



Валеева Э.Г., Мартынюк Т.В., Иванов К.П., Сергиенко В.Б., Наконечников С.Н., Чазова И.Е.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ВОЗМОЖНОСТИ ВСПОМОГАТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ, КОРРЕКТИРУЮЩЕЙ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: В ФОКУСЕ ВНИМАНИЯ – ТРИМЕТАЗИДИН

ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Минздрава РФ,
г. Москва, Россия

Valeeva E.G., Martyniuk T.V., Ivanov K.P., Sergienko V.B., Nakonechnikov S.N., Chazova I.Ye.

THE MODERN VIEW OF THE ADDITIONAL THERAPY, CORRECTING METABOLIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH PULMONARY HYPERTENSION: TRIMETAZIDINE IN FOCUS

Russian Cardiology Research and Production Complex, Institute of Clinical Cardiology,
Moscow, Russia

АННОТАЦИЯ

По данным Российского регистра 34% больных с легочной гипертензией (ЛГ) имеют жалобы на боли в прекардиальной области. В настоящее время причиной данной симптоматики могут быть как сопутствующая ишемическая болезнь сердца (ИБС), компрессия коронарных артерий (чаще ствола левой коронарной артерии (КА)) дилатированным стволом ЛА, относительная коронарная недостаточность вследствие низкого сердечного выброса, относительно слабого развития коронарных коллатералей на фоне гипертрофии стенки ПЖ или рефлекторного сужения коронарных артерий (КА) из-за перерастяжения легочной артерии (ЛА) (висцеро-висцеральный рефлекс), а также вследствие снижения сатурации крови кислородом в поздней стадии заболевания. Имеющая ишемия миокарда и боли в прекардиальной области не только снижают качество жизни пациентов, но и являются предикторами неблагоприятных исходов. Поэтому лечение данной категории больных должно быть комплексным и включать в себя как ЛАГ-специфическую, так и вспомогательную терапию (метаболические модуляторы). Препарат последней группы – триметазидин – в настоящее время активно исследуется при различных патологиях, и показывает себя с положительной стороны в исследованиях ПАРАЛЛЕЛЬ, Кокрановском метаанализе у пациентов с ИБС. Триметазидин обладает выраженной антиангинальной эффективностью и хорошей переносимостью в комбинации с другими лекарственными средствами, что несомненно улучшает качество жизни пациентов.

Ключевые слова: легочная гипертензия, ишемия миокарда, боли в прекардиальной области, триметазидин, метаболический модулятор.

SUMMARY

According to the Russian data 34% of patients with pulmonary hypertension (PH) have complaints of chest pain. Currently, the cause of this symptoms can be as coronary heart disease, compression of the coronary arteries (usually the left main coronary artery) dilated pulmonary artery, coronary insufficiency due to low cardiac output is relatively weak development of coronary collaterals in the hypertrophy RV wall or a reflex constriction of the coronary arteries due to distension of the pulmonary artery, to the reduction of blood oxygen saturation in the late stages of the disease. Myocardial ischemia and chest pain reduce the quality of life of patients, and to be predictors of adverse outcomes. Therefore, treatment of these patients should be comprehensive and include PAH -specific and additional metabolic therapy. The therapy of the last group – trimetazidine – being actively researched in various pathologies, and shows the positive side in studies: the Cochrane meta-analysis of patients with ischemic heart disease. Trimetazidine has a pronounced anti-anginal efficacy and good tolerability in combination with other treatment, which will improve the quality of life of patients.

Keywords: pulmonary hypertension, myocardial ischemia, chest pain, trimetazidine, metabolic modulator.

Сведения об авторах:

Мартынюк Тамила Витальевна	Д.м.н., в.н.с., руководитель отдела легочной гипертензии и болезней сердца ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-495-414-64-50, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а; MD, leading researcher, head of the department of pulmonary hypertension and heart disease of Scientific research institute of clinical cardiology of A.L. Myasnikov of the Russian Cardiology Research and Production Complex of the Ministry of Health, 121552, Moscow, 3rd Street Cherepkovskaya, Building 15a
---------------------------------------	--

Иванов Константин Павлович	К.м.н., старший научный сотрудник отдела радионуклидной диагностики ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-495-414-68-34, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а; MD, PhD, senior researcher, Department of nuclear medicine of Scientific research institute of clinical cardiology of A.L. Myasnikov of the Russian Cardiology Research and Production Complex of the Ministry of Health, 121552, Moscow, 3rd Street Cherepkovskaya, Building 15a
Сергиенко Владимир Борисович	Профессор, д.м.н., руководитель отдела радионуклидной диагностики ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8 (495) 414-63-11, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а; Professor, MD, director of nuclear medicine of Scientific research institute of clinical cardiology of A.L. Myasnikov of the Russian Cardiology Research and Production Complex of the Ministry of Health, 121552, Moscow, 3rd Street Cherepkovskaya, Building 15a
Наконечников Сергей Николаевич	Д.м.н., профессор, первый заместитель генерального директора ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-495-414-61-18, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а; MD, Professor, Deputy Director General of the Russian Cardiology Research and Production Complex of the Ministry of Health, 121552, Moscow, 3rd Street Cherepkovskaya, Building 15a
Чазова Ирина Евгеньевна	Академик РАН, профессор, д.м.н., и.о. генерального директора ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, директор ИКК им. А.Л. Мясникова, руководитель отдела гипертонии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-495-414-63-05, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а; Academician of Russian Academy of Sciences, Professor, MD, Acting Director General of the Russian Cardiology Research and Production Complex of the Ministry of Health, Director of Scientific research institute of clinical cardiology of A.L. Myasnikov, Head of Department of Scientific research institute of clinical cardiology of A. L. Myasnikov, 121552, Moscow, 3rd Street Cherepkovskaya, Building 15a
Ответственный за связь с редакцией: Валеева Эльвира Газинуровна	Аспирантка отдела легочной гипертензии и болезней сердца ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а, valeeva289@mail.ru, тел.: 8-495-414-67-70; Graduate student of the department of pulmonary hypertension and heart disease of Scientific research institute of clinical cardiology of A.L. Myasnikov of the Russian Cardiology Research and Production Complex of the Ministry of Health, 121552, Moscow, 3rd Street Cherepkovskaya, Building 15a

Проблема легочного сердца (ЛС) привлекала внимание сообщества врачей с середины 20 века и обсуждалась во многих публикациях, а также на XIII и XV Всесоюзных съездах терапевтов (1949, 1964 гг.). Однако имеются работы исследователя Д. Клоба 1865 года, который впервые дал патологоанатомическое описание больного с легочной гипертензией, сообщил картину при аутопсии в виде выраженных стенозирующих поражений мелких ветвей легочной артерии у пациента, имевшего прогрессирующую одышку, отеки и цианоз [1]. В 1891 г. Э. Ромберг описал патоморфологическую картину ЛГ неизвестной этиологии, которая привела к развитию выраженной гипертрофии правого желудочка (ПЖ) сердца [2]. В XX веке большой интерес к данной проблеме был обусловлен стремлением улучшить прогноз больных за счет разработки новых лекарственных подходов, так как по данным 1-го регистра больных с первичной ЛГ (США) в конце 80-х годов было показано, что средняя продолжительность жизни пациентов с момента установления диагноза составляла лишь 2,8 года. Наряду с зарубежными специалистами в нашей стране в

1971 году вышла монография Н.М. Мухарлямова, посвященная вопросу легочного сердца [3]. Первая попытка консолидированного подхода к проблеме ЛГ предпринималась международным медицинским сообществом в 1961 году, когда был опубликован доклад группы экспертов ВОЗ, посвященный этой теме, и дано следующее определение ЛС: «гипертрофия правого желудочка в результате заболеваний, поражающих структуру и/или функцию легких, за исключением случаев, когда эти изменения вызваны поражением левых отделов сердца или врожденной сердечной патологией» [4]. С современных позиций ЛС можно трактовать как изменение структуры и/или функции правого желудочка в результате длительно существующей ЛГ, которая, в свою очередь, является следствием патологии легких, сосудов легких или внелегочной патологии, или состояний, приводящих к нарушению альвеолярной вентиляции. В Российских рекомендациях по диагностике и лечению ЛГ и рекомендациях Европейского общества кардиологов легочная гипертензия (ЛГ) определяется как гемодинамическое и

патофизиологическое состояние, характеризующееся повышением давления в легочной артерии (ЛА) до 25 мм рт. ст. и выше по данным катетеризации правых отделов сердца [5,6].

Эпидемиологические данные о распространенности ЛГ как в нашей стране, так и в мире, в настоящее время отсутствуют. По данным зарубежных наблюдений, при эхокардиографическом скрининге из 4579 больных признаки ЛГ (систолическое ДЛА выше 40 мм рт. ст.) выявлялись у 10,5% больных. Из них только 4,2% пациентов имели ЛАГ, 78,7% – ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца, 9,7% – ЛГ на фоне патологии легких, 0,6% – хроническую тромбоэмболическую ЛГ (ХТЭЛГ), в 6,8% случаев установить диагноз не представлялось возможным.

Для стандартизации диагностических подходов и лечебных мероприятий необходима клиническая классификация ЛГ. На протяжении полувека она претерпела значительные изменения, начиная с 1973 г., когда в соответствии с консенсусом экспертов выделялось две категории: первичная ЛГ (ПЛГ) или ЛГ неустановленной этиологии и вторичная ЛГ при выявлении причин или факторов риска. В 1998 г. на II Мировом симпозиуме в Эвиане, посвященном проблеме ЛГ, были впервые выделены пять гомогенных групп ЛГ на основании сходства патогенетических особенностей и клинических проявлений, общности диагностических и лечебных подходов [6].

В настоящее время классификация включает 5 следующих групп:

1. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ)

2. Легочная гипертензия вследствие патологии левых отделов сердца: • систолическая дисфункция • диастолическая дисфункция • клапанные пороки

3. ЛГ, ассоциированная с патологией дыхательной системы и/или гипоксемией • хроническая обструктивная болезнь легких • интерстициальные заболевания легких • другие заболевания легких со смешанными рестриктивными и обструктивными нарушениями • синдром альвеолярной гиповентиляции • высокогорная ЛГ • нарушения дыхания во время сна

4. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ

5. Смешанные формы • гематологические заболевания • системные нарушения • метаболические нарушения • другие

Для верификации диагноза ЛГ используют комплекс обследований, направленный на установление диагноза ЛГ, оценки клинического класса и типа ЛГ, а также оценки функционального и гемодинамического статуса пациентов. Выделяют следующие этапы диагностического процесса [6]:

1. Подозрение у больного наличия ЛГ (ЛГ – предварительный диагноз)

2. Верификация диагноза ЛГ

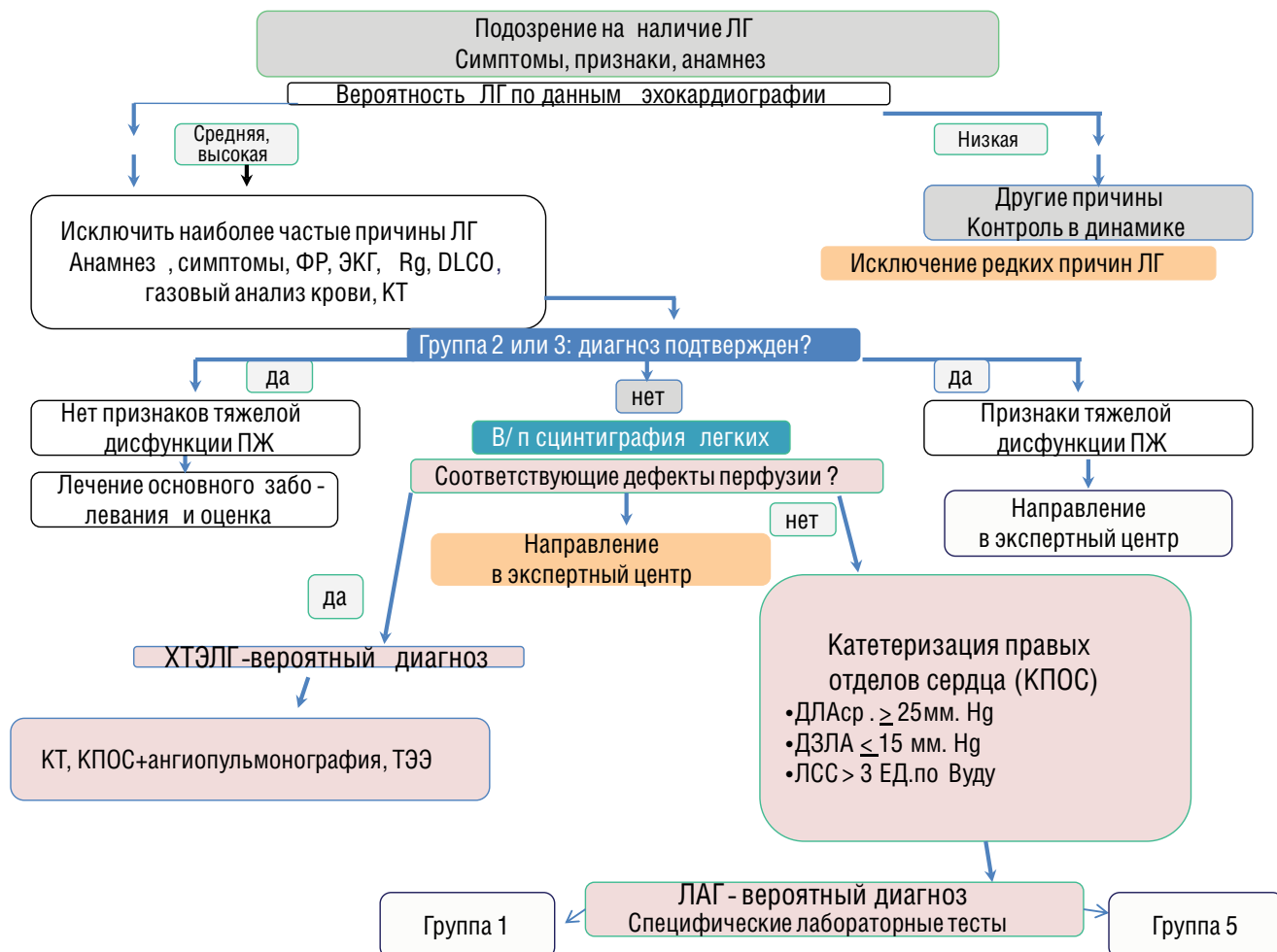
3. Установление клинического класса ЛГ

4. Оценка ЛАГ (тип, функциональная способность).

В таблице 1 подробно изображен диагностический алгоритм верификации ЛГ.

По данным Российского регистра наиболее часто в развернутой стадии заболевания 93% больных предъявляют жалобы на одышку, 61% – на общую слабость и быструю

Таблица 1. Диагностический алгоритм ЛГ ESC/ERS 2015г [7]



утомляемость, 47% – на сердцебиение, 34% – на боли в прекардиальной области [8].

В данной статье мы попытаемся детально разобрать причины болевого синдрома. Причины болевого синдрома при ЛГ могут быть разнообразными. Не следует забывать о сопутствующей ИБС в случае типичной картины и наличии факторов риска заболевания. В этих случаях требуется тщательное обследование, включающее проведение диагностической коронарографии.

Кроме того, в настоящее время уже описаны случаи компрессии коронарных артерий (чаще ствола левой коронарной артерии (КА)) дилатированным стволом ЛА, что может вызывать болевой синдром в грудной клетке, особенно на фоне физической нагрузки [9]. Вместе с тем, причинами болей в грудной клетке у пациентов с ЛГ могут являться относительная коронарная недостаточность вследствие низкого сердечного выброса, относительно слабого развития коронарных коллатералей на фоне гипертрофии стенки ПЖ или рефлекторного сужения коронарных артерий (КА) из-за перерастяжения легочной артерии (ЛА) (висцеро-висцеральный рефлекс), а также вследствие снижения сатурации крови кислородом в поздней стадии заболевания [10].

Каков же механизм развития дисфункции ПЖ недостаточности? На начальных этапах ЛГ ПЖ адаптируется к повышению постнагрузки за счет увеличения сократимости и незначительного расширения полости ПЖ. В дальнейшем ПЖ теряет способность адаптироваться к постнагрузке, прогрессирует дилатация, что приводит к дальнейшему снижению его систолической функции. На рисунке 1 изображено графическое изображение ремоделирования сердца при ЛГ. Также возникает диастолическая дисфункция ПЖ, обусловленная фиброзом миокарда. Все эти изменения приводят к уменьшению ударного объема (УО) ПЖ, увеличению давления наполнения правых камер сердца, уменьшению наполнения ЛЖ, что сопровождается снижением системного давления и нарушением систолического межжелудочкового взаимодействия [11]. Под термином “межжелудочковое взаимодействие” понимают способность одного желудочка – его размеров, формы и податливости – влиять на размер, форму, соотношение давления и объема другого желудочка за счет прямого механического воздействия [12].

Скорость прогрессирования заболевания может значительно различаться у пациентов с ЛГ, в связи с этим в последнее время стало уделяться внимание оценке функциональной способности желудочков сердца, а также нарушению перфузии миокарда как ЛЖ, так и ПЖ [13,14].

Признаками неблагоприятного прогноза течения заболевания у пациентов с ЛГ являются: наличие правожелудочковой сердечной недостаточности, высокое давление в правом предсердии (ПП), сниженный сердечный индекс и, как следствие, нарушения функциональной способности миокарда желудочков – низкий функциональный класс (ФК), низкая толерантность к физическим нагрузкам [5]. Наиболее доступными методами верификации ишемических изменений являются электрокардиография (ЭКГ) в динамике при возникновении болей, 12-канальное холтеровское мониторирование электрокардиограммы – ЭКГ (ХМ ЭКГ), стресс-эхокардиография.



ПРЕДУКТАЛ® ОД 80 мг

24 НОВАЯ ФОРМА

ОТ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО КРИЗИСА К КОМФОРТНОЙ ЖИЗНИ

Базовый антиишемический препарат. Теперь 1 капсула в день

СООП® – препарат нового поколения с выраженными кардиопротекторными свойствами. Триметазидин, действующее вещество, улучшает энергетический обмен в миокарде, повышает устойчивость к ишемии, снижает потребность в кислороде. Препарат не влияет на частоту сердечных сокращений, не вызывает побочных эффектов. Предпочтительная форма выпуска – капсулы, что позволяет принимать препарат в любое время суток, не зависимо от приема пищи. Капсулы имеют приятный вкус, что способствует лучшему усвоению препарата. Предпочтительная форма выпуска – капсулы, что позволяет принимать препарат в любое время суток, не зависимо от приема пищи. Капсулы имеют приятный вкус, что способствует лучшему усвоению препарата. Предпочтительная форма выпуска – капсулы, что позволяет принимать препарат в любое время суток, не зависимо от приема пищи. Капсулы имеют приятный вкус, что способствует лучшему усвоению препарата.

Таблица 2. Алгоритм назначения лекарственной терапии у больных с ЛАГ

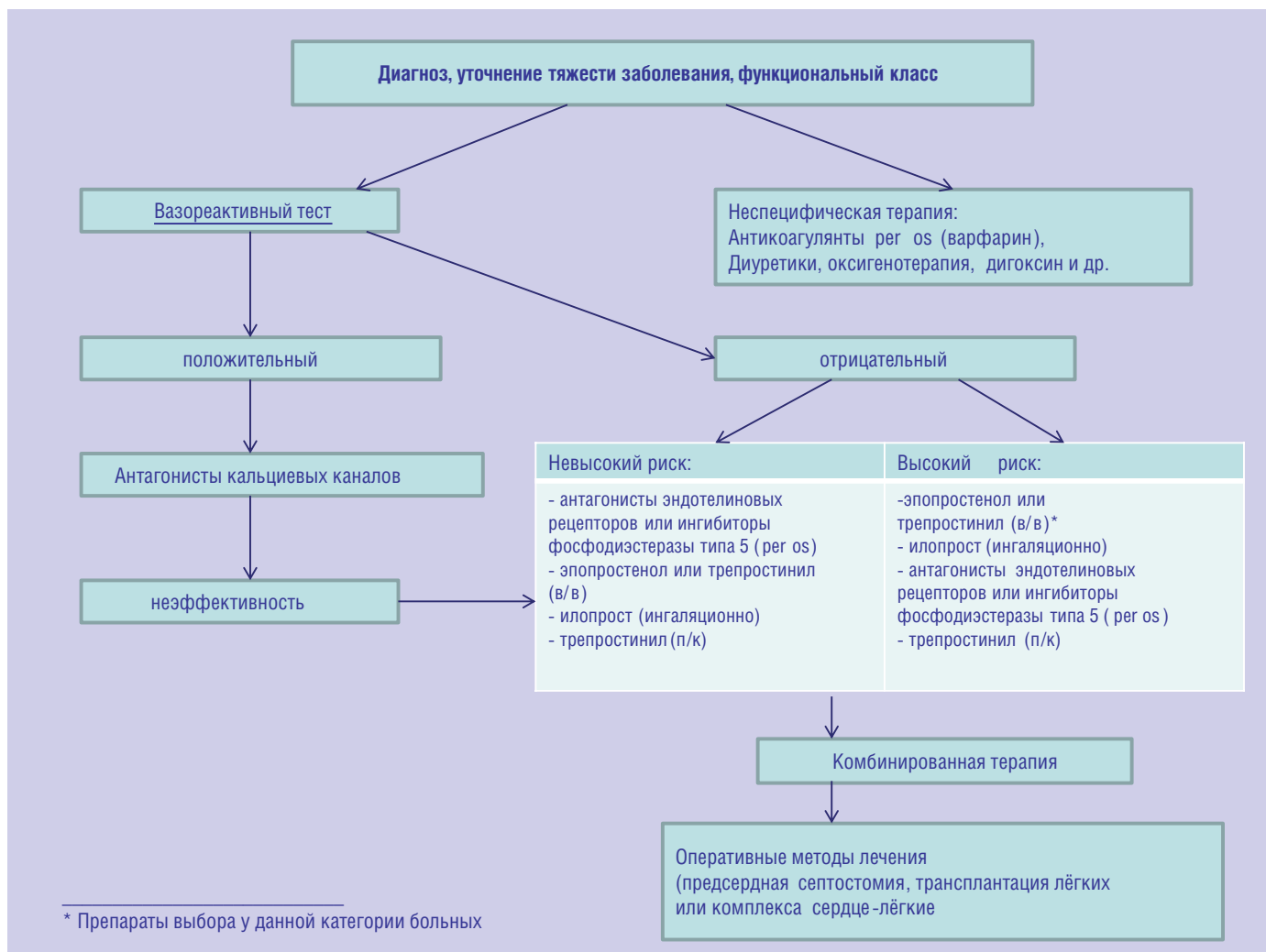
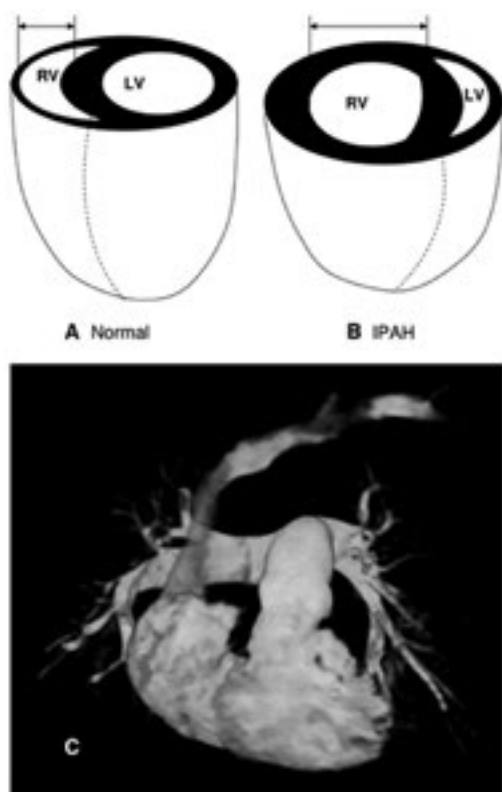


Рисунок 1. Ремоделирование сердца при ЛАГ [15]



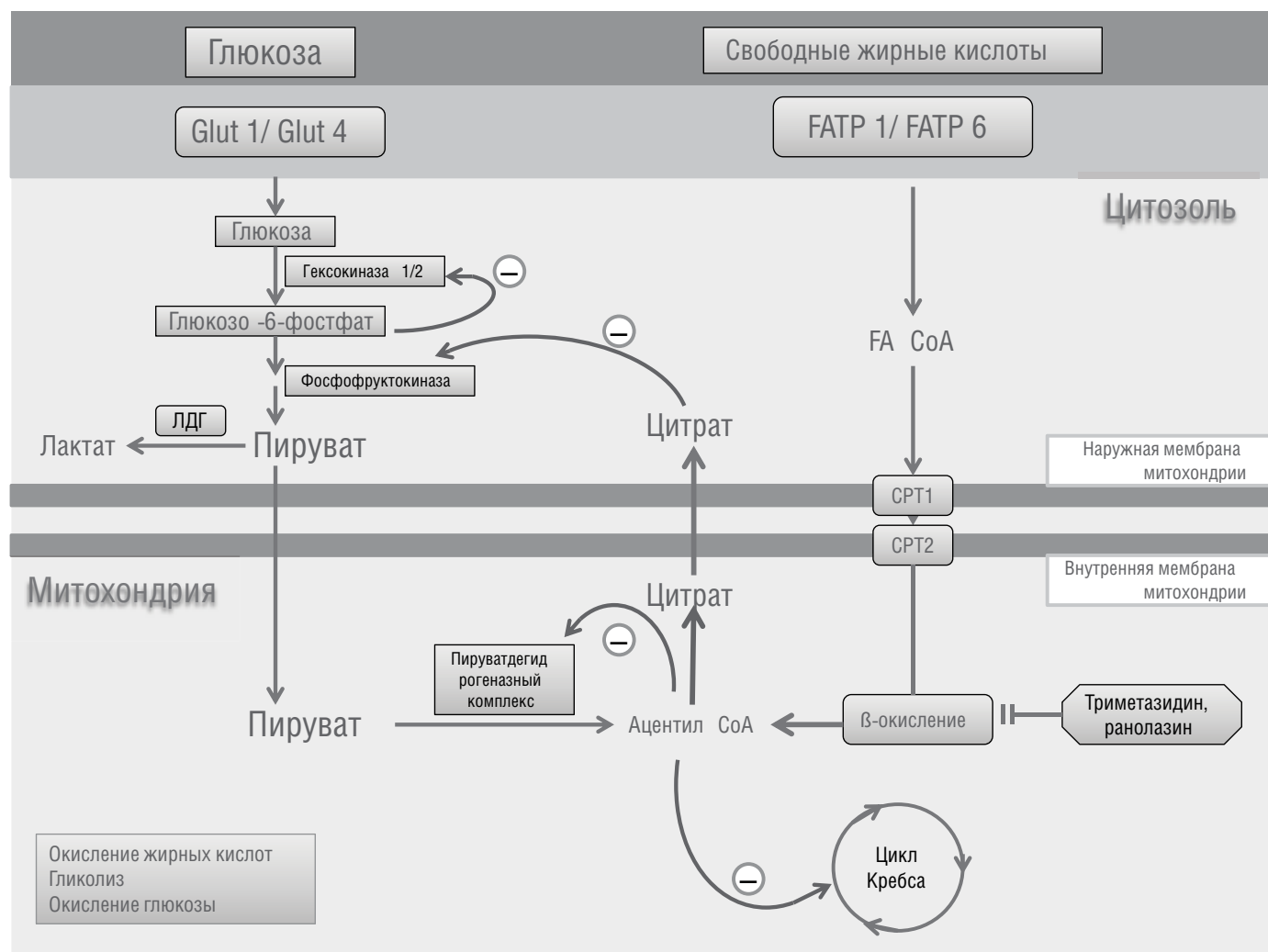
Даже при своевременной диагностике и установлении правильного диагноза во многих случаях прогноз заболевания зависит от правильности рационального подбора ЛАГ – специфической терапии с возможностью влияния на все основные патогенетические звенья заболевания. Основные направления медикаментозной терапии ЛГ заключаются в:

- уменьшение клинической симптоматики;
- повышение толерантности к нагрузкам (дистанция в тесте 6-МХ более 380 м);
- достижение функционального класса (ФК) (ВОЗ) I-II;
- улучшение качества жизни;
- улучшение гемодинамических параметров:
 - сердечный индекс более 2,4 л/мин/м²;
 - давление в правом предсердии менее 10 мм рт. ст.;
 - снижение общего легочного сосудистого сопротивления более чем на 30%;
- увеличение времени до развития клинического ухудшения.

Для решения этих задач назначается стандартная терапия ЛГ, включающая в себя антикоагулянты и антиагреганты, антагонисты кальция, кислородотерапию, при развитии явлений недостаточности кровообращения – сердечные гликозиды и диуретики.

В то же время, за последние годы появились лекарственные средства, воздействующие на патогенетические механизмы развития ЛАГ – простагландины (ПГ), антагонисты рецепто-

Рисунок 2. Механизм действия триметазидина



ров эндотелина (АРЭ), оксид азота и ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ИФДЭ-5) [6]. В таблице 2 представлен алгоритм лекарственной терапии у больных с ЛАГ.

В последние годы наряду с использованием ЛАГ – специфических препаратов, возрос интерес к вспомогательной терапии, что обусловлено влиянием данных препаратов на метаболические показатели. Триметазидин – метаболический модулятор, препарат, улучшающий метаболизм миокарда в условиях ишемии и оказывающий антигипоксическое действие [16]. Механизм действия препарата триметазидин заключается в подавлении β -окисления жирных кислот и усилении окисления пирувата, что помогает сохранить в кардиомиоцитах необходимый уровень АТФ.

Метаболические модуляторы, такие как триметазидин, все чаще используются как вспомогательная терапия в лечении сердечной недостаточности. В условиях ацидоза нормализуется функционирование мембранных ионных каналов, что препятствует накоплению ионов кальция и натрия в кардиомиоцитах, нормализует внутриклеточное содержание ионов калия. Триметазидин уменьшает внутриклеточный ацидоз и снижает содержание фосфатов, обусловленное ишемией миокарда и реперфузией; препятствует повреждающему действию свободных радикалов; сохраняет целостность клеточных мембран; предотвращает активацию нейтрофилов в зоне нарушений перфузии; увеличивает продолжительность электрического потенциала; уменьшает выход КФК из клеток

и выраженность метаболических изменений в миокарде.

Множество экспериментальных и клинических исследований показали, что триметазидин относится к антиангинальным препаратам нового класса, реализующим свое действие на клеточном уровне, воздействуя непосредственно на ишемизированные кардиомиоциты [17]. Сравнительное исследование эффективности триметазида в составе комплексной терапии больных ХСН II–III ФК (NYHA) с ФВ ЛЖ <45% продемонстрировало более выраженные положительные сдвиги в показателях качества жизни (по Миннесотскому опроснику) в группе больных, дополнительно получающих триметазидин по сравнению с группой больных, находящихся на терапии ИАПФ, диуретиками и β -АБ ($p < 0,05$). Добавление триметазида к традиционной терапии сопровождалось более выраженным улучшением сократительной функции миокарда и его микроциркуляции [18].

Кроме того, по данным Кокрановского метаанализа [19], который включал в себя 23 клинических исследования, 1378 пациентов с ишемической болезнью сердца, триметазидин показал значительное снижение еженедельных приступов стенокардии, улучшение времени физической нагрузки до появления на ЭКГ депрессии сегмента ST на 1 мм и более по сравнению с плацебо. В исследовании ПАРАЛЛЕЛЬ было доказано, что добавление пролонгированного нитрата эффективно и более выражено в первые 4 недели лечения, эффективность триметазида нарастает к 12-й неделе и до-

стоверно превосходит эффект нитратов по частоте приступов стенокардии и в дальнейшем потребности в приеме нитратов короткого действия [20], что напрямую повлияло на качество жизни пациентов.

В экспериментальном исследовании Янг-ХуФанг на модели ЛАГ было показано, что триметазидин улучшает сердечный выброс и переносимость нагрузок без удлинения интервала QTc. Назначение препарата в течение 4 и 8 недель приводило к повышению продукции АТФ и снижению уровня лактата в ткани ПЖ. Одновременно улучшалось потребление O₂, при фотомикрографии с помощью окраски гематоксилин эозином была показана динамика гипертрофии кардиомиоцитов в виде уменьшения их количества и размеров. Известно, что при ХСН триметазидин улучшал сократительную функцию ЛЖ у больных с дилатационной кардиомиопатией, снижал окисление жирных кислот в миокарде на 10%, улучшал липидный спектр за счет повышения уровня ХС-ЛПВП на 11% [21].

Существует длительный опыт применения триметазидина в клинической практике кардиолога. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов препараты метаболического действия используются как вспомогательная терапия и отнесены к классу доказанности IIB, уровень доказанности B, что подтверждает актуальность дальнейшего исследования препарата у различных групп больных.

Таким образом, триметазидин обладает мощным потенциалом вспомогательного действия у больных с ЛГ с жалобами на неспецифические боли в области сердца. Коррекция метаболических процессов в миокарде за счет нормализации функционирования мембранных каналов может способствовать улучшению функции ПЖ, а следовательно повышению толерантности больных к физическим нагрузкам и качества их жизни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Klob. *Wien Wochenbl.* 1865; 31: 45.
2. Romberg E. *Über Sklerose der Lungen Arterie // Deutsches Archives für klinische Medizin.* 1891; 48: 197–206.
3. Мухарлямов Н.М. // Гипертония малого круга кровообращения. // М., ВИНТИ, - 1971 / Muharlamov N.M. // *Gipertonija malogo kruga krovoobrashhenija.* // М., ВИНТИ, - 1971
4. ВОЗ. Хроническое легочное сердце. Доклад Комитета экспертов ВОЗ. Серия технических докладов 213. ВОЗ (Женева). - 1961. / VOZ. *Hronicheskoe legochnoe serdce. Doklad Komiteta jekspertov VOZ. Serija tehničkih dokladov 213. VOZ (Zheneva).* - 1961.
5. *Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Update 2009. European society of cardiology. Eur Heart Journal* 2009;30:2493-2537.
6. Диагностика и лечение легочной гипертензии. Российские рекомендации. Приложение 2 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» 2007; 6. / *Diagnostika i lechenie legochnoj gipertenzii. Rossijskie rekomendacii. Prilozhenie 2 k zhurnalnu «Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika»* 2007; 6.
7. *Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Update 2015. European society of cardiology. Eur Heart Journal* (2016) 37, 67–119
8. Архипова О.А., Валиева З.С., Мартынюк Т.В. и др. Особенности легочной артериальной гипертензии по данным Российского регистра. *Евразийский кардиол. журн.* 2014; 4: 44–53. / Arhipova O.A., Valieva Z.S., Martynjuk T.V. *i dr. Osobennosti legochnoj arterial'noj gipertenzii po dannym Rossijskogo registra. Evrazijskij kardiol. zhurn.* 2014; 4: 44–53.
9. Varela SG. Orbea PMM, Villab JA et al. Stenting in primary pulmonary hypertension with compression of the left main coronary artery. *Revista Española de Cardiología* 2004; 57: 695–8.
10. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е. Первичная легочная гипертензия. М.: Холидж, 1999. / Belenkov Ju.N., Chazova I.E. *Pervichnaja legochnaja gipertenzija.* М.: Nolidzh, 1999.
11. Возможности эхокардиографии в диагностике легочной гипертензии и оценке ремоделирования сердца. А.А. Белевская, З.Х. Дадачева, М.А. Саидова, Т.В. Мартынюк, И.Е. Чазова / *Vozmozhnosti jehokardiografii v diagnostike legochnoj gipertenzii i ocenke remodelirovanija serdca.* А.А. Belevskaja, Z.H. Dadacheva, M.A. Saidova, T.V. Martynjuk, I.E. Chazova
12. Santamore W.P., Dell'Italia L.J. Ventricular interdependence: significant left ventricular contributions to right ventricular systolic function // *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1998. V. 40. P. 289–308.
13. Архипова О.А., Мартынюк Т.В., Самойленко Л.Е. и др. Роль радионуклидных методов исследования в оценке функциональной способности правого желудочка у больных с легочной гипертензией. *Мед. радиология и радиац. безопасность.* 2011; 56 (6): 57–64. / Arhipova O.A., Martynjuk T.V., Samojlenko L.E. *i dr. Rol' radionuklidnyh metodov issledovanija v ocenke funkcional'noj sposobnosti pravogo zheludochka u bol'nyh s legochnoj gipertenziej. Med. radiologija i radiac. bezopasnost'.* 2011; 56 (6): 57–64.
14. Voelkel N F et al/ *Circulation* 2006; 114: 1883-1891
15. Go'mez A, Bialostozky D, Zajarías A et al. Right ventricular ischemia in patients with primary pulmonary hypertension. *JACC* 2001; 38 (4): 1137–42.
16. Bertomeu-Gonzalez V, Bouzas-Mosquera A, Kaski JC. Role of trimetazidine in management of ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2006 4;98(5A):19J-24J.
17. Michaelides A, Spiropoulos K, Dimopoulos K et al. Antianginal efficacy of the combination of trimetazidine–propranolol compared with isosorbide dinitrate–propranolol in patients with stable angina. *Clin. Drug Invest.* 1997, 13: 116-122
18. Задонченко В.С., Шехян Г.Г., Ялымов А.А. и др. Микроциркуляция и морфофункциональный статус больных хронической сердечной недостаточностью при лечении триметазидином. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2004; 3 (5): 74–80. / Zadionchenko V.S., Shehjan G.G., Jalymov A.A. *i dr. Mikrocirkuljacija i morfofunkcional'nyj status bol'nyh hronicheskoy serdechnoj nedostatochnost'ju pri lechenii trimetazidinom. Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika.* 2004; 3 (5): 74–80.
19. Ciapponi A, Pizarro R, Harrison J (2005) Trimetazidine for stable angina. *Cochrane Database Syst Rev* CD003614
20. Оганов Р.Г., Глезер М.Г., Деев А.Д. Результаты Российского исследования ПАРАЛЛЕЛЬ: Программа по выявлению пациентов с неэффективной терапией бета-адреноблокаторами и сравнительной оценке эффективности добавления к терапии триметазидина МВ или изосорбиддинитрата при стабильной стенокардии // *Кардиология* 2007. № 3. С. 4-13. / Oganov R.G., Glezer M.G., Deev A.D. *Rezultaty Rossijskogo issledovanija PARALLEL': Programma po vyjavleniju pacientov s nejeffektivnoj terapije beta-adrenoblokatorami i sravnitel'noj ocenke jeffektivnosti dobavlenija k terapii trimetazidina MV ili izosorbida dinitrata pri stabil'noj stenokardii* // *Kardiologija* 2007. № 3. S. 4-13.
21. Yong-Hu Fang J Metabolism and bioenergetics in the right ventricle and pulmonary vasculature in pulmonary hypertension *Pulmonary Circulation* | January-March 2013 | Vol 3 | No 1