинальной эффективности сопоставимы с бета-адреноблокаторами, действуют преимущественно на тонус артериол, улучшают кровоток и доставку кислорода к ишемизированной зоне миокарда и рекомендованы при сочетании стабильной стенокардии и АГ [3]. Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов по ритмоурежающему действию схожи с бета-адреноблокаторами и могут быть использованы у больных ИБС при непереносимости бета-адреноблокаторов или наличии противопоказаний к ним.

К особой категории пациентов с ИБС, в лечении которых практические врачи испытывают трудности, относятся больные с гипотонией, бронхиальной астмой и перемежающейся хромотой. В таких случаях следует использовать блокатор f-каналов ивабрадин, не оказывающий влияния на показатели центральной гемодинамики [8]. Механизм отрицательного хронотропного действия ивабрадина обусловлен ингибированием f-каналов, которые находятся в основном в пейсмекерных клетках синусного узла, что приводит к уменьшению угла наклона спонтанной диастолической деполяризации, увеличению диастолы. Очередной потенциал действия возникает позднее, и тем самым уменьшается ЧСС и, как следствие, снижается потребность миокарда в кислороде.

В последние годы большой интерес вызывают препараты модуляторов (активаторов) калиевых каналов, представителем которых является никорандил. Результаты клинических исследований зарубежных и отечественных авторов [9, 10] свидетельствуют о высокой антиангинальной

- **Таблица.** Частота назначения врачами первичного звена антиангинальных ЛС в условиях городской поликлиники
- **Table.** Primary health care physicians' prescribing patterns for antianginal drugs in city polyclinic environments

Группы препаратов	Количество больных, получавших ЛС, абс. (%)	Продолжительность лечения, мес., М ± m
Бета-адреноблокаторы	936 (77,6)	147,9 ± 37,2
Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов	657 (54,5)	102,9 ± 28,8
Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов	101 (8,4)	134,5 ± 32,2
ИСДН ИСМН	357 (29,6) 248 (20,6)	14,8 ± 2,5 16,7 ± 3,9
Никорандил	30 (2,5)	26,8 ± 4,9
Ивабрадин	24 (2,0)	13,3 ± 2,1
Триметазидин	148 (12,2)	4,4 ± 0,7

эффективности препарата. В отличие от бета-адреноблокаторов и блокаторов кальциевых каналов никорандил практически не влияет на ЧСС, сердечную проводимость и сократительную способность миокарда; в отличие от антиангинальных ЛС нитратной структуры к действию никорандила не отмечено развития толерантности. Препарат целесообразно назначать больным ИБС, которые имеют противопоказания, плохо переносят или имеют симптомы стенокардии, недостаточно контролируемые бета-адреноблокаторами, блокаторами кальциевых каналов и нитратами.

МИОКАРДИАЛЬНЫЕ ЦИТОПРОТЕКТОРЫ В ЛЕЧЕНИИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ

Доказано, что ИБС относится к многофакторным заболеваниям с многочисленными звеньями патогенеза: вазоспазм, нарушение функции эндотелия, воспаление, микроциркуляторная дисфункция и т. д. Кроме того, в условиях ишемии миокарда развивается дефицит аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). Использование ЛС первой линии (бета-адреноблокаторы и блокаторы кальциевых каналов), а также препараты резерва (нитраты, ивабрадин, никорандил) не всегда эффективно контролируют симптомы заболевания даже при применении их в комбинации. По-видимому, это связано с тем, что возможности антиангинальной терапии ограничены наличием других адаптационных процессов, оказывающих существенное влияние на кардиомиоциты и миокард в целом, что диктует необходимость дальнейшего совершенствования медикаментозного воздействия на ишемизированный миокард с учетом формирования новых представлений о нарушениях, происходящих в метаболизме кардиомиоцитов при гипоксии.

Известно, что ишемия миокарда на клеточном уровне характеризуется снижением окисления глюкозы и повышением использования свободных жирных кислот (СЖК).

¹ Козлова Н.В. Возможности фармакологической коррекции коронарного резерва и эндотелиальной дисфункции у больных стабильной стенокардией напряжения: автореф. дис. ... к-та мед. наук. М.; 2018. 26 с.

Резкий дисбаланс между окислением глюкозы и использованием жирных кислот, а также повышенная концентрация жирных кислот в ишемизированной зоне являются основными факторами риска реперфузионного повреждения и дисфункции миокарда, развития опасных нарушений ритма сердца [11]. Изучение биохимических процессов, протекающих в ишемизированном миокарде, привело к созданию препаратов, способных воздействовать на определенные звенья патогенеза ишемии.

К препаратам, блокирующим окисление жирных кислот, относится широко используемый в повседневной клинической практике триметазидин [12]. Антиангинальное и антиишемическое действие триметазида [9–11] заключается в том, что под его воздействием в условиях ишемии нормализуется энергетический метаболизм клеток путем оптимизации использования кислорода миокардом за счет усиления аэробного гликолиза и уменьшения интенсивности окисления СЖК [12]. Это позволяет сердечной мышце оптимально использовать недостаточное в условиях ишемии количество кислорода и продолжать синтез АТФ, необходимый для нормального функционирования кардиомиоцитов. Данный механизм препятствует возникновению клеточного ацидоза и накоплению недоокисленных жирных кислот, лактата и кислых эквивалентов, которые и являются в определенной степени причиной возникновения ангинозной боли [13].

Таким образом, предотвращение приступа стенокардии происходит при использовании триметазида на начальных этапах ишемии – на уровне нарушения метаболизма, что не позволяет развиваться более поздним осложнениям: нарушениям сократительной функции кардиомиоцитов и миокарда в целом.

Триметазидин – первый препарат из группы миокардиальных цитопротекторов, рекомендованный экспертами Европейского общества кардиологов (ЕОК), Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (АКК/ААС), а также экспертами Российского кардиологического общества (РКО) в качестве антиангинального средства для лечения больных стабильной стенокардией [4, 14–16]. Согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению стабильной стенокардии 2020 г., 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 их применению [2].

Триметазидин может использоваться как в монотерапии, так и в комбинации с антиангинальными препаратами первой линии [17], в т. ч. в случаях, когда лимитировано назначение традиционных ЛС с гемодинамическим действием: при брадикардии, гипотонии, нарушениях атриовентрикулярной проводимости, а также при гемодинамически значимых стенозах клапанного аппарата сердца, бронхиальной астме, периферическом атеросклерозе и т. д. К настоящему времени накоплен большой

клинический опыт применения триметазида при стабильной стенокардии, в т. ч. у больных пожилого возраста, дисфункцией левого желудочка и явлениями хронической сердечной недостаточности [18, 19].

Изначально использовали традиционную лекарственную форму триметазида 20 мг для трехкратного применения в сутки, позже была создана лекарственная форма с замедленным контролируемым высвобождением действующего вещества – триметазидин МВ 35 мг (модифицированное высвобождение). Результаты отечественного исследования (Т.А. Федорова и соавт.) показали, что длительное применение (до 6 мес.) в качестве цитопротективной терапии триметазида МВ 35 мг и в комбинации его с селективным бета-адреноблокатором биспрололом у больных стабильной ИБС с сопутствующей ХСН улучшает клиническое течение заболевания, при этом снижение ФК стенокардии на 2-й степени удалось достигнуть у четверти больных на фоне сочетанной терапии.

Нередко перед практическим врачом стоит нелегкая задача по выбору ЛС при долгосрочной терапии стабильной ИБС. Что выбрать: оригинальный препарат или дженерик? И если дженерик (экономическая целесообразность заставляет врача воспользоваться в первую очередь именно дженериком), то какой именно, будет ли лечение дженерическим препаратом столь же эффективным и безопасным, как лечение оригинальным препаратом? Результаты ряда клинических исследований свидетельствуют о том, что не все дженерические препараты являются эквивалентными копиями оригинальных ЛС [20].

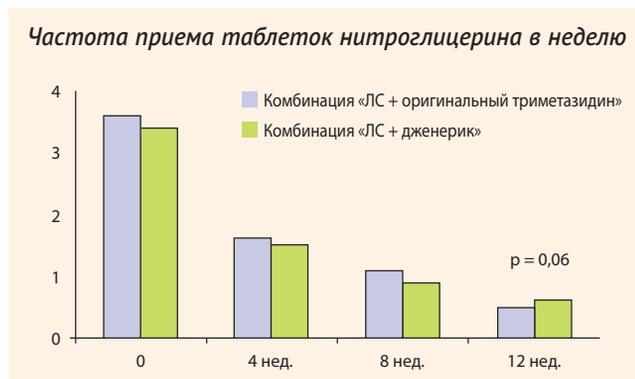
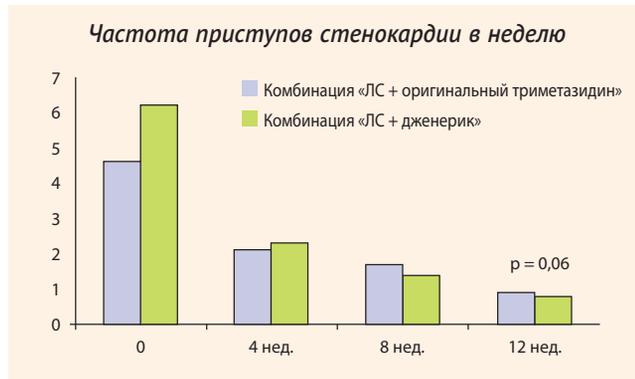
Оригинальным препаратом триметазида, зарегистрированным в России, является препарат Предуктал® МВ (лаборатория «Сервье», Франция), на российском аптечном рынке представлен целый ряд дженерических препаратов триметазида: Депренорм® МВ, Тримектал, Президин, Антистен® МВ и др. Одним из дженериков оригинального препарата триметазидин является препарат с доказанной терапевтической эквивалентностью Депренорм® МВ (производства компании ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия) для применения у больных стабильной ИБС.

Российское исследование «Кардиоканон» [21] по сравнительной оценке эффективности и безопасности комбинированной терапии у больных стенокардией напряжения II–III ФК, включающей оригинальные ЛС и дженерики, доказало (помимо уже имеющихся данных о биоэквивалентности ЛС) клиническую эквивалентность препарата Депренорм® МВ оригинальному триметазидину, что позволяет рассчитывать на равнозначный клинический эффект не только для профилактики приступов стенокардии (*рис.*), но и для вторичной профилактики осложнений у больных ИБС.

Кроме того, серьезной проблемой долгосрочной терапии больных стабильной ИБС является низкая приверженность пациентов лечению [22]. По данным анкетирования 776 больных, наблюдавшихся в КД №2 г. Москвы, проведенного нами в 2016 г., 51,8% больных стабильной ИБС были привержены рекомендациям и медикаментоз-

● **Рисунок.** Сравнительная оценка эффективности оригинального и дженерического препаратов триметазида у больных стабильной стенокардией

● **Figure.** Comparative evaluation of the efficacy of trimetazidine original and generic drugs in patients with stable angina pectoris



ному лечению; 35,5% пациентов лекарственные препараты принимали нерегулярно; 12,7% – принимали ЛС только при необходимости (приступах стенокардии). Детальный анализ причин неудовлетворительной приверженности лечению пациентов показал, что к наиболее частым причинам относятся высокая стоимость ЛС (26,2%), большое количество таблеток и прием их несколько раз в сутки (21,9%), нежелательные лекарственные реакции (10,7%), забывчивость (14,9%), уровень образования (5,8%) и др. Наши данные подтверждают результаты

исследований зарубежных авторов (R. Mathews et al.) по приверженности лечению больных стабильной стенокардией: через полтора месяца треть пациентов не соблюдала режим лекарственной терапии, через два года половина пациентов прекратили прием бета-адреноблокаторов [23].

Одним из путей улучшения приверженности лечению больных стабильной стенокардией является создание ЛС с удобным режимом дозирования. Одним из таких препаратов является Депренорм ОД 70 мг, который первым в России был зарегистрирован как миокардиальный цитопротектор с собственной матрицей модифицированного высвобождения для однократного применения и отмечен премией «Социально значимый препарат».

Инновационная форма препарата Депренорм ОД 70 мг с приемом 1 раз в сутки обеспечивает своевременную антиангинальную эффективность на протяжении 24 ч. Создание препаратов с удобным для пациента режимом дозирования позволяет решить вопрос повышения приверженности лечению и, как следствие, приводит к снижению частоты приступов стенокардии и улучшению качества жизни такой категории больных. Они могут применяться в качестве долгосрочной терапии ИБС для профилактики приступов стенокардии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, с учетом современных знаний о биохимических процессах, протекающих в ишемизированном миокарде, в основе которых лежат метаболические нарушения, целесообразно включение миокардиального цитопротектора триметазида в комплексную терапию стабильных форм ИБС. Препаратом выбора у такой категории больных может быть отечественный препарат Депренорм® ОД 70 мг с удобным для пациента режимом дозирования, доказавший высокую антиангинальную и антиишемическую эффективность и позволяющий значительно повысить приверженность лечению.

Поступила / Received 15.02.2021

Поступила после рецензирования / Revised 01.03.2021

Принята в печать / Accepted 03.03.2021

Список литературы

- Шляхто Е.В. (ред.). *Кардиология*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 800 с.
- Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Акчуринов Р.С., Алекаян Б.Г., Аронов Д.М., Беленков Ю.Н. и др. *Стабильная ишемическая болезнь сердца: клинические рекомендации*. М.; 2020. 114 с. Режим доступа: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_IBS.pdf.
- 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. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
- Оганов Р.Г. (ред.). *Диагностика и лечение стабильной стенокардии: национальные клинические рекомендации*. 3-е изд. М.; 2010. 592 с.
- Padala S.K., Lavelle M.P., Sidhu M.S., Cabral K.P., Morrone D., Boden W.E., Toth P.P. Antianginal Therapy for Stable Ischemic Heart Disease: A Contemporary Review. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2017;22(6):499–510. doi: 10.1177/1074248417698224.
- Железнякова Н.А., Соколов И.М., Гафанович Е.Я. Применение ивабрадина у пациента с ишемической болезнью сердца и хронической обструктивной болезнью легких. *Российский кардиологический журнал*. 2012;(1):70–74. Режим доступа: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/1196>.
- Захарова В.Л., Козлова Н.В., Кучкина Т.С. Влияние активатора калиевых каналов никорандила на качество жизни больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией напряжения. *Кардиология*. 2016;56(6):57–62. Режим доступа: <https://medi.ru/info/12888/>.
- Глезер М.Г., Асташкин Е.И., Новикова М.В. Лечение стабильной стенокардии: современное состояние вопроса. *Фарматека*. 2013;(18):31–38. Режим доступа: <https://medi.ru/info/10357/>.
- The IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA): randomized trial. *Lancet*. 2002;359(9314):1269–1275. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08265-X.
- Сизова Ж.М., Захарова В.Л., Козлова Н.В., Кучкина Т.С. Возможности современной фармакологии при ишемической болезни сердца со стабильной стенокардией напряжения. *Врач*. 2016;(7):13–16. Режим доступа: <https://vrachjournal.ru/25877305-2016-07-04>.

11. Pillutla P, Hwang Y.C., Augustus A., Yokoyama M., Yagyu H., Johnston T.P. et al. Perfusion of hearts with triglyceride-rich particles reproduces the metabolic abnormalities in lipotoxic cardiomyopathy. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;288(6):E1229–E1235. doi: 10.1152/ajpendo.00273.2004.
12. Стащенко М.Е., Туркина С.В., Фабрицкая С.В., Поletaева Л.В. Миокардиальная цитопroteкция при ишемической болезни сердца: что мы знаем об этом с позиции доказательной медицины? *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* 2011;(2):9–14. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/miokardialnaya-tsitoprotektsiya-pri-ishemicheskoy-bolezni-serdtsa-cto-my-znaem-ob-etom-s-pozitsiy-dokazatelnoy-meditsiny/viewer>.
13. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. *Либель клеток при ишемии/реперфузии сердца. Современные подходы к профилактике и лечению.* М.: Медиком; 2012. 12 с.
14. Fihn S.D., Gardin J.M., Abrams J., Berra K., Blankenship J.C., Dallas A.P. et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2012;126(25):e354–e471. doi: 10.1161/CI.0b013e318277d6a0.
15. Трухан Д.И., Давыдов Е.Л., Мазуров А.Л. Миокардиальный цитопroteктор триметазидин МВ – препарат, повышающий эффективность лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца. *Медицинский совет.* 2017;(7):75–83. doi: 10.21518/2079-701X-2017-7-75-83.
16. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S. 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). *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
17. Жарова Е.А., Лепакхин В.К., Фитилев С.Б., Левин А.М., Румянцева Е.Г. Триметазидин в комбинированной терапии стенокардии напряжения. *Сердце: журнал для практикующих врачей.* 2002;1(4):204–207. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32310648>.
18. Danchin N., Marzilli M., Parkhomenko A., Ribeiro J.P. Efficacy comparison of trimetazidine with therapeutic alternatives in stable angina pectoris: a network meta-analysis. *Cardiology.* 2011;120(2):59–72. doi: 10.1159/00032369.
19. Сизова Ж.М., Владимиров С.К. Современные возможности миокардиальной цитопroteкции в лечении больных ИБС. *Медицинский совет.* 2016;(13):38–43. doi: 10.21518/2079-701X-2016-13-38-43.
20. Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Вазурина И.В. Что такое терапевтическая эквивалентность (джереника) и как ее доказать. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2011;7(2):241–245. doi: 10.20996/1819-6446-2011-7-2-241-245.
21. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Гинзбург М.Л., Матюшин Г.В., Скибицкий В.В., Соколова Л.А., Деев А.Д. Исследование КАРДИОКАНОН: способ решения вопроса о клинической эквивалентности оригинальных и воспроизведенных препаратов. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2012;8(2):179–184. doi: 10.20996/1819-6446-2012-8-2-54-55.
22. Жеребилов В.В., Скиренко Ю.П., Николаев Н.А. Приверженность к лечению и прием миокардиальных цитопroteкторов у больных стабильной стенокардией. *Международный журнал экспериментального образования.* 2016;(4–3):507–508. Режим доступа: <http://expeducation.ru/ru/article/view?id=9864>.
23. Mathews R., Peterson E.D., Honeycutt E., Chin C.T., Efron M.B., Zettler M. et al. Early Medication Nonadherence After Acute Myocardial Infarction: Insights into Actionable Opportunities From the Treatment with ADP receptor iNhibitors: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events after Acute Coronary Syndrome (TRANSLATE-ACS) Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2015;8(4):347–356. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001225.

References

1. Shlyakhto E.V. (ed.). *Cardiology.* 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 800 p. (In Russ.)
2. Barbarash O.L., Karpov Yu.A., Akhchurin R.S., Alekyan B.G., Aronov D.M., Belenkov Yu.N. et al. *Stable coronary heart disease: clinical guidelines.* Moscow; 2020. 114 p. (In Russ.) Available at: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_IBS.pdf.
3. 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. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
4. Oganov R.G. (ed.). *Diagnosis and Treatment of Stable Angina: National Clinical Guidelines.* Moscow; 2010. 592 p. (In Russ.)
5. Padala S.K., Lavelle M.P., Sidhu M.S., Cabral K.P., Morrone D., Boden W.E., Toth P.P. Antianginal Therapy for Stable Ischemic Heart Disease: A Contemporary Review. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2017;22(6):499–510. doi: 10.1177/1074248417698224.
6. Zheleznyakova N.A., Sokolov I.M., Gafanovich E.Y. Ivabradine therapy in patients with coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2012;(1):70–74. (In Russ.) Available at: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/1196>.
7. Sizova Zh.M., Zakharova V.L., Kozlova N.V., Kuchkina T.S. Influence of the Potassium Channels Activator Nicorandil to the Quality of Life in Patients With Ischemic Heart Disease and Stable Angina Pectoris. *Kardiologiya = Cardiology.* 2016;56(6):57–62. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/12888/>.
8. Glezer M.G., Astashkin E.I., Novikova M.V. Treatment of stable angina pectoris: follow-up on the issue. *Pharmateca.* 2013;(18):31–38. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/10357/>.
9. The IONA Study Grup. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) – randomized trial. *Lancet.* 2002;359(9314):1269–1275. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08265-X.
10. Sizova Zh.M., Zakharova V.L., Kozlova N.V., Kuchkina T.S. Capabilities of modern pharmacotherapy for coronary heart disease with exercise-induced stable angina. *Vrach = The Doctor.* 2016;(7):13–16. (In Russ.) Available at: <https://vrachjournal.ru/25877305-2016-07-04>.
11. Pillutla P, Hwang Y.C., Augustus A., Yokoyama M., Yagyu H., Johnston T.P. et al. Perfusion of hearts with triglyceride-rich particles reproduces the metabolic abnormalities in lipotoxic cardiomyopathy. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;288(6):E1229–E1235. doi: 10.1152/ajpendo.00273.2004.
12. Statsenko M.E., Turkina S.V., Fabritskaya S.V., Poletaeva L.V. Myocardial cytoprotection in ischemic heart disease: what do we know about it from the point of evidence-based medicine? *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd State Medical University.* 2011;(2):9–14. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/miokardialnaya-tsitoprotektsiya-pri-ishemicheskoy-bolezni-serdtsa-cto-my-znaem-ob-etom-s-pozitsiy-dokazatelnoy-meditsiny/viewer>.
13. Astashkin E.I., Glezer M.G. *Cell death in ischemia/reperfusion of the heart. Modern approaches to prevention and treatment.* Moscow: Medikom; 2012. 12 p. (In Russ.)
14. Fihn S.D., Gardin J.M., Abrams J., Berra K., Blankenship J.C., Dallas A.P. et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2012;126(25):e354–e471. doi: 10.1161/CI.0b013e318277d6a0.
15. Трухан Д.И., Мазуров А.Л., Давыдов Е.Л. Миокардиальный цитопroteктор триметазидин mb-препарат, увеличивает эффективность лечения хронической сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца. *Медицинский совет = Medical Council.* 2017;(7):75–83. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-7-75-83.
16. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S. 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). *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
17. Zharova E.A., Lepakhin V.K., Fitiliev S.B., Levin A.M., Rummyantseva E.G. TACT-effect of trimetazidine in patients with stable effort angina in combination with existing therapy. *Serdts: Zhurnal dlya praktikuyushchikh vrachey = Russian Heart Journal.* 2002;1(4):204–207. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32310648>.
18. Danchin N., Marzilli M., Parkhomenko A., Ribeiro J.P. Efficacy comparison of trimetazidine with therapeutic alternatives in stable angina pectoris: a network meta-analysis. *Cardiology.* 2011;120(2):59–72. doi: 10.1159/00032369.
19. Sizova Z.M., Vladimirov S.K. Modern peculiarities of myocardial cytoprotection in therapy of ischemic heart disease patients. *Meditsinskiy*

- soviet = *Medical Council*. 2016;(13):38–43. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-13-38-43.
20. Kutishenko N.P., Martsevich S.Yu., Vashurina I.V. What is therapeutic equivalence of generic drug and how to prove it. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2011;7(2):241–245. (In Russ.) doi: 10.20996/1819-6446-2011-7-2-241-245.
 21. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Ginzburg M.L., Matyushin G.V., Skibitskiy V.V., Sokolova L.A., Deev A.D. The KARDIOKANON study: a way to settle the subject of clinical equivalence of generic and original drugs. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2012;8(2):179–184. (In Russ.) doi: 10.20996/1819-6446-2012-8-2-54-55.
 22. Zherebilov V.V., Skirdenko Yu.P., Nikolaev N.A. Treatment compliance and administration of myocardial cytoprotectors in patients with stable angina. *Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimentalnogo obrazovaniya = International Journal of Experimental Education*. 2016;(4–3):507–508. (In Russ.) Available at: <http://expeducation.ru/ru/article/view?id=9864>.
 23. Mathews R., Peterson E.D., Honeycutt E., Chin C.T., Effron M.B., Zettler M. et al. Early Medication Nonadherence After Acute Myocardial Infarction: Insights into Actionable Opportunities From the Treatment with ADP receptor InhibitorS: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events after Acute Coronary Syndrome (TRANSLATE-ACS) Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;8(4):347–356. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001223.

Информация об авторе:

Сизова Жанна Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; директор, Методический центр аккредитации специалистов, 117418, Россия, Москва, Нахимовский проспект, д. 49; sizova-klinfarma@mail.ru

Information about the author:

Zhanna M. Sizova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Polyclinic Therapy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Director, Methodological Centre for Accreditation of Specialists; 49, Nakhimovsky Ave., Moscow, 117418, Russia; sizova-klinfarma@mail.ru