

## Влияние терапии триметазидином на вариабельность ритма сердца у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

Новикова М. В.<sup>1</sup>, Глезер М. Г.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ Городская клиническая больница № 59 г. Москвы; <sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России. Москва, Россия

**Цель.** Оценить влияние метаболического цитопротектора триметазида на вариабельность ритма сердца (ВРС) у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС).

**Материал и методы.** В простое, проспективное, нерандомизированное исследование были включены 50 пациентов со стабильной ИБС и положительным нагрузочным тестом на тредмилле. Изучение ВРС на коротких участках записи (аппарат и программы МЕДАСС, Россия) проведено до и после 4-месячной терапии триметазином 35 мг 2 раза в сут., в горизонтальном положении и во время 10-минутной активной ортостатической пробы. Оценивали временные и частотные характеристики ВРС.

**Результаты.** ВРС у пациентов с ИБС снижена и степень снижения зависит от пола, возраста, наличия сахарного диабета и фракции выброса. При переходе в вертикальное положение при нормальной реакции частоты сердечных сокращений снижалась амплитуда моды интервалов RR и нормализованный показатель в области высокочастотного компонента, увеличивался индекс вегетативного баланса, индекс централизации, что свидетельствует об уменьшении пара-

симпатических влияний. При лечении триметазином увеличивались параметры ВРС во временной области – вариационный размах между максимальными и минимальными значениями, улучшались (уменьшались) индекс вегетативного равновесия и индекс напряжения регуляторных систем.

**Заключение.** Триметазидин у пациентов со стабильной ИБС увеличивает исходно сниженную ВРС, и нормализует реакцию на ортостатическую пробу. Его эффекты могут быть обусловлены уменьшением ишемии, окислительного стресса и улучшением биодоступности оксида азота.

**Ключевые слова:** стабильная стенокардия, вариабельность ритма сердца, ортостатическая проба, триметазидин.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2014; 13(5): 36–44  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2014-5-36-44>

Поступила 16/09-2014

Принята к публикации 02/10-2014

### Trimetazidine therapy influence on heart rate variability in patients with stable ischemic heart disease

Novikova M. V.<sup>1</sup>, Glezer M. G.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SBHI City Clinical Hospital №59. Moscow; <sup>2</sup>SBEI HPE First Moscow State Medical University n.a. Sechenov I.M. of the Ministry of Health. Moscow, Russia

**Aim.** To study the influence of metabolic cytoprotector trimetazidine on the heart rate variability (HRV) in patients with stable ischemic heart disease (CHD).

**Material and methods.** Into the simple, prospective, non-randomized trial totally 50 patients included with stable CHD, continuously showed positive stress test on treadmill. HRV was investigated on the short episodes of recording (the device and software of MEDASS, Russia) before and after 4-month therapy by trimetazidine 35 mg BID in supine position and during the 10-minute active ortostatic test. The temporal and frequency parameters of HRV were assessed.

**Results.** HRV in CHD patients is decreased and the prominence of the decrease depends upon gender, age, diabetes mellitus and ejection fraction. After the shift from supine to upright position with normal reaction of heartrate there was decrease of RR-interval moda and normalized value in the area of high-frequency component, the

vegetative balance index increased, as the centralization index, that shows on the decrease of parasympathetic influence. While being treated by trimetazidine the HRV parameters were increased in the temporal area – variational amplitude between maximal and minimal values, also there was decrease (improvement) of vegetative balance index and index of regulatory systems tension.

**Conclusion.** Trimetazidine in patients with stable CHD increases the decreased at baseline HRV and normalizes the reaction on ortostatic test. Its effects can be explained by the decrease of ischemia, oxidative stress and improvement of nitric oxide bioavailability.

**Key words:** stable angina heart rate variability, ortostatic test, trimetazidine.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2014; 13 (5): 36–44  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2014-5-36-44>

АД – артериальное давление, Амо – амплитуда моды, ВРС – вариабельность ритма сердца, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ПАПР – показатель адекватности процессов регуляции, СМ ЭКГ – суточное мониторирование электрокардиограммы, ФВ – фракция выброса, ФК – функциональный класс, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЧССср – средняя ЧСС, ЭхоКГ – эхокардиография, β-АБ – β-адреноблокаторы, ТР – общая мощность спектра.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел./факс: +7 (985) 763-04-20, (499) 978-29-21

e-mail: 287ast@mail.ru

[Новикова М. В. — врач отделения функциональной диагностики, Глезер М. Г. — д.м.н., профессор кафедры профилактической и неотложной кардиологии ФППОВ].

Вариабельность ритма сердца (ВРС) является одной из важных характеристик функционального состояния сердечно-сосудистой системы. Снижение ВРС выявлено у пациентов с острыми формами ишемической болезни сердца (ИБС) [1], у пациентов со стабильной ИБС [2-4], при сердечной недостаточности [5]. При этом отмечают наличие взаимосвязи между степенью снижения ВРС как с тяжестью заболевания [3, 6], так и с неблагоприятным прогнозом [5, 7].

Показано, что препараты, используемые для лечения пациентов с ИБС, могут увеличивать ВРС, и благоприятно влиять на прогноз [8-12]. Триметазидин является метаболическим цитопротектором, рекомендованным для лечения пациентов со стабильной стенокардией, и в ряде исследований, главным образом при остром коронарном синдроме и при суточном мониторингировании электрокардиограммы (СМ ЭКГ), показано его положительное влияние на показатели ВРС. Поскольку при СМ ЭКГ невозможно оценить быстро происходящие процессы, в частности при проведении стресс-тестов, например, при переходе в вертикальное положение, интерес представляют исследования ВРС при записи коротких участков ЭКГ [13].

Целью настоящего исследования было оценить влияние метаболического цитопротектора триметазидина на ВРС, измеренную на коротких участках ЭКГ, у пациентов со стабильной ИБС.

## Материал и методы

Дизайн — исследование было простое, проспективное, нерандомизированное, с последовательным включением пациентов. Исследование проводилось на базе амбулаторно-кардиологического отделения городской клинической больницы №59 г. Москвы. Включены 50 пациентов со стабильной ИБС, доказанной наличием инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе, или положительным результатом коронароангиографии, или перенесенной реваскуляризацией, или наличием положительного нагрузочного теста (для мужчин) и положительного визуализирующего теста — сцинтиграфии с нагрузкой или стресс-эхокардиографии (ЭхоКГ) для женщин.

Все пациенты имели стабильную стенокардию II-III функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов, у которых в течение, как минимум, 2 нед. не изменялась базовая терапия ИБС, включавшая  $\beta$ -адреноблокатор ( $\beta$ -АБ), ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, аспирин и статины в индивидуально подобранных дозах. Обязательным условием для включения было наличие стабильного положительного нагрузочного теста на тредмиле — различие в 2 исходных тестах по общей продолжительности нагрузки и времени возникновения депрессии сегмента ST не превышало 20%, проведенных с интервалом 2-4 нед. Тест с физической нагрузкой проводили на тредмиле (CARDIOCONTROL, Нидерланды) по модифицированному протоколу Брюса. ЭКГ регистрировали в 12 общепринятых отведениях на аппарате CARDIOCONTROL

(Нидерланды). Частоту сердечных сокращений (ЧСС) рассчитывали по ЭКГ в конце каждой мин нагрузки.

В исследование не включали пациентов с изменениями на ЭКГ, затрудняющие интерпретацию результатов нагрузочных тестов, с некорректируемым артериальным давлением (АД)  $>160/90$  мм рт.ст., нарушениями ритма, требующими проведения антиаритмической терапии другими препаратами, кроме  $\beta$ -АБ, снижением фракции выброса (ФВ)  $<40\%$  по данным двухмерной ЭхоКГ, клинически выраженной сердечной недостаточностью, значительно выраженными нарушениями функции почек и печени, с наркотической или алкогольной зависимостью, перенесенными острыми воспалительными заболеваниями в течение предшествующего месяца, а также, перенесшими реваскуляризацию, с нестабильной стенокардией или ИМ в предшествующие исследованию 3 мес.

Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено независимым этическим комитетом ГКБ № 59 22.09.2005 и межвузовским этическим комитетом по этике при ассоциации медицинских и фармацевтических вузов 17 июня 2010г.

Все пациенты проходили общепринятое клиническое, лабораторное (анализ крови и мочи общий, определение липидного профиля, уровня креатинина, мочевины, глюкозы, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, билирубина) и инструментальное обследование (ЭхоКГ, СМ ЭКГ).

Исследование ВРС на коротких участках записи ЭКГ проводили утром в состоянии покоя в условиях относительной звукоизоляции, отсутствия яркого света и других внешних раздражителей, через 10 мин нахождения в горизонтальном положении и во время проведения 10-минутной активной ортостатической пробы. Записывали  $\sim 480$ -500 комплексов ЭКГ (продолжительность записи в зависимости от ЧСС 6-9 мин) в положении лежа и затем стоя при помощи программно-аппаратного комплекса «РПКА 2-01» фирмы «МЕДАСС». В дальнейшем выбирали не менее 400 комплексов, пригодных для определения ВРС. Производилось исключение переходного нестационарного участка в момент перехода в вертикальное положение и установки пациента. Анализ данных проводился с использованием четырех подходов к комплексной оценке показателей ритма сердца (пакет программ Reodin 5, МЕДАСС, Москва): общих параметров ВРС во временной области, по евро-американскому стандарту и по Р.М. Баевскому — в частотной и временной областях, а также по данным дифференциальной хронокардиографии по В.Ф. Федорову. Все четыре метода оценивают во многом аналогичные параметры, но используют различные подходы для расчета.

Среди общих параметров ВРС оценивали: среднюю длительность сердечного сокращения, измеренного по R-зубцам ЭКГ (RRcp), наиболее часто встречающуюся длительность сердечного сокращения — моду (Mo), стандартное отклонение длительности RR-интервалов (SD), коэффициент вариации распределения длительностей RR-интервалов (CV), коэффициент асимметрии (CA) и эксцессивности (обостренности) распределения длительностей RR-интервалов (CE).

По евро-американскому стандарту оценивали среднюю ЧСС (ЧСС<sub>ср</sub>); СКО ЧСС — среднеквадратичное отклонение ЧСС; CV (%) — коэффициент вариации ЧСС.

**Таблица 1**  
Клиническая характеристика пациентов с ИБС

| Показатель  | Значение         |
|---|------------------|
| Число пациентов, абс. (%)                                 | 50 (100)         |
| Возраст, лет  | 65,5 (58,8;72,0) |
| Мужчины, абс. (%)   | 43 (86)          |
| Индекс массы тела (ИМТ), кг/м <sup>2</sup>                | 27,0 (25,0;30,4) |
| Число пациентов с ИМТ >30 кг/м <sup>2</sup> , %           | 29,4             |
| Курение на момент исследования, %                         | 16               |
| Курение в анамнезе, %                                     | 66               |
| Длительность ИБС, лет                                     | 8 (4,0;11,0)     |
| В анамнезе  |                  |
| ИМ, %   | 74               |
| Аортокоронарное шунтирование, %                           | 6                |
| Чрескожная ангиопластика, %                               | 2                |
| Артериальная гипертензия, %                               | 92               |
| Сахарный диабет, %  | 16               |
| ФВ, %   | 55,0 (48;62)     |
| Систолическое АД, мм рт.ст.                               | 130 (110;140)    |
| Диастолическое АД, мм рт.ст.                              | 80 (70;80)       |
| ЧССер исходно лежа, уд/мин                                | 59,8 (55,6;67,9) |
| Пациенты с приступами стенокардии на базовой терапии, %   | 40 (80)          |
| ФК стенокардии II/III                                     | 24/26            |
| Исходное число приступов стенокардии в нед.               | 2,5 (1,2;4,3)    |
| Пороговая мощность при проведении теста на тредмилле, МЕТ | 6,7 (5,2;8,1)    |

Примечание: данные представлены в виде % либо медианы и 25-75 перцентили.

Среди временных характеристик оценивали стандартное отклонение разностей между соседними NN-интервалами (SDNN), квадратный корень из суммы квадратов разностей между соседними NN-интервалами (RMSSD), процент значений NN интервалов, отличающихся от соседнего более чем на 50 мс (PNN50, %), а также разность между максимальной и минимальной длительностями кардиоциклов (MXDMN), отношение максимального и минимального значений длительностей кардиоциклов (MXRMN), общее количество NN-интервалов, деленное на высоту гистограммы с шагом 7,8125 мс (1/128 мс) — индекс TR. При проведении частотного анализа определяли общую мощность спектра (TP, мс<sup>2</sup>) и его компоненты: мощность спектра высокочастотного компонента (HF, мс<sup>2</sup>) вариабельности (частоты 0,4-0,15, Гц), мощность спектра низкочастотного компонента (LF, мс<sup>2</sup>) вариабельности (частоты 0,15-0,04, Гц), мощность спектра очень низкочастотного компонента (VLF, мс<sup>2</sup>) вариабельности (частоты 0,04-0,015, Гц), рассчитывали их вклад в TP в процентах (HF%, LF%, VLF%) и индекс вагосимпатического взаимодействия (LF/HF) относительная активность подкоркового симпатического нервного центра.

При проведении расчетов по Р.М. Баевскому — оценивали Мо, которая представляет координату середины модального класса гистограммы с шагом 50 мс, амплитуду моды (Амо) — процент значений, попавших в модальный класс, вариационный размах (Х) — разность между максимальным и минимальным значениями, индекс напряжения регуляторных систем (SI), индекс вегетативного рав-

новесия (VBI) и показатель адекватности процессов регуляции (ПАПР) — параметр, который отсутствует в других программах. В частотной области так же, как и в евроамериканском стандарте, оценивали вегетативный показатель ритма (VRI), TP — общую мощность колебаний ритма, мощность спектра высокочастотных (HF), низкочастотных (LF) и очень низкочастотных волн (VLF), а также их нормированные значения в % от общей мощности спектра и индекс централизации (IC).

При дифференциальной хронокардиографии по В.Ф. Федорову оценивали среднее логарифмов относительных изменений длительностей кардиоциклов в отрицательной и положительной полуплоскостях (MRVZ и MRVU соответственно), моду этих логарифмов в отрицательной и положительной полуплоскости (MRVZS и MRVUS соответственно) и величины стандартных отклонений этих логарифмов (SDRVZ и SDRVU), коэффициенты вариации (VRVZ и VRVU), коэффициенты их асимметрии (скошенности) (ASRVZ и ASRVU), коэффициенты эксцессивности (обостренности) (EXRVZ и EXRVU), коэффициенты ускорения или замедления ритма сердца (KZ и KZU), относительную мощность ускоряющих или замедляющих влияний на ритм сердца со стороны вегетативных отделов нервной системы (PZ и PZU) и показатель вегетативного баланса (B).

Исследование параметров ВРС на коротких участках ЭКГ проводили исходно и через 4 мес терапии триметазидином в виде медленно высвобождающейся формы 35 мг 2 раза в сут.

АД измеряли аускультативным методом по Короткову в положении лежа, на 1, 3 и 10 мин нахождения в вертикальном положении, а также на 3 мин каждой ступени нагрузки.

При статистической обработке результатов использовали пакет программ SPSS 11.5. Сравнение количественных величин, представленных в виде медианы (25 и 75 перцентили), проводили с использованием непараметрического критерия Вилкоксона. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Методом линейных корреляций оценивали взаимосвязь между клиническими параметрами и показателями ВРС в положении лежа и стоя.

## Результаты

Из включенных пациентов 86% были мужчины и пациенты старшего возраста. Более ¾ пациентов ранее перенесли ИМ, практически все имели в анамнезе артериальную гипертензию, 1/3 — ожирение (таблица 1). Из числа включенных пациентов лишь небольшое число перенесли реконструктивные операции на коронарных артериях. В соответствии с критериями включения в среднем по группе обследованных ФВ была сохранена, но у пациентов со II ФК стенокардии была достоверно большей, чем у пациентов с III ФК (58% vs 53% ( $p=0,015$ )). Исходя из выполненной физической нагрузки, набранная группа больных может быть отнесена к средней работоспособности. При этом пороговая мощность у пациентов со II ФК стенокардии была достоверно ( $p < 0,0001$ ) выше (медиана 8,01; 25-75 перцентиль 7,3; 8,7 МЕТ), чем у пациентов с III ФК

Таблица 2

Влияние триметазида на показатели ВРС в положении лежа и стоя при оценке общей ВРС

| Параметр          | До лечения                            |                                       |       | На лечении                            |                                       |       |                |                |
|-------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-------|---------------------------------------|---------------------------------------|-------|----------------|----------------|
|                   | Медиана<br>[25;75 перцентиль]<br>лежа | Медиана<br>[25;75 перцентиль]<br>стоя | p     | Медиана<br>[25;75 перцентиль]<br>лежа | Медиана<br>[25;75 перцентиль]<br>стоя | p     | p <sub>1</sub> | p <sub>2</sub> |
| ЧСС <sub>ср</sub> | 60,00<br>[55,87; 67,96]               | 67,20<br>[60,52; 72,40]               | 0,000 | 58,58<br>[53,67; 66,34]               | 66,49<br>[60,77; 71,64]               | 0,000 | 0,118          | 0,210          |
| RR ср             | 1000,05<br>[882,85; 1073,88]          | 892,90<br>[828,70; 991,40]            | 0,000 | 1024,30<br>[904,40; 1117,85]          | 902,50<br>[837,60; 987,40]            | 0,000 | 0,091          | 0,223          |
| Mo RR             | 975,00<br>[875,0; 1075,0]             | 875,00<br>[825,00; 975,00]            | 0,000 | 1025,00<br>[925,00; 1125,00]          | 925,00<br>[825,00; 975,00]            | 0,000 | 0,073          | 0,294          |
| SD RR             | 25,33<br>[17,30; 37,98]               | 24,94<br>[17,51; 39,77]               | 0,579 | 28,50<br>[20,32; 40,63]               | 31,13<br>[23,10; 42,62]               | 0,023 | 0,049          | 0,006          |
| CV RR             | 2,63<br>[1,94; 3,53]                  | 2,69<br>[2,03; 4,10]                  | 0,029 | 2,81<br>[2,03; 3,92]                  | 3,43<br>[2,58; 4,71]                  | 0,000 | 0,142          | 0,003          |
| CA                | -0,01<br>[-0,36; 0,25]                | 0,03<br>[-0,39; 0,39]                 | 0,527 | -0,17<br>[-0,58; 0,10]                | -0,07<br>[-0,58; 0,33]                | 0,171 | 0,030          | 0,269          |
| CE                | 0,10<br>[-0,31; 1,57]                 | 0,13<br>[-0,40; 1,82]                 | 0,687 | 0,15<br>[-0,34; 1,23]                 | 0,23<br>[-0,40; 2,40]                 | 0,899 | 0,269          | 0,962          |

Примечание: p – достоверность различий показателей стоя с показателями лежа, p<sub>1</sub> – между показателями лежа на лечении по сравнению с показателями до лечения, p<sub>2</sub> – между показателями стоя на лечении по сравнению с показателями до лечения.

(медиана 5,06; 25-75 перцентиль 4,6; 6,09 MET). Среди пациентов со II ФК было меньше пациентов, перенесших ИМ (62,9% vs 86,9% в III ФК, p=0,047).

Пациенты имели скорректированные показатели АД. ЧСС находилась в пределах значений, рекомендованных для больных ИБС.

Показатели ВРС в положении лежа в среднем по группе обследованных были снижены (таблица 2). При проведении корреляционного анализа выявлена прямая взаимосвязь между толерантностью к физической нагрузке и величиной LFn (r=0,295, p=0,034) величиной вегетативного баланса (r=0,300, p=0,031) и параметрами дифференциальной хронокардиографии – коэффициентом асимметрии (скошенности) логарифмов относительных изменений длительностей кардиоциклов в отрицательной полуплоскости – ASRVZ (r=0,302, p=0,029), а также обратная с CE (обостренности) логарифмов относительных изменений длительностей кардиоциклов в отрицательной полуплоскости – EXRVZ (r=-0,279, p=0,045) и CE (r=-0,283, p=0,042). Возраст пациентов находился в прямой взаимосвязи с величиной VLFn (r=0,365, p=0,008) и в обратной взаимосвязи с величиной LFn (r=-0,394, p=0,004), коэффициентом замедления ритма сердца – KZU (0,282, p=0,043). Выявлены взаимосвязи обусловленные полом пациентов. С мужским полом прямо коррелировали такие показатели, как Mo (r=0,454, p=0,001) и обратно коэффициент асимметрии распределения длительности RR интервалов – CA – (r=-0,329, p=0,017). Наличие сахарного диабета имело отрицательную корреляцию с CE (обостренности) логарифмов относительных изменений длительностей кардиоциклов в положительной полу-

плоскости – EXRVU (r=-0,276, p=0,048) и относительной мощностью ускоряющих влияний на ритм сердца со стороны вегетативных отделов нервной системы – PZ (r=-0,314, p=0,023) и соответственно положительную корреляцию с относительной мощностью замедляющих влияний на ритм сердца со стороны вегетативных отделов нервной системы PZU (r=0,314, p=0,023).

При переходе в вертикальное положение ЧСС достоверно увеличивалась, но степень этого увеличения находилась в рамках нормальных значений. Соответственно уменьшалась средняя длительность интервала RR и Mo RR, а коэффициент вариабельности RR CVRR увеличивался (таблица 2). При расчете параметров ВРС по Баевскому при переходе в вертикальное положение достоверно снижались величины Mo и HFn, увеличивался показатель ПАПР и IC (таблица 3), также, как и при расчете, произведенному по евро-американскому стандарту, увеличивался индекс вегетативного баланса (LF/HF) (таблица 4), при этом уменьшался нормированный показатель высокочастотных волн (Hfn), и разность между максимальной и минимальной длительностью кардиоцикла MXDMN. Эти изменения свидетельствуют о повышении напряженности регуляторных систем при проведении стресс-теста.

Терапия триметазидом приводила к значимому снижению частоты приступов стенокардии в нед. — до 0,88 (0,38; 2,24), p<0,0001 и потребности в приеме короткодействующего нитроглицерина 0,24 (0; 1,38), p<0,0001. При этом ЧСС не изменялась ни в среднем, ни ее максимальные и минимальные значения, ни в положении лежа, ни при проведении ортостатической пробы.



Таблица 3

Влияние триметазида на показатели ВРС  
в положении лежа и стоя при оценке по методу Р. М. Баевского

| Параметр             | До лечения                            |                                       |       | На лечении                            |                                       |       |                |                |
|----------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-------|---------------------------------------|---------------------------------------|-------|----------------|----------------|
|                      | Медиана<br>[25;75 перцентиль]<br>лежа | Медиана<br>[25;75 перцентиль]<br>стоя | p     | Медиана<br>[25;75 перцентиль]<br>лежа | Медиана<br>[25;75 перцентиль]<br>стоя | p     | p <sub>1</sub> | p <sub>2</sub> |
| Mo                   | 1025,00<br>[925,00; 1075,00]          | 925,00<br>[825,00; 1025,00]           | 0,000 | 1025,00<br>[925,00; 1125,00]          | 925,00<br>[825,00; 975,00]            | 0,000 | 0,944          | 0,435          |
| Амо                  | 60,75<br>[49,38; 75,13]               | 61,00<br>[53,00; 77,00]               | 0,528 | 57,75<br>[49,00; 69,88]               | 55,50<br>[49,00; 66,00]               | 0,040 | 0,061          | 0,001          |
| X                    | 128,00<br>[85,00; 212,50]             | 131,00<br>[92,00; 224,00]             | 0,957 | 154,00<br>[103,25; 239,25]            | 161,00<br>[116,00; 344,00]            | 0,531 | 0,014          | 0,024          |
| SI                   | 240,10<br>[105,21; 457,95]            | 261,03<br>[107,87; 411,68]            | 0,103 | 165,61<br>[82,62; 331,51]             | 172,33<br>[69,72; 313,66]             | 0,741 | 0,002          | 0,000          |
| VBI                  | 481,35<br>[225,75; 712,03]            | 447,00<br>[199,20; 678,20]            | 0,645 | 375,25<br>[186,08; 577,33]            | 316,80<br>[116,50; 549,00]            | 0,226 | 0,044          | 0,000          |
| ПАПР                 | 57,76<br>[47,76; 77,96]               | 67,98<br>[54,40; 81,82]               | 0,000 | 55,63<br>[46,05; 69,25]               | 62,43<br>[50,84; 73,78]               | 0,063 | 0,439          | 0,004          |
| VRI                  | 7,93<br>[4,80; 12,18]                 | 7,96<br>[4,39; 13,06]                 | 0,050 | 6,23<br>[3,63; 9,65]                  | 6,92<br>[3,25; 10,23]                 | 0,132 | 0,003          | 0,000          |
| TP, мс <sup>2</sup>  | 396,75<br>[206,55; 935,60]            | 376,50<br>[192,50; 838,40]            | 0,953 | 534,40<br>[257,53; 1111,28]           | 620,60<br>[348,50; 1330,30]           | 0,261 | 0,034          | 0,023          |
| HF, мс <sup>2</sup>  | 81,65<br>[33,95; 275,88]              | 59,50<br>[25,30; 258,70]              | 0,096 | 98,80<br>[40,03; 399,28]              | 95,10<br>[32,00; 486,80]              | 0,810 | 0,265          | 0,276          |
| HF <sub>n</sub>      | 23,98<br>[13,72; 42,20]               | 19,51<br>[11,60; 37,02]               | 0,049 | 21,46<br>[12,10; 40,09]               | 19,12<br>[10,63; 31,41]               | 0,095 | 0,375          | 0,319          |
| LF, мс <sup>2</sup>  | 101,85<br>[39,10; 275,80]             | 107,80<br>[48,20; 229,20]             | 0,613 | 147,85<br>[61,13; 295,98]             | 159,40<br>[75,10; 310,30]             | 0,600 | 0,009          | 0,069          |
| LF <sub>n</sub>      | 23,74<br>[15,91; 34,17]               | 26,37<br>[15,37; 40,04]               | 0,100 | 25,83<br>[17,07; 36,49]               | 24,78<br>[16,14; 34,82]               | 0,135 | 0,123          | 0,408          |
| VLF, мс <sup>2</sup> | 174,35<br>[93,15; 376,10]             | 165,70<br>[74,00; 353,60]             | 0,259 | 217,35<br>[111,48; 451,80]            | 308,30<br>[145,70; 506,40]            | 0,049 | 0,149          | 0,003          |
| VLF <sub>n</sub>     | 43,50<br>[33,63; 58,61]               | 47,95<br>[29,73; 60,70]               | 0,694 | 45,57<br>[26,89; 58,04]               | 50,73<br>[33,38; 62,52]               | 0,061 | 0,526          | 0,269          |
| IC                   | 3,17<br>[1,37; 6,29]                  | 4,13<br>[1,70; 7,62]                  | 0,032 | 3,66<br>[1,49; 7,26]                  | 4,23<br>[2,18; 8,41]                  | 0,011 | 0,289          | 0,309          |

Примечание: p – достоверность различий показателей стоя с показателями лежа, p<sub>1</sub> – между показателями лежа на лечении по сравнению с показателями до лечения, p<sub>2</sub> – между показателями стоя на лечении по сравнению с показателями до лечения.

Не было выявлено значимых изменений параметров, определенных при расчетах по методу дифференциальной хронокардиографии (данные не приведены).

Однако, согласно таблиц 2-4, лечение триметазином привело к достоверному улучшению показателей ВРС в положении лежа при оценке по общей вариабельности, по методу Р. М. Баевского и евроамериканскому стандарту, что выразилось в улучшении ряда временных и частотных характеристик. При повторном исследовании в положении лежа увеличивался показатель SDRR и CA RR, увеличивались SDNN, коэффициент асимметрии распределения длительностей RR-интервалов, вариационный размах – разность между максимальным и минимальным значениями и общая мощность колебаний ритма. При этом увеличивалась TP и мощность волн LF спектра. Это было подтвер-

ждено и при проведении оценки по методу Р. М. Баевского (таблица 3) – увеличивались TP и мощность LF спектра, снижались выраженность вегетативных реакций, напряженность регуляторных систем, индекс вегетативного равновесия и вегетативного показателя ритма.

После проведенной терапии триметазином выявлены изменения в показателях ВРС в ортостатическом положении. В положении стоя при проведении терапии триметазином стали более высокими, чем при первом исследовании, показатели SDRR CVRR (таблица 2) X, TP и VLF<sub>n</sub>, SDNN, MXDMN, MXRMN, TP и достоверно более низкими Амо, SI, VRI, VBI (таблица 3) и LF<sub>n</sub> (таблица 4).

Динамика параметров ВРС во время ортостатической пробы при терапии триметазином также изменилась. Прирост ЧСС оставался достоверным и, соответственно, уменьшалась средняя величина

Таблица 4

Влияние триметазида на показатели ВРС  
в положении лежа и стоя при оценке по евро-американскому стандарту

| Параметр             | До лечения                            |                                       |       | На лечении                            |                                       |       |                |                |
|----------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-------|---------------------------------------|---------------------------------------|-------|----------------|----------------|
|                      | Медиана<br>[25;75 перцентиль]<br>лежа | Медиана<br>[25;75 перцентиль]<br>стоя | p     | Медиана<br>[25;75 перцентиль]<br>лежа | Медиана<br>[25;75 перцентиль]<br>стоя | p     | p <sub>1</sub> | p <sub>2</sub> |
| MNN                  | 1000,05<br>[882,85; 1073,88]          | 892,90<br>[828,70; 991,40]            | 0,000 | 1024,30<br>[904,40; 1117,85]          | 902,50<br>[837,60; 987,40]            | 0,000 | 0,091          | 0,223          |
| SDNN, мс             | 25,33<br>[17,30; 37,98]               | 24,94<br>[17,51; 39,77]               | 0,579 | 28,50<br>[20,32; 40,63]               | 31,13<br>[23,10; 42,62]               | 0,023 | 0,049          | 0,006          |
| sdsd                 | 18,69<br>[12,17; 33,02]               | 16,92<br>[10,55; 29,29]               | 0,054 | 21,24<br>[13,63; 35,96]               | 18,40<br>[13,02; 54,29]               | 0,665 | 0,160          | 0,101          |
| RMSSD, мс            | 0,26<br>[0,17; 0,47]                  | 0,24<br>[0,15; 0,41]                  | 0,054 | 0,30<br>[0,19; 0,51]                  | 0,26<br>[0,18; 0,77]                  | 0,660 | 0,143          | 0,101          |
| PNN50                | 0,75<br>[0,00; 5,00]                  | 0,50<br>[0,00; 4,50]                  | 0,107 | 1,25<br>[0,00; 7,38]                  | 1,00<br>[0,00; 5,50]                  | 0,925 | 0,336          | 0,165          |
| MXDMN, мс            | 130,00<br>[88,00; 214,25]             | 131,00<br>[93,00; 224,00]             | 0,910 | 154,00<br>[103,50; 239,25]            | 161,00<br>[116,00; 344,00]            | 0,553 | 0,031          | 0,025          |
| MXRMN                | 1,15<br>[1,10; 1,23]                  | 1,16<br>[1,11; 1,27]                  | 0,019 | 1,16<br>[1,11; 1,26]                  | 1,19<br>[1,14; 1,48]                  | 0,009 | 0,051          | 0,007          |
| TR                   | 11,00<br>[8,00; 15,00]                | 10,00<br>[8,00; 14,00]                | 0,587 | 12,00<br>[10,00; 17,00]               | 11,00<br>[9,00; 15,00]                | 0,382 | 0,088          | 0,111          |
| TP, мс <sup>2</sup>  | 603,10<br>[282,95; 1363,20]           | 570,30<br>[292,70; 1413,10]           | 0,514 | 795,30<br>[391,05; 1584,53]           | 914,90<br>[527,60; 1777,80]           | 0,024 | 0,045          | 0,039          |
| HF, мс <sup>2</sup>  | 77,45<br>[31,38; 257,25]              | 55,00<br>[20,40; 242,50]              | 0,068 | 92,00<br>[37,33; 380,30]              | 84,50<br>[28,90; 369,40]              | 0,660 | 0,258          | 0,350          |
| HF <sub>n</sub>      | 14,07<br>[7,86; 26,56]                | 12,54<br>[5,73; 21,32]                | 0,040 | 12,26<br>[8,24; 29,11]                | 10,98<br>[5,07; 18,88]                | 0,008 | 0,736          | 0,211          |
| LF, мс <sup>2</sup>  | 130,25<br>[55,30; 343,70]             | 132,10<br>[67,80; 275,50]             | 0,814 | 176,25<br>[88,10; 374,95]             | 180,10<br>[95,70; 430,20]             | 0,610 | 0,007          | 0,087          |
| LF <sub>n</sub>      | 19,84<br>[14,56; 28,14]               | 22,08<br>[14,38; 32,46]               | 0,213 | 21,61<br>[15,79; 33,03]               | 19,12<br>[12,77; 30,01]               | 0,014 | 0,362          | 0,007          |
| VLF, мс <sup>2</sup> | 360,80<br>[154,45; 740,83]            | 325,10<br>[166,10; 773,40]            | 0,451 | 357,45<br>[223,40; 733,28]            | 493,50<br>[302,20; 1091,30]           | 0,001 | 0,355          | 0,370          |
| VLF <sub>n</sub>     | 55,61<br>[43,1; 72,45]                | 59,79<br>[42,28; 72,23]               | 0,710 | 55,54<br>[34,54; 70,78]               | 63,16<br>[40,41; 74,94]               | 0,035 | 0,079          | 0,488          |
| LF/HF                | 1,53<br>[0,73; 2,73]                  | 2,06<br>[0,84; 4,11]                  | 0,018 | 1,74<br>[0,76; 3,49]                  | 1,84<br>[0,91; 4,08]                  | 0,026 | 0,696          | 0,910          |

Примечание: p – достоверность различий показателей стоя с показателями лежа, p<sub>1</sub> – между показателями лежа на лечении по сравнению с показателями до лечения, p<sub>2</sub> – между показателями стоя на лечении по сравнению с показателями до лечения.

RR. Однако, в отличие от первого исследования, когда при переходе в вертикальное положении величины SDRR, SDNN, MXRMN, VLF, TP не изменялись, после лечения отмечено достоверное увеличение этих параметров и снижение показателя LF<sub>n</sub> (таблица 2 и 4). Выявлено также значительно более выраженное повышение VLF<sub>n</sub> и более выраженное снижение HF<sub>n</sub>, чем было до лечения.

## Обсуждение

Настоящее исследование еще раз подтвердило, что ВРС снижена у пациентов со стабильной ИБС и зависит от их возраста, пола [14], наличия сахарного диабета [15]. Есть данные о том, что, сохраняющаяся ишемия в виде приступов стенокардии и депрессий сегмента ST при нагрузочных пробах, ухудшают прогноз пациентов со стабильной ИБС [3].

Полагают, что сниженная ВРС у пациентов с ИБС обусловлена в основном нарушенным вагальным тонусом, нарушением барорецепторной чувствительности [16], но несомненно, что нарушение биодоступности оксида азота и изменение уровня ангиотензина II могут также играть важную роль.

Адекватное лечение ишемии миокарда, будь то хирургические методы [17], методы физической реабилитации [18, 19] могут оказывать положительное влияние на показатели ВРС.

У данной когорты пациентов триметазидин оказывал выраженный антиангинальный эффект. Ранее также были показаны, отчетливое антиангинальное и противоишемическое действия по данным нагрузочных тестов и холтеровского мониторинга добавление триметазида

к стандартной терапии у пациентов со стабильной ИБС [20-22].

Триметазидин оказывает антиангинальный и противоишемический эффекты за счет оптимизации выработки аденозинтрифосфата осуществляя частичное ингибирование окисления свободных жирных кислот и переключая энергетический обмен на окисление глюкозы и не связано с изменением каких-либо гемодинамических параметров [23]. В представленной работе показано, что лечение триметазидином может увеличивать ВРС, зарегистрированную в покое в горизонтальном положении и при проведении активной ортостатической пробы. Это выразилось в увеличении общей ВРС и параметров, характеризующих увеличение ТР, снижении вегетативных реакций, уменьшении напряженности регуляторных систем, индекса вегетативного равновесия. Это хорошо согласуется с ранее полученными данными у пациентов с острым ИМ [24-25], в т.ч. и после проведения оперативного лечения [26], также как и у пациентов с сердечной недостаточностью [27]. Положительный эффект триметазидина невозможно объяснить изменением ЧСС, но это может быть связано со снижением степени выраженности окислительного стресса [28], улучшением выработки оксида азота, улучшением эндотелиальной функции, что было про-

демонстрировано неоднократно в самых разных клинических ситуациях [29-31].

Применение триметазидина увеличивает эффективность физической реабилитации у пациентов с ИБС, при этом также отмечают более выраженное улучшение эндотелиальной функции [32]. Известно, что комбинация  $\beta$ -АБ с триметазидином позволяет достичь лучшего антиангинального эффекта, чем комбинация с другими препаратами гемодинамического ряда, т.к. обеспечивает воздействие на разные звенья патогенеза ишемии миокарда. Рациональными считаются комбинации препаратов, когда эффективность увеличивается за счет воздействия на разные звенья патогенеза или устранения активации контррегуляторных механизмов, а частота нежелательных явлений не меняется или снижается. В исследовании триметазидин назначался дополнительно к сбалансированной терапии антиангинальными препаратами и о хорошо подобранной дозе  $\beta$ -АБ свидетельствует достигнутая у этих больных целевая ЧСС 59,8 (55,6;67,9) уд/мин. Тем не менее, триметазидин оказывал дополнительное положительное влияние на показатели ВРС в положении лежа и стоя. Это свидетельствует о том, что и влияние на ВРС обусловлено у триметазидина другими механизмами, чем у  $\beta$ -АБ, и это еще раз подтверждает целесообразность их комбинированного использования.

## Литература

1. Chattipakorn N, Incharoen T, Kanlop N, Chattipakorn S. Heart rate variability in myocardial infarction and heart failure: review. *Int J Cardiol* 2007; 120: 289-96.
2. van Boven AJ, Jukema JW, Haaksma J, et al. Depressed heart rate variability is associated with events in patients with stable coronary artery disease and preserved left ventricular function. REGRESS Study Group. *Am Heart J* 1998; 135(4): 571-6.
3. Forslund L, Hjemdahl P, Held C, et al. Prognostic implications of ambulatory myocardial ischemia and arrhythmias and relations to ischemia on exercise in chronic stable angina pectoris (the Angina Prognosis Study in Stockholm [APSIS]). *Am J Cardiol* 1999; 84(10): 1151-7.
4. Forslund L, Hjemdahl P, Held C, et al. Prognostic implications of results from exercise testing in patients with chronic stable angina pectoris treated with metoprolol or verapamil. A report from the Angina Prognosis Study in Stockholm (APSIS). *Eur Heart J* 2000; 21(11): 901-10.
5. Ponikowski P, Anker SD, Chua TP, et al. Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997; 79(12): 1645-50.
6. Björkander I, Forslund L, Ericson M, et al. Long-term stability of heart rate variability in chronic stable angina pectoris, and the impact of an acute myocardial infarction. *Clin Physiol Funct Imaging* 2009; 29(3): 201-8.
7. Celik A, Ozturk A, Ozbek K, et al. Heart rate variability and turbulence to determine true coronary artery disease in patients with ST segment depression without angina during exercise stress testing. *Clin Invest Med* 2011; 34(6): E349.
8. Forslund L, Björkander I, Ericson M, et al. Prognostic implications of autonomic function assessed by analyses of catecholamines and heart rate variability in stable angina pectoris. *Heart* 2002; 87(5): 415-22.
9. Mortara A, LaRovere MT, Pinna GD, et al. Nonselective beta-adrenergic blocking agent, carvedilol, improves arterial baroreflex gain and heart rate variability in patients with stable chronic heart failure. *JACC* 2000; 36(5): 1612-8.
10. Kubo T, Parker JD, Azevedo ER, et al. Vagal heart rate responses to chronic beta-blockade in human heart failure relate to cardiac norepinephrine spillover. *Eur J Heart Fail* 2005; 7(5): 878-81.
11. Zhang Q, Lu XN, Sun NL. Effects of Verapamil and Metoprolol on heart rate variability in patients with coronary heart disease. *Beijing Da Xue Xue Bao* 2007; 39(6): 610-3.
12. Teplakov AT, Popov SV, Kaliuzhin VV, et al. Effects of carvedilol, atenolol and their combination with foscarnil on cardiac rhythm variability, clinico-functional status and quality of life in patients with postinfarction left ventricular dysfunction. *Ter Arkh* 2004; 76(9): 62-6. Russian (Тепляков А. Т., Попов С. В., Калужин ВВ и др. Эффект карведилола, атенолола и их комбинации с фозиноприлом на вариабельность сердечного ритма, клинко-функциональный статус и качество жизни пациентов с постинфарктной дисфункцией левого желудочка. Тер архив 2004; 76(9): 62-6).
13. Baevsky RM, Ivanov GG, Chireykin LV, et al. Analysis of heart rate variability using different electrocardiographic systems (Part 1). *Herald arrhythmology* 2002; 24: 65-86. Russian (Баевский Р. М., Иванов Г. Г., Чирейкин Л. В. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (часть 1). Вестник аритмологии 2002; 24: 65-86).
14. Paschoal MA, Polessi EA, Simioni FC. Evaluation of heart rate variability in trained and sedentary climacteric women. *Arq Bras Cardiol* 2008; 90(2): 74-9.
15. Tarvainen MP, Laitinen TP, Lipponen JA, et al. Cardiac autonomic dysfunction in type 2 diabetes - effect of hyperglycemia and disease duration. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2013; 2013: 5558-61.
16. Wennerblom B, Lurje L, Tygesen H, et al. Patients with uncomplicated coronary artery disease have reduced heart rate variability mainly affecting vagal tone. *Heart* 2000; 83(3): 290-4.
17. Takeyama J, Itoh H, Kato M, et al. Effects of physical training on the recovery of the autonomic nervous activity during exercise after coronary artery bypass grafting: effects of physical training after CABG. *Jpn Circ J* 2000; 64(11): 809-13.
18. Oliveira NL, Ribeiro F, Alves AJ, et al. Heart rate variability in myocardial infarction patients: effects of exercise training. *Rev Port Cardiol* 2013; 32(9): 687-700.
19. Routledge FS, Campbell TS, McFetridge-Durdle JA, Bacon SL. Improvements in heart rate variability with exercise therapy. *Can J Cardiol* 2010; 26(6): 303-12.
20. Novikova MV, Glezer MG. Trimetazidine therapy patients of different sexes with stable angina and electrocardiographically positive stress test. *Problems of women's health* 2013; 8(3): 31-8. Russian (Новикова М. В., Глезер М. Г. Терапия триметазидином пациентов разного пола со стабильной стенокардией и электрокардиографически позитивным стресс-тестом. Проблемы женского здоровья 2013; 8(3): 31-8).



# ОТВЕТЬТЕ НА ЗОВ СЕРДЦА!



\* Приступы стабильной стенокардии

Триметазидин 35 мг

## ВАЖНЫЙ КОМПОНЕНТ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ



### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата ПРЕДУКТАЛ® МВ

**СОСТАВ:** 1 таблетка с модифицированным высвобождением, покрытая пленочной оболочкой, содержит триметазида дигидрохлорида 35 мг. Вспомогательные вещества: кальция гидрофосфат дигидрат, повидон, гипромеллоза, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный, макрогол. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** длительная терапия ишемической болезни сердца; профилактика приступов стабильной стенокардии в составе моно- или комбинированной терапии. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; болезнь Паркинсона, симптомы паркинсонизма, тремор, синдром «беспокойных ног» и другие, связанные с ними двигательные нарушения; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); из-за отсутствия достаточного количества клинических данных пациентам до 18 лет назначение препарата не рекомендуется. С осторожностью: пациенты с тяжелой печеночной недостаточностью (клинические данные ограничены), пациенты с умеренной почечной недостаточностью. Беременность и период кормления грудью. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** таблетки следует принимать целиком, не разжевывая, запивая водой. Внутрь, по 1 таблетке 2 раза в сутки, утром и вечером, во время еды. Продолжительность лечения определяется врачом. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, астеня, головокружение, головная боль, кожная сыпь, зуд, крапивница, ощущение сердцебиения, экстрасистолия, тахикардия, выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия, которая может сопровождаться общей слабостью, головокружением или потерей равновесия, особенно при одновременном приеме гипотензивных препаратов, «приливы» крови к коже лица. **ПЕРЕДОЗИРОВКА:** имеется лишь ограниченная информация о передозировке триметазида. В случае передозировки следует проводить симптоматическую терапию. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ:** не наблюдалось. **ФОРМА ВЫПУСКА:** таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 35 мг. По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. При расфасовке (упаковке)/производстве на российском предприятии ООО «Сердикс» по 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. **УПАКОВКА ДЛЯ СТАЦИОНАРОВ:** по 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 3 или 6 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. По 10 блистеров по 30 таблеток в блистере помещают в пачку картонную (пачку не маркируют). По 3 пачки картонные с инструкциями по медицинскому применению в коробку картонную с контролем первого вскрытия.



21. Glezer MG, Novikova MV. Antianginal and anti-ischemic efficacy of trimetazidine, depending on the age of the patients with stable angina. *Clinical Gerontology* 2013; 1-2: 27-34. Russian (Глезер М.Г., Новикова М.В. Антиангинальная и антиишемическая эффективность триметазидина в зависимости от возраста пациентов со стабильной стенокардией. *Клиническая геронтология* 2013; 1-2: 27-34.
22. Novikova MV, Glezer MG. Effects of trimetazidine on parameters of ambulatory monitoring ECG and heart rate variability parameters. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2013; 12(5): 68-73. Russian (Новикова М.В., Глезер М.Г. Влияние триметазидина на показатели суточного мониторирования ЭКГ и параметры вариабельности ритма сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2013; 12(5): 68-73).
23. Glezer MG, Astashkin EI, Novikova MV. Treatment of stable angina: state of the art. *Farmateka* 2013; 18: 31-8. Russian (Глезер М.Г., Асташкин Е.И., Новикова М.В. Лечение стабильной стенокардии: современное состояние вопроса. *Фарматека* 2013; 18: 31-8).
24. Ulgen MS, Akdemir O, Toprak N. The effects of trimetazidine on heart rate variability and signal-averaged electrocardiography in early period of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2001; 77(2-3): 255-62.
25. Guler N, Eryonucu B, Gunes A, et al. Effects of trimetazidine on submaximal exercise test in patients with acute myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003; 17(4): 371-4.
26. Birand A, Kudabierdieva GZ, Batyraliev TA, et al. Effects of trimetazidine on heart rate variability and left ventricular systolic performance in patients with coronary artery disease after percutaneous transluminal angioplasty. *Angiology* 1997; 48(5): 413-22.
27. Gunes Y, Guntekin U, Tuncer M, Sahin M. The effects of trimetazidine on heart rate variability in patients with heart failure. *Arq Bras Cardiol* 2009; 93(2): 154-8.
28. Zhou X1, Li C, Xu W, Chen J. Trimetazidine protects against smoking-induced left ventricular remodeling via attenuating oxidative stress, apoptosis, and inflammation. *PLoS One* 2012; 7(7): e40424.
29. Park KH, Park DW, Kim MK, et al. Effects of sheath injury and trimetazidine on endothelial dysfunction of radial artery after transradial catheterization. *J Interv Cardiol* 2012; 25(4): 411-7.
30. Di Napoli P, Chierchia S, Taccardi AA, et al. Trimetazidine improves post-ischemic recovery by preserving endothelial nitric oxide synthase expression in isolated working rat hearts. *Nitric Oxide* 2007; 16(2): 228-36.
31. Wu Q, Qi B, Liu Y, et al. Mechanisms underlying protective effects of trimetazidine on endothelial progenitor cells biological functions against H2O2-induced injury: involvement of antioxidation and Akt/eNOS signaling pathways. *Eur J Pharmacol* 2013; 707(1-3): 87-94.
32. Belardinelli R1, Lacalaprice F, Faccenda E, Volpe L. Trimetazidine potentiates the effects of exercise training in patients with ischemic cardiomyopathy referred for cardiac rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008; 15(5): 533-40.