

## КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРИМЕТАЗИДА У БОЛЬНЫХ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ II-III ФУНКЦИОНАЛЬНОГО КЛАССА

Федулаев Ю.Н., Корочкин И.М.

Российский государственный медицинский университет, Москва

### Резюме

*156 больным стенокардией напряжения (СН) II-III функционального класса (ФК) на фоне базовой терапии бета-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, дезагрегантами проводилась терапия триметазидом в суточной дозе 60 мг в течение 16 недель. Контрольную группу составили 40 пациентов СН II-III ФК, получавших базовую терапию. На фоне проводимой терапии отмечено достоверное уменьшение количества принимаемого нитроглицерина; повышение толерантности к физической нагрузке; уменьшение количественных и качественных показателей болевой и безболевой ишемии миокарда, суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол, дисперсии скорректированного интервала QT; повышение временных и спектральных показателей вариабельности сердечного ритма.*

**Ключевые слова:** стенокардия напряжения, триметазид, критерии эффективности.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), несмотря на последние достижения медикаментозной терапии, по-прежнему снижает качество жизни больных и остается одной из основных причин смерти при сердечно-сосудистой патологии (6). Несмотря на внедрение в практику лечения ИБС новых классов лекарственных препаратов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента,  $\beta$ -адреноблокаторы, дезагреганты и т.д.), выживаемость больных ИБС за последние годы почти не изменилась [3]. Метаболическая терапия, направленная на улучшение эффективности утилизации кислорода миокардом в условиях ишемии позволяет улучшить клинические и электрокардиографические критерии проявления стенокардии напряжения [14]. Используемый в течение более 20 лет триметазидин является эффективным средством метаболической цитопротекторной терапии [11]. Широкое использование оригинального триметазида ограничено высокой его стоимостью, в связи с чем появление его генериков может позволить расширить показания к его применению. Используемые в настоящее время генерики показали их высокую антиангинальную и антиишемическую эффективность [1,8]. Однако, появляющиеся на фармацевтическом рынке новые средства с положительным миопротекторным действием, требуют более комплексной оценки их эффективности, сопоставления их действия с оригинальным препаратом. Кроме того, не до конца ясными остаются: возможная длительность использования препарата и его дозировка.

Целью нашей работы явилась клиническая и электрокардиографическая оценка эффективности дженерика триметазида — триметазида (Пабяницкий фармацевтический завод, Польша АО, ПОЛЬША) у больных СН II-III ФК.

### Материал и методы

В исследование, проведенное в мае 2005 — январе 2007 г.г., включены 196 пациентов СН II-III ФК (26 женщин и 170 мужчин) в возрасте от 46 до 69 лет (средний возраст —  $59,4 \pm 7,2$  года). Наличие ИБС подтверждено перенесенным инфарктом миокарда у 67 (34,2%) пациентов, положительной велоэргометрической пробой у всех пациентов, диагностически значимым коронарным атеросклерозом по данным коронароангиографии у 28 (14,3%) пациентов, а функциональный класс стабильной стенокардии оценивали по критериям Канадской ассоциации кардиологов (1992 г.). В исследование не включали пациентов: с неконтролируемой артериальной гипертензией; с гипертрофией левого желудочка с диастолическим утолщением межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка свыше 13 мм.; перенесших инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения менее 3-х месяцев назад; с нарушениями сердечного ритма и проводимости (мерцательная аритмия, желудочковая экстрасистолия выше 3 градаций желудочковых экстрасистол по Лауну, нарушение предсердно-желудочковой проводимости свыше 1 степени, полные блокады ножек пучка Гиса, наличие искусственного водителя ритма); с недостаточностью кровообращения 2Б-3 стадии; с тромбозом нижних конечностей; с хронической ишемией головного мозга и хронической ишемией нижних конечностей выше 2А стадии (ЕСА, 1992); с аневризмой левого желудочка (включая аневризмы, сочетающиеся с внутрисердечным тромбозом) и аневризмой другой локализации в артериях эластического типа; с индексом массы тела (ИМТ) свыше  $30 \text{ кг/м}^2$ . Всем больным до начала исследования, во время исследования и после его окончания проводилась базовая не-

изменяемая терапия бета-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, дезагрегантами. Основную группу составили 156 пациентов, которым на фоне базовой терапии был назначен триметазид в суточной дозе 60 мг, прием которого осуществлялся 3 раза в день во время приема пищи в течение 16 недель. Контрольную группу составили 40 пациентов, получавших базовую терапию. При этом формирование групп больных осуществляли таким образом, чтобы исходные возрастные, анамнестические, клинические показатели, а также качественные и количественные показатели велоэргометрии (ВЭМ), суточного мониторирования электрокардиограммы (СМ ЭКГ) и усредненной электрокардиограммы (СУ-ЭКГ) достоверно между группами не различались. До начала исследования, через 4, 8, 12, 16 недель у всех пациентов оценивали переносимость триметазида (основная группа), количество принимаемого нитроглицерина при выполнении повседневной нагрузки. А перед началом терапии и через 15-16 недель от начала терапии триметазидом проводили следующие инструментальные исследования: ВЭМ при помощи ЭКГ-нагрузочного кардиокомплекса «Shiller» с определением общей продолжительности нагрузки (сек.), амплитуды максимального смещения сегмента ST (мкВ), времени достижения значимой депрессии сегмента ST (сек.), уровня нагрузки (MET), двойного произведения (усл.ед.); СМ ЭКГ с помощью трехканального монитора ЭКГ с длительностью регистрации до 48 часов «Кама-М» и оригинальной PC-программы DiaCard II v2.0 ФГУП ЦНИИ «Комета» г. Москва с определением количества суправентрикулярных и желудочковых (не выше 3 градации по Лауну) экстрасистол, количества болевых (БИМ) и безболевых (ББИМ) эпизодов ишемии миокарда, их средней и суммарной продолжительности (мин.), максимальной амплитуды смещения сегмента ST во время эпизодов ишемии миокарда (мкВ), минимального значения частоты сердечных сокращений во время эпизода ишемии миокарда, площади смещения сегмента ST (мин/мкВ), дисперсии скорректированного интервала QT (мсек.), временных и спектральных показателей вариабельности сердечного ритма в суточном массиве R-R (SDNNi, мсек. — индекс стандартного отклонения всех анализируемых RR интервалов; SDANN, мсек. — стандартное отклонение анализируемых интервалов RR за 5 минут; RMSSD, мсек. — корень квадратный суммы разностей последовательных интервалов RR; PNN50, % — процентная представленность эпизодов различия последовательных интервалов RR более чем на 50 мсек., циркадный индекс (ЦИ) как отношение среднего дневного значения ЧСС к среднему ночному показателю ЧСС, высокие частоты (волны 0,15-0,40 Гц), (high frequency — HF); низкие частоты (волны 0,04-0,15 Гц), (low fre-

quence — LF); соотношение низких и высоких частот LF/HF); СУ-ЭКГ с помощью аппаратно-программного комплекса «Кардис» (Россия) с использованием трех ортогональных отведений X, Y, Z по методике Simson M. и определением трех показателей: продолжительности фильтрованного комплекса QRS (TotQRSF), мсек.; продолжительности низкоамплитудных (менее 40 мкВ) сигналов в конце комплекса QRS (LAS40), мсек.; среднеквадратичная амплитуда последних 40 мсек. комплекса QRS (RMS), мкВ, а в качестве критериев патологических значений СУ-ЭКГ считали: TotQRSF>110 мсек., LAS40>38 мсек., RMS<20 мкВ и наличие двух из перечисленных показателей свидетельствовало о наличии поздних потенциалов желудочков (ППЖ).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета статистических программ «Биостатистика 4.03». Количественные показатели представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки от среднего значения ( $M \pm m$ ), а качественные — в виде доли в выборочной совокупности. Статистическую значимость различий между двумя независимыми количественными показателями оценивали, используя T — критерий Mann — Whitney. Статистическая достоверность считалась доказанной при  $p < 0,05$ .

### Результаты

До начала лечения у всех пациентов основной и контрольной групп при выполнении повседневной физической нагрузки отмечались приступы стенокардии, при которых требовалось прекращение физической нагрузки или прием нитроглицерина, при этом до начала лечения нитроглицерин в основной группе принимали 87(55,8%) пациентов, а в контрольной — 22(55,0%) пациента. Через 4 недели количество пациентов, принимающих нитроглицерин в основной и контрольной группах составили соответственно 71(45,5%) и 19(47,5%), через 8 недель — 59(37,8%) и 18(45,0%), через 12 недель — 42(26,9%) и 16(40,0%), через 16 недель — 31(19,9%) и 15(37,5%). Количество принимаемого нитроглицерина в основной и контрольной группах до начала лечения составило соответственно  $4,1 \pm 0,5$  и  $4,2 \pm 0,5$  таб./сутки, через 4 недели этот показатель в основной группе уменьшился на 13,8% ( $< 0,05$ ), через 8 недель — на 19,5% ( $< 0,05$ ), через 12 недель — на 44,5% ( $< 0,001$ ), через 16 недель — на 46,4% ( $< 0,001$ ); в контрольной группе за период наблюдения количество принимаемого нитроглицерина достоверно не изменилось по сравнению с исходным значением. У 5(3,2%) пациентов основной группы исследование не было доведено до конца из-за развития диспептических явлений у 2(1,3%) пациентов, которые они связывали исключительно с приемом препарата, а у 3(1,9%) пациентов — из-за развившегося

Таблица 1

## Динамическая оценка показателей велоэргометрической пробы в основной и контрольной группах

Показатели	Основная группа (до лечения) (n=156)	Контрольная группа (до лечения) (n=40)	Основная группа (после лечения) (n=151)	Контрольная группа (после лечения) (n=40)
Общая продолжительность нагрузки, сек.	560,1±82,3	564,3±84,1	719,2±92,4*	537,1±83,9
Амплитуда максимального смещения сегмента ST, мкВ	164,2±14,5	168,1±15,1	141,2±11,6*	162,3±17,0
Время достижения диагностически значимой депрессии сегмента ST, сек.	485,2±69,3	481,3±65,2	596,4±62,1*	473,2±71,4
Уровень нагрузки, MET	6,8±0,62	6,7±0,71	7,7±0,60	6,8±0,77
Двойное произведение	252,1±8,4	255,9±8,8	219,3±8,8*	264,3±7,8

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

ощущения «приливов к голове» и «горения лица» к 3-4 недели лечения.

Динамика показателей ВЭМ в основной и контрольной группах представлена в таблице 1, из которой видно, что достоверно изменились такие показатели основной группы как общая продолжительность нагрузки, которая к концу лечения достоверно увеличилась на 28,4%, амплитуда максимального смещения сегмента ST достоверно уменьшилась на 14,1%, время достижения диагностически значимой депрессии сегмента ST достоверно увеличилось на 22,9%, двойное произведение достоверно уменьшилось на 13,1%. Уровень нагрузки в основной группе достоверно увеличился на 13,5%. ВЭМ показатели контрольной группы за весь период наблюдения достоверно не изменились.

При проведении СМ ЭКГ с высокой степенью достоверности в основной группе уменьшилось количество суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол соответственно на 45,7% и 41,6%, в контрольной группе оба эти показателя достоверно не изменились (табл. 2).

Количество болевых и безболевых эпизодов ишемии миокарда в основной группе достоверно уменьшилось соответственно на 40,7% и 41,5%, при этом такие количественные характеристики ишемических эпизодов как их средняя длительность, максимальная амплитуда смещения сегмента ST и ЧСС, индуцирующее ишемический эпизод на фоне лечения не изме-

нились. Исключением явилась средняя длительность безболевого ишемического эпизода, который на фоне терапии достоверно уменьшился на 23,6%. Интегральные и суммарные ишемические показатели (площадь смещения сегмента ST, общая продолжительность болевой, безболевой ишемии миокарда и суммарная ишемия миокарда) на фоне терапии в основной группе достоверно уменьшились соответственно на 51,6%, 37,3%, 55,3%, 48,8%. В контрольной группе эти показатели за время наблюдения не изменились (табл.3).

Дисперсия скорректированного интервала QT на фоне лечения в основной группе достоверно уменьшилась на 35,3% ( $p < 0,001$ ) с  $68,4 \pm 4,2$  до  $44,3 \pm 4,8$  мсек, а в контрольной группе этот показатель снизился недостоверно с  $69,3 \pm 4,7$  до  $64,2 \pm 4,9$  мсек.

Из временных показателей вариабельности сердечного ритма в основной группе на фоне лечения достоверно увеличились: SDANN – на 17,4%, RMSSD – на 20,0%, PNN50 – на 29,6%. С высокой степенью достоверности увеличились оба спектральных показателя вариабельности сердечного ритма соответственно на 22,7% и 29,3%, при этом их соотношение (LF/HF) достоверно не изменилось. Циркадный индекс в основной группе недостоверно повысился на 6,0% (табл.4). Достоверной динамики показателей вариабельности сердечного ритма в контрольной группе за время наблюдения не выявлено.

Таблица 2

## Динамика количества суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол в основной и контрольной группах

Показатели	Основная группа (до лечения) (n=156)	Контрольная группа (до лечения) (n=40)	Основная группа (после лечения) (n=151)	Контрольная группа (после лечения) (n=40)
Количество СЭ	362,4±17,9	372,9±20,1	204,3±17,6 **	380,1±26,2
Количество ЖЭ	162,3±15,3	169,9±16,4	94,8±20,5**	170,3±18,3

Примечание: \*\* –  $p < 0,001$ .

Таблица 3

Динамика качественных и количественных показателей ишемии миокарда в основной и контрольной группах

Показатели	Основная группа (до лечения) (n=156)	Контрольная группа (до лечения) (n=40)	Основная группа (после лечения) (n=151)	Контрольная группа (после лечения) (n=40)
Количество эпизодов БИМ	5,9±0,4	6,1±0,5	3,5±0,3**	5,3±0,6
Средняя длительность БИМ, мин.	7,1±2,2	7,2±1,9	7,5±2,4	7,0±2,6
Максимальная амплитуда смещения сегмента ST во время БИМ, мкВ	179,1±19,3	186,4±21,1	169,4±23,1	172,0±22,4
Минимальное ЧСС, индуцирующее БИМ	95,2±4,7	96,7±5,1	98,3±4,5	95,3±4,4
Количество эпизодов ББИМ	7,0±0,5	7,2±0,4	4,1±0,3**	7,3±0,6
Средняя длительность ББИМ, мин.	10,6±1,1	10,9±1,1	8,1±0,9*	11,3±1,3
Максимальная амплитуда смещения сегмента ST во время ББИМ, мкВ	153,2±20,4	159,7±21,4	151,9±18,6	160,2±20,2
Минимальное ЧСС, индуцирующее ББИМ	88,9±3,6	90,1±5,2	94,2±4,1	93,9±4,0
Площадь смещения сегмента ST, мин/мкВ.	20799,8±1014,1	22815,4±968,3	10079,3±482,1**	20571,2±952,3
Общая продолжительность БИМ, мин/сутки.	41,9±3,8	43,9±3,7	26,3±2,2**	39,1±3,4
Общая продолжительность ББИМ, мин/сутки.	74,2±5,1	78,5±4,9	33,2±2,8**	82,5±5,4
Суммарная ишемия миокарда, мин/сутки.	116,1±7,1	122,4±7,5	59,5±3,8**	119,6±7,8

Примечание: \* – p&lt;0,05; \*\*&lt;0,001.

Таблица 4

Динамика показателей вариабельности сердечного ритма в основной и контрольной группах

Показатели	Основная группа (до лечения) (n=156)	Контрольная группа (до лечения) (n=40)	Основная группа (после лечения) (n=151)	Контрольная группа (после лечения) (n=40)
SDNNi, мсек.	85,4±8,4	83,7±8,9	96,4±7,2	86,1±9,0
SDANN, мсек.	104,2±7,3	109,6±7,7	126,1±8,3*	111,8±7,9
RMSSD, мсек.	99,4±7,5	100,4±7,8	119,3±7,2*	103,6±8,1
PNN50, %	18,4±2,1	17,9±2,2	26,1±2,6**	19,1±2,9
Циркадный индекс (ЦИ)	1,16±0,9	1,15±0,9	1,23±0,7	1,14±0,8
Волны высокой частоты (HF), мсек2	4478,9±46,9	4503,1±49,2	5793,1**±63,2	4671,8±52,4
Волны низкой частоты (LF), мсек2	5043,5±56,4	5096,1±58,2	7012,3**±84,6	5211,3±62,1
LF/HF	1,13±0,3	1,13±0,3	1,21±0,4	1,15±0,5

Примечание: \* – p&lt;0,05; \*\*&lt;0,001.

Суммарные критерии поздних потенциалов желудочков по данным СУ-ЭКГ до начала лечения были выявлены у 31(19,9%) пациента основной группы и у 8 (20,0%) пациентов контрольной группы, на фоне лечения в основной группе из критериев ППЖ достоверно изменился только TotQRSF (-13,7%). Остальные показатели, приведенные в таблице 5, как в основной так и в контрольной группе достоверно не изменились. После лечения суммарные критерии поздних потенциалов желудочков отмечались у 29 (18,6%) пациентов основной группы и у 7 (17,5%) пациентов контрольной группы.

### Обсуждение

Более чем 20-летний опыт применения триметазида в качестве эффективного миокардиального цитопротектора, непосредственно влияющего на

ишемизированный миокард путем нормализации потребления кислорода кардиомиоцитами за счет усиления гликолиза и блокады β-окисления жирных кислот, при отсутствии прямых гемодинамических эффектов позволил занять этому препарату достойное место в комплексной терапии ИБС [10,12,13]. Многочисленные исследования доказали, что триметазидин как в качестве монотерапии, так и в сочетании с традиционными антиишемическими препаратами (β-адреноблокаторами, антагонистами кальция, нитратами) оказывает ряд положительных эффектов у больных стенокардией напряжения в виде уменьшения количества приступов стенокардии, уменьшения количества и длительности эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда, увеличения толерантности к физической нагрузке, улучшения показателей диастолической дисфункции левого желудочка,

Таблица 5

## Динамика показателей СУ-ЭКГ у больных основной и контрольной групп

Показатели	Основная группа (до лечения) (n=31)	Контрольная группа (до лечения) (n=8)	Основная группа (после лечения) (n=29)	Контрольная группа (после лечения) (n=7)
TotQRSF, мсек.	111,4±4,1	109,6±4,2	96,2±3,8*	107,3±4,8
LAS40, мсек.	20,4±3,7	20,1±3,6	23,6±3,9	22,1±3,9
RMS, мкВ	42,6±6,3	43,2±6,4	37,6±5,9	44,1±6,2

**Примечание:** \* –  $p < 0,05$ .

улучшению спектральных показателей вариабельности сердечного ритма [4, 9]. Однако, только появление биологически эквивалентных оригинальному триметазидину генериков в силу финансовых причин может решить проблему доступности и более широкого использования эффективного миокардиального цитопротектора, такого как триметазид.

Уменьшение количества принимаемого нитроглицерина у больных стенокардией напряжения является наиболее простым и достаточно объективным критерием эффективности проводимой антиангинальной терапии [5, 8]. Опыт применения предуктала в суточной дозе 60 мг в течение месяца у больных стенокардией напряжения II-III функционального класса позволил уменьшить дозу используемого нитроглицерина до 62% от исходного его количества [2]. В нашей работе на фоне 16 недельного применения триметазидина отмечалось достоверное постепенное снижение количества принимаемого нитроглицерина с максимумом уменьшения его количества к 15-16 неделе лечения до 46,4%.

При проведении ЭКГ-нагрузочных проб на фоне терапии триметазидином от 1 до 6 месяцев в суточной дозе 60 мг в сутки в ряде работ отмечено увеличение толерантности к физической нагрузке и общей продолжительности нагрузки до возникновения критериев преходящей ишемии миокарда на 14-17% [1, 5]. В нашей работе общая продолжительность нагрузки достоверно увеличилась на 28,4%, амплитуда максимального смещения сегмента ST достоверно уменьшилась на 14,1%, время достижения диагностически значимой депрессии сегмента ST достоверно увеличилось на 22,9%, двойное произведение достоверно уменьшилось на 13,1%.

Ряд авторов считают, что в отличие от ВЭМ проведение СМ ЭКГ в динамике у больных стенокардией напряжения II-III функционального класса в силу большей физиологичности исследования является более информативным по оценке эффективности проводимого лечения, что обусловлено возможностью анализа более длительного периода регистрации ЭКГ с оценкой качественных и количественных характеристик аритмического и ишемического синдромов, а также оценкой прогностических показателей

[1]. Так в нашей работе, количество суправентрикулярных и желудочковых (не выше 3 градации по Лауну) экстрасистол с высокой степенью достоверности уменьшилось соответственно на 40,7% и 41,5%, а показатели антиишемической активности триметазидина (включая болевую и безболевую ее составляющую) превосходят по достоверности качественные и количественные значения ЭКГ-критериев ВЭМ.

Оценивать дисперсию скорректированного интервала QT принято с одной стороны в качестве косвенного критерия преходящей ишемии миокарда (при ее наличии) и с другой стороны в качестве прогностического критерия (при значении дисперсии скорректированного интервала QT более 40 мсек. как критерия выраженной неомогенности миокарда) [7]. В изученной нами литературе, работ свидетельствующих о воздействии цитопротекторной терапии на показатели дисперсии интервала QT не найдено. В нашей работе, исходные показатели дисперсии скорректированного интервала QT как в основной, так и в контрольной группах значительно превышали 40 мсек., что является дополнительным косвенным критерием преходящей ишемии миокарда и одновременно является критерием выраженной неоднородности миокарда с прогностически неблагоприятным значением. Проведение курса цитопротекторной терапии позволило достоверно снизить этот показатель на 35,3%, при этом его абсолютное значение к моменту окончания лечения, по-прежнему, носило прогностически неблагоприятный характер.

При проведении миокардиальной цитопротекторной терапии только в единичных работах отражено ее влияние на показатели вариабельности сердечного ритма, так спектральные показатели на фоне месячного приема 60 мг/сутки предуктала увеличились на 15-20% [2]. В нашей работе большинство временных и спектральных показателей вариабельности сердечного ритма достоверно увеличились более чем на 20%, позволяет оценивать эффективность триметазидина еще и как прогностически благоприятную.

Работ по оценке наличия поздних потенциалов желудочков на фоне метаболической терапии нами не обнаружено. Достоверное изменение только одного из критериев поздних потенциалов желудочков не по-

зволило достоверно изменить на фоне терапии триметазидом количества больных в группе, у которых ППЖ не регистрируются. По-видимому, большая эффективность триметазида в отношении показателей СУ-ЭКГ, определяется большей его суточной дозой.

### Заключение

Проведение терапии триметазидом в дозе 60 мг в сутки в течение 16 недель у больных СН II-III ФК

### Литература

1. Васляева С.Н. Сравнительное использование цитопротектора, бета-блокатора и нитрата у больных стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса с эпизодами безболевой ишемии миокарда/ Автореф. дисс. к.м.н. Москва. 2004. с. 13-15.
2. Глейзер М.Г., Соболев К.Э., Еремин Д.А. и др. Опыт клинического применения предуктала // *Materia Medica*. 1997. Т. 16. № 4. с. 75-80.
3. Ли Е.Д. Безболевая ишемия миокарда. В кн. Ишемическая болезнь сердца у пожилых. Москва. 2003. с.63-74.
4. Михин В.П., Колтунова Т.Ю., Шарова В.Г. и др. Сравнительная эффективность влияния кардиопротекторов на функциональное состояние эндотелия сосудов у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения // *Нижегородский медицинский журнал*. 2006. №5. с.137-143.
5. Пархоменко А.Н. Жизнеспособный миокард и кардиоцитопroteкция: возможности метаболической терапии при острой и хронической формах ишемической болезни сердца // *Укр. мед. часопис*. — 2001. — № 3(23). — с. 5-11.
6. Сыркин А.Л., Добровольский А.В. Антиишемические препараты метаболического действия // *Consilium Medicum*. 2002. Т. 11. № 4.
7. Федулаев Ю.Н., Лебедева А.Ю., Гордеев И.Г. и др. О взаимосвязи дисперсии интервала QT, продолжительности ишемии миокарда и степени выраженности коронарного атеросклероза у больных ИБС с безболевыми эпизодами ишемии миокарда // *Российский кардиологический журнал*, 2006, №5 с.29-34.
8. Шахнович Р.М. Оптимизация энергетического метаболизма у больных ишемической болезнью сердца // *РМЖ*. 2001. Т. 9. № 15. с. 622-627.
9. Grynberg A. Effectors of fatty acid oxidation reduction: promising new antiischaemic agents // *Curr. Pharmaceut. Des.* 2005;11: 489-509.
10. Kantor P.F., Lucien A., Lopaschuk C.D. The antianginal drug shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketacyl-CoA Reductase // *Circulation. Res.* — 2000. — Vol. 86. — P. 580-588.
11. Monchanda S., Krishnaswai S. Combination treatment with trimetazidine and diltiazem in stable angina pectoris // *Eur. Heart J.* — 1997. — Vol. 8. — P. 353-355.
12. Sakai K, Fukushi Y, Abiko Y. Inhibitory effect of trimetazidine on utilization of myocardial glycogen during coronary ligation in dogs// *Pharmacology* 1986;32(2):72-79.
13. Spedding M., Tillement J.P., Morin D. et al. Medicine interacting with mitochondria: antiischemic effects of trimetazidine// *Therapia* 1999;54 (5):627-635.
14. Szwed H., Sadowski Z., Elikowski W. TRIMPOL-II // *Eur. Heart J.* — 2000. — Vol. 21 (Suppl.). — P. 363.

### Abstract

*In total, 156 patients with Functional Class (FC) II-III effort angina (EA) received standard therapy (beta-adrenoblockers, ACE inhibitors, disaggregants) plus trimetazide (60 mg/d) for 16 weeks. Control group included 40 patients with FC II-III EA, receiving standard therapy only. Combined therapy was associated with: nitroglycerine dose reduction; physical stress tolerance increase; decrease of qualitative and quantitative signs of pain and painless myocardial ischemia, supraventricular and ventricular extrasystoles, QC dispersion; increase in timely and spectral parameters of heart rate variability.*

Поступила