



Темникова Е.А.

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ: МЕСТО ТРИМЕТАЗИДИНА

ГБОУ ВПО ОмГМУ Минздрава России,
ул. Ленина, д. 12, г. Омск 644099, Омская область, Российская Федерация

Об авторе: Темникова Елена Андреевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней ГБОУ ВПО ОмГМУ Минздрава России, e-mail: temnikovaomsk@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2355-4906

РЕЗЮМЕ

По данным международных эпидемиологических исследований, общее число зарегистрированных случаев сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), с 1990 г. по 2019 г. возросло практически в два раза, достигнув 523 миллионов, а количество смертей от ССЗ в 2019 году увеличилось более, чем в полтора раза (18,6 миллионов). Основной вклад в это вносят ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инсульт. В 2019 г. зарегистрировано 197 миллионов случаев ИБС, а количество смертей, вызванных ею, превысило половину всех случаев сердечно-сосудистой смертности (9,14 миллионов). Пациенты со стабильной стенокардией составляют большую часть больных с ИБС. Несмотря на существующие современные методы лечения пациенты с хронической ИБС продолжают страдать от ангинозных болей, что значительно снижает их толерантность к физическим нагрузкам и ухудшает качество жизни. В клинической практике, как по-

казывают исследования, тяжесть и частота стенокардии у пациентов остаются недооцененными врачами, соответственно своевременно не корректируется медикаментозная терапия, не используются в полном объеме возможности комбинированной антиангинальной терапии. Триметазидин как антиангинальный препарат, действующий на метаболизм ишемизированной миокардиальной клетки (влияние на ишемический каскад путём уменьшения клеточного ацидоза и увеличения содержания АТФ), доказал свою эффективность и безопасность при лечении стенокардии независимо от механизма, вызвавшего ишемию при монотерапии и в комбинации, прежде всего с бета-адреноблокаторами (БАБ).

Ключевые слова: ишемия миокарда, стенокардия, качество жизни при стенокардии, антиангинальная терапия, триметазидин.

Конфликт интересов и финансирование статьи. Публикация подготовлена при информационной и финансовой поддержке фармацевтической компании Сервье, что не повлияло на мнение автора.

✉ TEMNIKOVAOMSK@MAIL.RU

Для цитирования: Темникова Е.А. Медикаментозное лечение стабильной стенокардии: место триметазидина. Евразийский кардиологический журнал. 2022;(4):82-89, <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2022-4-82-89>

Рукопись получена: 11.10.2022 | **Рецензия получена:** 16.10.2022 | **Принята к публикации:** 28.10.2022

© Евразийская ассоциация кардиологов (ЕАК) 2022, info-cardio@cardio-eur.asia

Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>



Elena A. Temnikova

PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF STABLE ANGINA PECTORIS: THE PLACE OF TRIMETAZIDINE

OMSK STATE MEDICAL UNIVERSITY OF THE MINISTRY OF HEALTH OF RUSSIA,
ST. LENINA, 12, OMSK 644099, OMSK REGION, RUSSIA FEDERATION

About author: Elena A. Temnikova, Dr. of Sci. (Med.), Associate professor, professor of the Department of Polyclinic Therapy and Internal Diseases, Omsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia, e-mail: temnikovaomsk@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2355-4906

SUMMARY

According to international epidemiological studies, the total number of reported cases of cardiovascular diseases (CVD) almost doubled from 1990 to 2019, reaching 523 million and the number of deaths from CVD in 2019 increased by more than 1.5 times (18,6 million). Coronary artery disease (CAD) and stroke are the main contributors to these unfavorable trends. The number of registered cases of coronary heart disease in 2019 amounted to 197 million, and the number of deaths caused by coronary artery disease exceeded half of all registered cases of cardiovascular death (9,14 million). Patients with stable angina are the majority of patients with CAD. Despite the existing modern methods of treating angina pectoris, patients with chronic coronary artery disease continue to suffer from anginal pain, which significantly reduces exercise tolerance and worsens

their quality of life. In clinical practice, the severity and frequency of angina pectoris in patients remain underestimated by doctors, and drug therapy is not corrected in a timely manner, and the possibilities of combined antianginal therapy are not used. Trimetazidine, as an antianginal drug that acts on the metabolism of ischemic myocardial cells (influence on the ischemic cascade, by reducing cellular acidosis and increasing ATP content), is effective and safety for the treatment of angina pectoris, regardless of the mechanism that caused ischemia as monotherapy and in the combination, primarily with beta-blockers.

Keywords: myocardial ischemia, angina pectoris, quality of life with angina pectoris, exercise tolerance, antianginal therapy, trimetazidine.

Conflict of Interest and funding for the article. Manuscript was prepared with the Servier pharmaceutical company informational and financial support that didn't impact on author's opinion.

✉ TEMNIKOVAOMSK@MAIL.RU

For citation: Elena A. Temnikova. Pharmacological treatment of stable angina pectoris: the place of trimetazidine. Eurasian heart journal. 2022;(4):82-89 (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2022-4-82-89>

Received: 11.10.2022 | **Revision Received:** 16.10.2022 | **Accepted:** 28.10.2022

© Eurasian Association of Cardiology (EAC) 2022, info-cardio@cardio-eur.asia

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Несмотря на использование современных методик профилактики и лечения, кардиоваскулярные заболевания остаются серьёзной проблемой во всём мире. Основной вклад в ухудшение здоровья и смертность при них вносят ИБС и инсульт. Так, число зарегистрированных случаев ИБС в 2019 г. составило 197 миллионов, а количество смертей, вызванных ИБС, превысило половину всех зарегистрированных случаев сердечно-сосудистой смертности (9,14 миллионов) [1].

Кроме роста числа случаев ИБС и количества связанных с ней смертей, негативные тенденции отмечены также в показателях комплексной оценки здоровья при ИБС, учитывающих ещё и нетрудоспособность. Причём значительное увеличение наиболее известного и часто применяемого в мире индекса DALY (Disability Adjusted Life Years – количество потерянных лет здоровой жизни), рассчитываемого для определения потерянных лет жизни в результате смерти или нетрудоспособности, объяснить только старением населения невозможно, так как он оказался выражено повышен у молодых мужчин, начиная с 30 лет, превышая таковые показатели у женщин [1].

Наиболее распространённым проявлением ИБС является стенокардия. Её наличие связано с риском серьёзных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, снижением качества жизни (КЖ) и более высокими затратами на лечение [2, 3, 4].

Результаты опроса с помощью специального опросника 1612 пациентов, получавших амбулаторную помощь в США в 2017 г. по поводу ИБС, определённой как ИБС, диагностированная по анамнезу, инфаркт миокарда, коронарная реваскуляризация, стенокардия и ИБС, установленная ранее без жалоб и явных клинических проявлений на момент обследования, показали, что у 21,2% опрошенных на фоне терапии сохранялись приступы стенокардии по крайней мере один раз в месяц, а у 12,5% приступы были ежедневно или еженедельно, причём средний возраст лиц в группе с ежедневными приступами был наименьшим [5]. В других исследованиях, включавших более узкий спектр пациентов с различными формами ИБС, доля пациентов с ангинозными приступами один раз в месяц и выше достигала более половины опрошенных, а часть пациентов с ежедневной/еженедельной стенокардией, которые оценивались врачами, как не имеющие ангинозные боли, достигала 26% [6, 7, 8]. Современные интервенционные методы лечения тоже не всегда приводят к полному исчезновению ангинозных приступов. Так, в исследовании ORBITA симптомы стенокардии сохранялись после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) у 50,5% пациентов и после оптимизации терапии с применением по меньшей мере трёх антиангинальных препаратов [9].

Доказано, что сохранение ангинозных приступов существенно ухудшает КЖ пациентов, связанное со здоровьем [10, 11, 12, 13], независимо от того, имеется ли у обследованных обструкция коронарных артерий по данным визуализирующих методик или нет [14]. Причём типичная стенокардия по сравнению с атипичной ассоциирована с большими ограничениями физической активности и уровнем тревожности. Женщины оценивают своё КЖ как более худшее по сравнению с мужчинами, независимо от возраста и типа стенокардии [14].

К сожалению, врачи часто недооценивают тяжесть симптомов у пациентов со стенокардией, относя к хорошо контролируемой даже случаи с частыми приступами (≥ 1 в неделю или ежедневно), более того, оценивают количество приступов ангинозной боли у наблюдаемых лиц в значительно меньшем количестве, чем сообщают сами пациенты [13, 15, 16]. Кроме этого, как показало исследование BRIDGE 2, врачи в большей

степени обращали внимание на ограничения в повседневной активности у больных с недавно диагностированной ИБС (менее двух лет), чем у тех, кто наблюдался по поводу ИБС длительно, независимо от их возраста и функционального класса (ФК) стенокардии по классификации Канадской ассоциации кардиологов. Неправильная интерпретация ангинозных болей приводила к тому, что при преобладании среди опрошенных лиц со II (40,3%) и III (20,1%) ФК стенокардии большинство пациентов (67,5%) продолжало получать в качестве антиангинального лечения монотерапию. При этом около 40% отмечало, что отрицательное влияние стенокардии на их КЖ было «полным» или «очень сильным». Оно в большей степени ощущалось у более молодых пациентов, женщин и больных с более длительным периодом наблюдения, в то время как наличие или отсутствие в анамнезе ЧКВ никакого влияния на параметры КЖ не имело. Три четверти пациентов вынуждены были уменьшать объём трудовой деятельности [6].

Эти данные свидетельствуют о том, что любой пациент со стабильной ИБС требует от врача детальной клинической оценки с тщательным контролем симптомов стенокардии и использования всех возможностей лечения не только для улучшения прогноза, но и для редукции приступов стенокардии.

Все современные клинические рекомендации предполагают для контроля симптомов применение антиангинальной терапии. Традиционно, основываясь на мнении экспертов, эта группа препаратов делится на средства первой, второй и последующих линий терапии [4, 17, 18].

Исторически первоначально в патофизиологической модели хронической ИБС существовало представление о главной роли обструкции коронарной артерии атеросклеротической бляшкой. Это предполагало лечение ИБС препаратами, улучшающими кровоток в коронарных артериях. Однако большое количество исследований показало, что ИБС может возникать как при наличии, так и при отсутствии стеноза коронарных артерий, а атеросклероз является всего лишь одним из факторов в сложном патофизиологическом процессе, который включает воспаление, микрососудистую коронарную дисфункцию, эндотелиальную дисфункцию, тромбоз и атерогенез [13, 19, 20, 21, 22]. Накапливаются данные, что медикаментозная терапия традиционными антиангинальными препаратами первой линии не позволяет полностью устранить приступы стенокардии у больных ИБС. У новых антиангинальных препаратов действие направлено на устранение ишемии воздействием на другие пути её развития. И хотя период их использования при стенокардии меньше, чем история препаратов первой линии, с точки зрения результатов клинических исследований антиангинальная терапия с ними может считаться более обоснованной [8, 23, 24].

Хотя в последней редакции европейских рекомендаций по ведению пациентов с хронической ИБС [4] значительно расширен круг обсуждаемых типов клинических ситуаций при выборе медикаментозного лечения, ряд ведущих кардиологов предполагает, что для выбора наиболее подходящего варианта лечения в соответствии с потребностями пациента стоит использовать ещё более точный подход, названный ими «бриллиантовым» [25]. Предлагаемая модель смещает фокус с обструктивного эпикардального коронарного атеросклероза и концентрирует его на микроциркуляторном русле и ишемизированных клетках миокарда. При этом, если клетка миокарда помещена в центр патофизиологической модели, становится возможным разработать стратегии, которые защищают кардиомиоциты от ишемического повреждения, независимо от механизма, вызвавшего ишемию [19, 25].

Триметазидин (ТМЗ) действует на метаболизм на уровне клетки, оптимизируя обмен глюкозы (аденозинтрифосфат) и, таким образом, предотвращая или уменьшая ангиальные приступы и ишемическое повреждение [26, 27]. ТМЗ не оказывает влияния на коронарный кровоток, сократительную способность миокарда, артериальное давление или частоту сердечных сокращений (ЧСС), при этом не менее эффективен, чем другие антиангинальные препараты, в том числе с гемодинамическим типом действия на коронарные сосуды [28, 29, 30, 31, 32].

Для улучшения результата терапии ТМЗ может быть добавлен к другим антиангинальным препаратам. Метаанализ 13 исследований, оценивающих эффективность комбинации ТМЗ с другими антиангинальными препаратами для лечения стенокардии показал, что сочетание ТМЗ с антиангинальными препаратами первой линии у пациентов с сохраняющимися симптомами высокоэффективно для уменьшения ангиальных болей независимо от продолжительности лечения [33, 34]. Необходимо отметить, что при сравнении комбинированной терапии ТМЗ с БАБ и комбинации БАБ с длительно действующими нитратами, схема лечения с ТМЗ оказалось в два раза эффективнее. При этом с учётом отсутствия у ТМЗ гемодинамических эффектов, терапия им более безопасна и хорошо переносится пациентами [34].

Антиангинальная эффективность ТМЗ изучалась и в сравнении с другими препаратами для лечения стенокардии, не влияющими на ЧСС. Метаанализ 218 таких исследований (без исследований с БАБ, недигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов и ивабрадином) включал 19 028 пациентов. Использование ТМЗ приводило к статистически значимому улучшению толерантности к физической нагрузке и уменьшению выраженности клинических проявлений стенокардии по сравнению с плацебо и не уступало по эффективности антиангинальным препаратам в группе сравнения [28].

Кроме данных об эффективности терапии ТМЗ пациентов со стенокардией в целом, имеются сведения о преимуществах применения ТМЗ в особых популяциях пациентов. Например, в исследовании «TRIMetazidine in POLand-1» (TRIMPOL-1) препарат оценивался у пожилых лиц с ангиальными приступами при ИБС, подтверждённой данными коронароангиографии (КАГ) (сужение > 70% по крайней мере в одной коронарной артерии) или наличием в анамнезе инфаркта миокарда. Через четыре недели добавление ТМЗ к уже проводимой антиангинальной терапии привело к статистически значимому улучшению показателей толерантности к физическим нагрузкам, а также уменьшило число эпизодов стенокардии и частоту использования короткодействующих нитратов [35]. Не вызывает сомнения эффективность лечения ТМЗ пациентов со стенокардией и сердечной недостаточностью со сниженной ФВЛЖ [36, 37]. Накоплены данные по преимуществам терапии ТМЗ у пациентов со стенокардией или сердечной недостаточностью и диабетом [38, 39].

Кроме того, что действующие клинические рекомендации [4, 17, 18] сохраняют в качестве средств первой линии БАБ и антагонисты кальция (хотя прямые сравнения между препаратами первой и второй линий не продемонстрировали превосходства одной группы лекарственных средств над другой [25]), они не обсуждают, к сожалению, оптимальные комбинации антиангинальных средств.

Результаты ряда выполненных исследований эффективности оптимальной медикаментозной терапии стенокардии с применением комбинации антиангинальных средств, влияю-

щих на сходные механизмы развития ишемии, показали, что у значительной части пациентов при использовании таких комбинаций сохраняются симптомы ангиальных болей. Так в исследовании ORBITA применение двух и более препаратов, влияющих на коронарный кровоток, в течение 6 недель до рандомизации перед ЧКВ привело к устранению симптомов стенокардии только у 17 из 230 включенных пациентов [39]. С учётом частого отсутствия аддитивности эффектов при комбинации препаратов первой линии, действующих преимущественно на коронарные сосуды, между собой, другой патогенетический путь воздействия ТМЗ на ишемию делает его приоритетным вариантом для комбинирования.

Как показывают исследования, оценивающие реальную клиническую практику, для предотвращения приступов стенокардии чаще всего врачами используются БАБ в виде монотерапии либо в комбинации с другими антиангинальными препаратами. В крупнейшем реестре пациентов с ХСН CLARIFY БАБ был назначен 79% пациентов с жалобами на ангиальные боли, причём в большинстве случаев – бисопролол [23, 40, 41].

Указанное делает актуальной для практики задачу изучения эффективности и безопасности комбинации БАБ (бисопролола) и ТМЗ.

Целью Post Hoc анализа исследования CHOICE-2 была оценка в реальной практике у пациентов со стабильной стенокардией с сохраняющимися приступами боли эффективности и безопасности триметазида модифицированного высвобождения в дозе 35 мг два раза в день (Предуктал MR 35мг, фармацевтическая компания Сервье, Франция) в комбинации с различными дозами бисопролола при сочетании с другими антиангинальными препаратами, действующими на коронарный кровоток.

В первоначальное исследование CHOICE-2 было включено в общей сложности 896 пациентов, из них 221 получали Предуктал MR 35 мг (фармацевтическая компания Сервье, Франция) внутрь дважды в день в комбинации с бисопрололом в максимально переносимой дозе. 221 пациент был включён в группу для последующего анализа [42, 43]. По протоколу CHOICE-2 пациенты со стабильной стенокардией (в большинстве случаев ФК II-III) наблюдались в течение шести месяцев. В исследовании участвовали 46 центров в Российской Федерации. Большинство пациентов (60,1%), включенных в исследование, получало бисопролол в дозе 5 мг, а также другие антиангинальные препараты, однако продолжало отмечать симптомы стенокардии и не достигало целевых показателей ЧСС (в среднем – $71,9 \pm 9,6$ в минуту). Аналогичные результаты в отношении достижения необходимой для целевых показателей лечения дозы БАБ были получены и в крупных международных наблюдательных исследованиях. Так в регистре CLARIFY пациентам с ИБС назначалась доза БАБ половинная от эффективной в клинических исследованиях [44]. Причиной этого зачастую являлось увеличение частоты побочных эффектов при повышении дозы без нарастания эффективности препаратов, что снижало приверженность к лечению [45, 46]. Результаты статистической обработки данных Post Hoc анализа исследования CHOICE-2 показали, что использование комбинации ТМЗ с бисопрололом приводит к увеличению доли пациентов с ФК I стенокардии более чем в десять раз (с 2,3% при включении до 27,6% на последнем визите через 6 месяцев) и снижение числа лиц со стенокардией III ФК в три раза (соответственно, с 30,8% до 10,0%). Кроме этого, у пациентов достоверно статистически повысилась толерантность к физической нагрузке. Интересно, что кроме снижения потребления нитратов короткого действия

имелась тенденция и к ограничению применения длительно действующих нитратов с 27% на первом визите до 20% через шесть месяцев, что оценено как снижение необходимости в них при улучшении самочувствия пациента на фоне комбинированной терапии ТМЗ и бисопрололом. Крайне важно, что максимальная эффективность этой комбинации достигалась уже ко второй неделе лечения, как раз тому периоду, который отведён в последних руководствах по лечению стабильной ИБС для оценки эффективности антиангинальной терапии (2-4 недели от начала лечения). Результат терапии сохранялся в течение всего периода наблюдения (шесть месяцев) [4, 18].

Лечение комбинацией ТМЗ и бисопролола было безопасным как с точки зрения клинических проявлений и событий, так и в плане контроля лабораторных и инструментальных показателей и имело прекрасный профиль переносимости [42, 43].

Появление новой формы триметазида с пролонгированным высвобождением для приёма однократно (Предуктал ОД 80 мг, фармацевтическая компания Сервье, Франция) позволило предполагать, что включение его в состав комбинированной антиангинальной терапии позволит повысить приверженность пациентов к лечению при упрощении схемы лечения с сохранением прежней эффективности и безопасности приёма препарата. Для подтверждения этой идеи был выполнен целый ряд исследований антиангинальной терапии с включением Предуктала ОД 80 мг (фармацевтическая компания Сервье, Франция).

В российском трёхмесячном наблюдательном многоцентровом проспективном исследовании ОДА, исходя из гипотезы о повышении приверженности антиангинальной терапии при упрощении схемы лечения в реальных клинических условиях, у 3066 пациентов оценивалась эффективность и безопасность новой формы с пролонгированным высвобождением оригинального препарата триметазида (Предуктал ОД 80 мг, фармацевтическая компания Сервье, Франция) для приёма однократно в день при хронической стабильной стенокардии с сохраняющимися несмотря на терапию симптомами. Нужно отметить, что исходно больные уже получали полноценную комбинированную терапию: статины (70%), ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы (79%), БАБ (83%), блокаторы кальциевых каналов (42%), нитраты (29%) и различные генерические формы ТМЗ (37%). При этом начало терапии ТМЗ ОД 80 мг либо перевод на него с других форм ТМЗ привело к статистически достоверному, более чем двукратному снижению частоты еженедельных приступов стенокардии ($4,7 \pm 3,5$ до $2,2 \pm 2,4$) уже через месяц терапии и уменьшению количества ангиальных приступов более чем в пять раз через 3 месяца ($0,9 \pm 1,3$). Свидетельством эффективности модификации антиангинальной терапии стало также снижение потребления короткодействующих нитратов с 4,5 доз в среднем до 0,7 к концу периода наблюдения. По оценкам врачей, ФК стенокардии снизился у большинства пациентов (68% I ФК и 32% II-III ФК в конце периода наблюдения против 17% I ФК и 83% II-III ФК в начале исследования). Крайне важно, что пациенты оценивали результаты лечения также положительно, как и врачи. Доля лиц, которые на визите не отмечали приступы стенокардии за неделю, предшествовавшую лечению, составила в первый визит 26%, а при окончании исследования увеличилась до 54%. Значительно повысился уровень физической активности пациентов. Упрощение схемы лечения привело к ожидаемому улучшению приверженности пациентов к лечению. Переносимость препарата Предуктал ОД 80 мг (фармацевтическая компания Сервье, Франция) была хорошо оценена как врачами, так и пациентами, серьёзных побочных эффектов зарегистрировано не было [47, 48, 49].

Так как по действующим европейским и российским клиническим рекомендациям ТМЗ относится к препаратам второй линии антиангинальной терапии [4, 18], особый интерес представляет изучение эффективности лечения стенокардии комбинацией новой формы оригинального препарата триметазида с пролонгированным высвобождением с препаратами, включёнными в первую линию. Такая оценка эффективности комбинации Предуктала ОД 80 мг (фармацевтическая компания Сервье, Франция) и БАБ в терапии стабильной стенокардии была выполнена в исследовании Modus Vivendi [50]. В это трёхмесячное многоцентровое, проспективное, наблюдательное, открытое, неконтролируемое исследование вошли 1939 амбулаторных пациентов с подтверждённым диагнозом стабильной стенокардии и симптомами ангиальных болей, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, в том числе лечение максимально переносимыми дозами БАБ. Как и в описанном ранее исследовании, назначение дополнительно ТМЗ в дозе 80 мг один раз в день привело к статистически значимому снижению среднего числа отмечаемых пациентами приступов стенокардии к концу периода наблюдения практически в пять раз ($6,2 \pm 6,5$ до $1,6 \pm 2,6$) со значимым улучшением уже в первый месяц после изменения терапии. Соответственно достоверно статистически снизилось и количество принимаемых короткодействующих нитратов. КЖ обследованных, оцененное при помощи опросника EuroQol 5-dimension 3-level, также достоверно улучшилось: если на старте исследования только 2,6% пациентов сообщили об отсутствии проблем по всем разделам опросника, то в конце периода наблюдения таковых было уже 44%. Сходные результаты получены при анализе результатов оценки КЖ по визуальной аналоговой шкале. Эти положительные эффекты не были связаны с тем, получали ли пациенты комбинированную антиангинальную терапию в виде Предуктала ОД 80 мг (фармацевтическая компания Сервье, Франция) и максимально переносимой дозы бисопролола или комбинацию Предуктала ОД 80 мг (фармацевтическая компания Сервье, Франция) с максимально переносимой дозой бисопролола и другими антиангинальными препаратами. Лечение хорошо переносилось пациентами и было безопасным, а доля лиц с «хорошей приверженностью» к антиангинальной терапии увеличилась в ходе исследования с 29,9% пациентов до 53,8% [50].

Особый интерес в свете возникшей после публикации данных исследования «A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy and safety of Trimetazidine in patients with angina pectoris having been treated by Percutaneous Coronary Intervention» (ATPCI) [51] дискуссии о его результатах представляют данные ретроспективного анализа результатов исследования ONCAPS с группой пациентов, имевших в анамнезе, как и в ATPCI, инвазивное коронарное вмешательство [52, 53].

Рандомизированное двойное слепое, плацебо контролируемое исследование ATPCI, включавшее 6007 пациентов, ранее перенесших успешное ЧКВ по поводу стабильной ИБС или острого коронарного синдрома без подъёма сегмента ST (т.е. процедура была неосложненной с удовлетворительным ангиографическим и симптоматическим ответом и была завершена, по первоначальному плану без дальнейшей запланированной реваскуляризации), изучало влияние добавления ТМЗ к стандартной базисной терапии на первичную конечную точку – совокупность сердечно-сосудистой смертности, госпитализаций по поводу осложнений ССЗ, рецидив или сохранение ангиальных болей, требующие добавления, переключения или

увеличения дозы по крайней мере одного антиангинального препарата; рецидив или сохранение стенокардии, требующие проведения КАГ. После медианы наблюдения 47,5 месяцев, частота событий первичной конечной точки существенно не отличалась между группами ТМЗ и плацебо, не были получены различия между группами и при анализе вторичных точек, хотя положительным моментом, безусловно, можно считать то, что применение ТМЗ в течение почти 5 лет оказалось безопасным, а частота серьезных нежелательных явлений, представляющих интерес, была одинаковой в обеих группах без каких-либо различий в частоте неврологических симптомов, серьезных кожных заболеваний, артериальной гипотензии, падений, нарушений функции печени, тромбоцитопении, нарушений свертываемости крови или агранулоцитоза [51].

Критические отзывы по поводу результатов исследования АТРСИ указывали на целый ряд проблем, исходно заложенных в дизайн исследования и критерии отбора пациентов [54, 55, 56].

Прежде всего, при том, что ТМЗ – это антиангинальный и антиишемический препарат, наличие на момент включения в исследование сохраняющихся приступов стенокардии или документально подтвержденной ишемии не было заложено дизайном как условие применения ТМЗ.

Кроме того, в целом, в исследовании была отмечена низкая частота ожидаемых неблагоприятных событий, возможно из-за того, что по критериям включения пациенты оказались относительно молодыми (средний возраст около 60 лет); преобладали (54,6%) случаи однососудистого поражения, профиль коморбидных состояний и осложнений ИБС оказался отличным от других исследований и регистров (у большинства пациентов имелась сохранная функция левого желудочка (ЛЖ), фракцию выброса (ФВ) ЛЖ ниже 40% имели менее 2% включенных в исследование лиц, группа лиц с сахарным диабетом была небольшой, а доля пациентов с артериальной гипертензией составила 83%); медикаментозная терапия пациентов на старте лечения была полноценной и практически соответствовала рекомендациям. Пациенты кроме БАБ и блокаторов кальциевых каналов почти в 39% случаев принимали антиангинальные препараты (~12% получали нитраты длительного действия или молсидомин, а остальные 27% получали другую антиангинальную терапию, включая ТМЗ в открытом доступе). Стоит учесть, что в типичных клинических условиях эпизоды стенокардии могут увеличиваться с течением времени после ЧКВ, тогда как в исследовании АТРСИ только 17,3% у пациентов были обнаружены симптомы через 1 месяц, которые затем снизились до 13,8% через 12 месяцев и далее до 8,0% при последнем посещении. Видимо всё указанное непреднамеренно привело к тому, что включенная когорта имела незначительную остаточную ишемию после успешного ЧКВ и подверглась более низкому риску нежелательных явлений, чем в сопоставимых исследованиях (COURAGE, ISCHEMIA, RIVER PCI, BERN REGISTRY и других) [55, 57, 58, 59], что не позволило проявиться положительным эффектам ТМЗ [54]. Наконец, можно заметить, что в принципе, ни один антиангинальный препарат не показал преимуществ для прогноза при использовании после ЧКВ.

Возвращаясь к исследованию ONECAPS, нужно отметить, что в нём сравнивалась эффективность терапии стенокардии ТМЗ у 1701 больного в двух группах пациентов (ранее перенесших реваскуляризацию, и тех, которым реваскуляризация не проводилась). Исследование было открытым, проспективным и наблюдательным. Процедура реваскуляризации была определена как аортокоронарное шунтирование (156 случаев) или чрескожная коронарная ангиопластика (506 случаев). В

ходе ретроспективного анализа оценена эффективность однократного ежедневного применения ТМЗ ОД 80 мг в качестве дополнительной терапии отдельно у пациентов с реваскуляризацией и без неё, а именно: изменение еженедельной частоты приступов стенокардии, потребление нитроглицерина короткого действия и степень тяжести стенокардии. Включенные в исследование больные исходно получали медикаментозную терапию, значимо не отличавшуюся от описанной в исследовании АТРСИ [52, 53].

Результатом ежедневного применения Предуктала ОД 80 мг (фармацевтическая компания Сервье, Франция) в течение трёх месяцев, по данным статистического анализа, стало достоверное снижение еженедельной частоты приступов стенокардии и потребности в нитроглицерине короткого действия, как в группе без реваскуляризации, так и в группе с реваскуляризацией. Динамика изменения степени тяжести стенокардии при использовании ТМЗ ОД 80 мг была схожей в обеих подгруппах: постепенно увеличилась доля лиц с легкой степенью стенокардии и уменьшилось число пациентов с тяжелой стенокардией.

Таким образом согласно результатам исследования ONECAPS ежедневное применение Предуктала ОД 80 мг (фармацевтическая компания Сервье, Франция) в однократной дозе 80 мг у пациентов с симптомами стенокардии способствовало статистически значимому снижению её частоты и степени тяжести независимо от предшествовавшей реваскуляризации.

Подводя итог необходимо отметить, что пациенты со стабильной стенокардией составляют большую часть больных с ИБС. Несмотря на существующие современные методы лечения стенокардии пациенты с хронической ИБС продолжают страдать от ангиальных болей, что значительно ограничивает переносимость ими физических нагрузок и снижает качество жизни. К сожалению, в повседневной практике тяжесть и частота стенокардии у пациентов остаются недооцененными врачами, медикаментозная терапия своевременно не корректируется, а возможности комбинированной антиангинальной терапии, не используются в полном объеме. Триметазидин как антиангинальный препарат, действующий на метаболизм ишемизированной миокардиальной клетки (влияние на ишемический каскад путем уменьшения клеточного ацидоза и увеличения содержания АТФ), эффективен для лечения стенокардии независимо от механизма, вызвавшего ишемию. Эффективность и безопасность его применения при лечении стенокардии доказана как в сравнении с плацебо, так и с другими антиангинальными препаратами, и при монотерапии, и в комбинации, прежде всего с БАБ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Roth G.A., Mensah G.A., Johnson C.O., et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019. *J Am Coll Cardiol.* 2020; Dec 22; 76(25):2982–3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
2. Hemingway H., McCallum A., Shipley M., et al. Incidence and prognostic implications of stable angina pectoris among women and men. *JAMA.* 2006; Mar 22;295(12):1404–11. <https://doi.org/10.1001/jama.295.12.1404>
3. Javitz H.S., Ward M.M., Watson J.B., Jaana M. Cost of illness of chronic angina. *Am J Manag Care.* 2004 Oct;10(11):S358–69.
4. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*, 14 January 2020; 41(3):407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
5. Blumenthal D. M., Howard S. E., Como J. S., et al. Prevalence of Angina Among Primary Care Patients With Coronary Artery Disease. *JAMA Netw Open.* 2021 Jun 1;4(6):e2112800. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.12800>

6. Manolis A. J., Ambrosio G., Collins P. et al. Impact of stable angina on health status and quality of life perception of currently treated patients. The BRIDGE 2 survey. *Eur J Intern Med.* 2019 Dec; 70:60-67. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.09.013>
7. Shafiq A., Arnold S. V., Gosch K., et al. Patient and physician discordance in reporting symptoms of angina among stable coronary artery disease patients: Insights from the Angina Prevalence and Provider Evaluation of Angina Relief (APPEAR) study. *Am Heart J.* 2016 May;175:94-100. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.02.015>
8. Mesnier J., Ducrocq G., Danchin N., et al. International Observational Analysis of Evolution and Outcomes of Chronic Stable Angina: The Multinational CLARIFY Study. *Circulation.* 2021 Aug 17;144(7):512-523. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054567>
9. Foley M., Rajkumar C., A., Shun-Shin M., et al. Achieving Optimal Medical Therapy: Insights From the ORBITA Trial. *J Am Heart Assoc.* 2021 Feb 2;10(3):e017381. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017381>
10. Benjamin E. J., Blaha M. J., Chiuve S. E., et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2017. Mar 7;135(10):e6032017. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000485>
11. Beltrame J. F., Weekes A. J., Morgan C., et al. The prevalence of weekly angina among patients with chronic stable angina in primary care practices: The Coronary Artery Disease in General Practice (CADENCE) Study. *Arch Intern Med.* 2009 Sep 14;169(16):1491-9. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.295>
12. Peric V. M., Borzanovic M. D., Stolic R. V., et al. Severity of angina as a predictor of quality of life changes six months after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg.* 2006 Jun;81(6):2115-20. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2006.01.033>
13. Camm A. J., Manolis A., Ambrosio G., et al. Unresolved issues in the management of chronic stable angina. *Int J Cardiol.* 2015 Dec 15;201:200-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.08.045>
14. Rieckmann N., Neumann K., Feger S., et al. Health-related quality of life, angina type and coronary artery disease in patients with stable chest pain. *Health Qual Life Outcomes.* 2020. May 14;18(1):140. <https://doi.org/10.1186/s12955-020-01312-4>
15. Ambrosio G., Collins P., Dechend R., et al. Stable Angina: Perception of Necessity, Quality of Life and Management of Patients (BRIDGE Study)-A Multinational European Physician Survey. *Angiology.* 2019 May;70(5):397-406. <https://doi.org/10.1177/000331971878796>
16. Qintar M., Spertus J. A., Kensey L., Gosch K., et al. Effect of angina under-recognition on treatment in outpatients with stable ischaemic heart disease. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2016;2(3):208-214. <https://doi.org/10.1093/ehjqqo/qcw016>
17. Fihn S. D., Blankenship D. C., Alexander K. P., et al. 2014 ACC/AHA/ATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015 Mar;149(3):e5-23. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.11.002>
18. Stable ischemic heart disease. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4076. In Russ. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4076. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4076>
19. Marzilli M., Merz C. N. B., Boden W.E., et al. Obstructive coronary atherosclerosis and ischemic heart disease: an elusive link! *Am Coll Cardiol.* 2012 Sep 11;60(11):951-6. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.02.082>
20. Thadani U. Management of Stable Angina - Current Guidelines: A Critical Appraisal. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2016 Aug;30(4):419-426. <https://doi.org/10.1007/s10557-016-6681-2>
21. Ambrosio G., Mugelli A., Lopez-Sendon J., et al. Management of stable angina: A commentary on the European Society of Cardiology guidelines. *Eur J Prev Cardiol.* 2016 Sep;23(13):1401-12. <https://doi.org/10.1177/2047487316648475>
22. Manolis A. J., Poulimenos I. E., Ambrosio G., et al. Medical treatment of stable angina: a tailored therapeutic approach. *Int. J. Cardiol.* 2016 Oct 1;220:445-53. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.150>
23. Steg P. G., Greenlaw N., Tendera M., et al. Prevalence of anginal symptoms and myocardial ischemia and their effect on clinical outcomes in outpatients with stable coronary artery disease: data from the International Observational CLARIFY Registry. *JAMA Intern Med.* 2014. Oct;174(10):1651-9. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.3773>
24. Kureshi F., Ali Shafiq A., Arnold S. V., et al. The prevalence and management of angina among patients with chronic coronary artery disease across US outpatient cardiology practices: insights from the Angina Prevalence and Provider Evaluation of Angina Relief (APPEAR) study. *Clin Cardiol.* 2017 Jan;40(1):6-10. <https://doi.org/10.1002/clc.22628>
25. Ferrari R., Camici P. G., Crea F., et al. Expert consensus document: A 'diamond' approach to personalized treatment of angina. *Nat Rev Cardiol.* 2018. Feb;15(2):120-132. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.131>
26. Kantor P. F., Lucien A., Kozak R., Lopaschuk G. D. 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. *Circ Res.* 2000. Mar 17;86(5):580-8. <https://doi.org/10.1161/01.RES.86.5.580>
27. Fragasso G., Perseghin G., De Cobelli F., et al. Effects of metabolic modulation by trimetazidine on left ventricular function and phosphocreatine/adenosine triphosphate ratio in patients with heart failure. *Eur Heart J.* 2006. Apr;27(8):942-8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi816>
28. 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. <https://doi.org/10.1159/000332369>
29. Dalla-Volta S., Maraglino G., Della-Valentina P., et al. Comparison of trimetazidine with nifedipine in effort angina: a double-blind, crossover study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1990;4(4):853-859. <https://doi.org/10.1007/BF00051292>
30. Szwed H., Sadowski Z., Elikowski W., et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol. Results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II) *Eur Heart J.* 2001 Dec;22(24):2267-74. <https://doi.org/10.1053/ehj.2001.2896>
31. Detry J. M., 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 Mar;37(3):279-88. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1994.tb04276>
32. Pornin M., Harpey C., Allal J., et al. Lack of effects of trimetazidine on systemic hemodynamics in patients with coronary artery disease: a placebo-controlled study. *Clin Trials Metaanal.* 1994 Apr;29(1):49-56.
33. 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 Dec 20;177(3):780-5. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.10.149>
34. Michaelides A.P., 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(1): 8-14. <https://doi.org/10.2165/00044011-199713010-00002>
35. Szwed H., Sadowski Z., Pachocki R., et al. Proposed antiischemic effects of trimetazidine in coronary diabetic patients. A substudy from TRIMPOL-1. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1999; 13:217-222. <https://doi.org/10.1023/A:1007744109064>
36. Gao D., Ning N., Niu X., et al. Trimetazidine: a metaanalysis of randomised controlled trials in heart failure. *Heart.* 2011. Feb;97(4):278-86. <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.2010.208751>
37. Zhang L., Lu Y., Jiang H., et al. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012. Mar 6;59(10):913-22. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.11.027>
38. Mahajan S., Mahajan A. U. Current Clinical Evidence of Trimetazidine in the Management of Heart Disease in Patients with Diabetes. *J Assoc Physicians India* 2020 Nov;68(11):46-50.
39. Al-Lamee R., Thompson D., Dehbi H-M., et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10115):31-40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32714-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32714-9)
40. Ferrari R., Ford I., Greenlaw N., et al. Geographical variations in the prevalence and management of cardiovascular risk factors in outpatients with CAD: data from the contemporary CLARIFY registry. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22(8):1056-1065. <https://doi.org/10.1177/2047487314547652>
41. Steg P. G., Ferrari R., Ford I., et al. Heart rate and use of beta-blockers

- in stable outpatients with coronary artery disease. *PLoS ONE*. 2012;7(5):e36284. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036284>
42. Glezer M. Trimetazidine and Bisoprolol to Treat Angina in Symptomatic Patients: Post Hoc Analysis From the CHOICE-2 Study. *Cardiol Ther*. 2021 Jun;10(1):161-173. <https://doi.org/10.1007/s40119-020-00202-6>
 43. Glezer M. Real-world Evidence for the Antianginal Efficacy of Trimetazidine from the Russian Observational CHOICE-2 Study. *Adv Ther*. 2017. Apr;34(4):915-924. <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0490-2>
 44. Tendera M., Fox K., Ferrari R., et al. Inadequate heart rate control despite widespread use of beta-blockers in outpatients with stable CAD: findings from the international prospective CLARIFY registry. *Int J Cardiol*. 2014;176(1):119-124. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.06.052>
 45. Boyle R. M., Bray C. L., Naqvi N., et al. A comparison of once and twice daily atenolol for angina pectoris. *Int J Cardiol*. 1983;3(1):25-35. [https://doi.org/10.1016/0167-5273\(83\)90058-X](https://doi.org/10.1016/0167-5273(83)90058-X)
 46. Gislason G. H., Rasmussen J. N., Abildstrom S. Z., et al. Long-term compliance with beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and statins after acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2006. May;27(10):1153-8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi705>
 47. Glezer M., Vygodin V. A. Anti-Anginal Effectiveness and Tolerability of Trimetazidine Modified Release 80Mg Once Daily in Stable Angina Patients in Real-World Practice. *Adv Ther*. 2018. Sep;35(9):1368-1377. <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0756-3>
 48. Glezer M. G., Vygodin V. A. Effectiveness of Trimetazidine in Patients with Stable Angina Pectoris of Various Duration: Results from ODA. *Cardiol Ther*. 2020. Dec;9(2):395-408. <https://doi.org/10.1007/s40119-020-00174-7>
 49. Глезер М. Г., Выгодин В. А. Оценка антиангинальной эффективности триметазидина в новой лекарственной форме для однократного приема в зависимости от региона Российской Федерации. Анализ 3 066 пациентов с ИБС, включенных в исследование ОДА. *Кардиология*. 2019;59(10S):52-63. [Glezer M. G., Vygodin V. A. Evaluation of the antianginal efficacy of trimetazidine in a new dosage form for a single dose, depending on the region of the Russian Federation. Analysis of 3,066 patients with coronary artery disease included in the ODA study. *Kardiologiya*. 2019;59(10S):52-63. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18087/cardio.n541>
 50. Lopatin Y., Petrova P., Effectiveness and Tolerability of Trimetazidine 80 Mg Once Daily in Patients with Stable Angina Uncontrolled with Bisoprolol-Based Therapy: The Modus Vivendi Observational Study. *Cardiol Ther*. 2022. Mar;11(1):93-111. <https://doi.org/10.1007/s40119-021-00249-z>
 51. Ferrari R., Ford J., Fox K., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy and safety of Trimetazidine in patients with angina pectoris having been treated by percutaneous coronary intervention (ATPCI study): Rationale, design, and baseline characteristics. *Am Heart J*. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.12.015>
 52. János Tomcsányi J. Comparison of the efficacy of trimetazidine in revascularized and non-revascularized stable angina patients based on the ONECAPS study. *Orv Hetil*. 2021. Jul 18;162(29):1167-1171. <https://doi.org/10.1556/650.2021.32138>
 53. Tomcsányi J., Szakács L. Effectiveness of trimetazidine prolong in stable coronary artery disease. Multicenter, prospective, observational study, ONECAPS study. *Orv Hetil*. 2018. Sep;159(38):1549-1555. <https://doi.org/10.1556/650.2018.31251>
 54. Patrono C., Galiuto L. Weak hypothesis? Wrong pharmacological tool? Inadequate experimental design? Comment on the APCI trial. *Eur Heart J*. 2020. Nov 14;41(43):4166-4167. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa865>
 55. Dalal J., Kapoor A. ACPTI study: Being positive in a negative situation is not naivety – Trimetazidine still has role in symptomatic CAD patients. *Indian Heart J*. 2021. Jan-Feb;73(1):135-137. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2020.12.013>
 56. Nair T., Joshi S. R. Do we need to change the Patient Indications for Trimetazidine after APCI? *J Assoc Physicians India*. 2021. Apr;69(4):11-12.
 57. Boden W. E., O'Rourke R. A., Teo K. K., et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007. Apr 12;356(15):1503-16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa070829>
 58. Weisz G., Genereux P., Iniguez A., et al. Ranolazine in patients with incomplete revascularisation after percutaneous coronary intervention (RIVER-PCI): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016. Jan 9;387(10014):136-45. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00459-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00459-6)
 59. Maron D. J., Spertus J. A., Mancini G. B., et al. Impact of an initial strategy of medical therapy without percutaneous coronary intervention in high-risk patients from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial. *Am J Cardiol*. 2009. Oct 15;104(8):1055-62. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.05.056>
 60. Jamshed Dalal, Aditya Kapoor ACPTI study: Being positive in a negative situation is not naivety – Trimetazidine still has role in symptomatic CAD patients *Indian Heart J*. 2021 Jan-Feb;73(1):135-137. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2020.12.013>