

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

ВЛИЯНИЕ МИЛДРОНАТА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИАНГИНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКРАДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ

Н.П.Кутишенко, Н.А.Дмитриева, Ю.В.Лукина, М.П.Козырева,
Ю.Э.Семенова, А.Д.Деев, С.Ю. Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ и СР РФ, Москва

Влияние милдроната на эффективность антиангинальной терапии у больных стабильной стенокардией напряжения

Н.П.Кутишенко, Н.А.Дмитриева, Ю.В.Лукина, М.П.Козырева, Ю.Э.Семенова, А.Д.Деев, С.Ю. Марцевич.

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

Цель. Изучить влияния милдроната (М) на эффективность лечения больных ишемической болезнью сердца (ИБС), получающих стандартную антиангинальную терапию (ААТ).

Материалы и методы. Двойное слепое рандомизированное, плацебоконтролируемое, проводимое в параллельных группах исследование. Все пациенты продолжали принимать без изменений назначенную им ранее ААТ. По окончании контрольного периода (10-14 дней) проводилась рандомизация пациентов либо в группу лечения (прием М по 500 мг 2 раза/день) либо в контрольную группу (прием плацебо (Пл) 2 раза/день), период лечения - 6 недель. Критерий эффективности терапии: изменение продолжительности пробы с физической нагрузкой на тредмиле (ТФН), частоты приступов стенокардии (ПС) и необходимости приема нитроглицерина (НТГ). ТФН проводился в начале (ТФН-1) и в конце контрольного периода (ТФН-2), а также в конце периода лечения (ТФН-3).

Результаты. ТФН-1 и ТФН-2 имели хорошую воспроизводимость, их продолжительность достоверно не отличалась. В конце периода лечения на фоне дополнительной терапии М регистрировался достоверный прирост продолжительности ТФН-3 ($p = 0,02$), в то время как при приеме Пл прирост продолжительности ТФН не носил достоверного характера ($p = 0,07$). Во время периода лечения отмечалось достоверное снижение количества ПС как на фоне приема М ($p = 0,002$), так и на фоне приема Пл ($p = 0,02$). Однако на фоне приема М отмечалось достоверное снижение потребности в дополнительном приеме НТГ ($p = 0,02$), тогда как на фоне приема Пл потребность в НТГ в целом не изменилась ($p = 0,7$). Количество побочных явлений, зарегистрированных на фоне приема М и Пл, достоверно не отличалось.

Заключение. Применение милдроната предоставляет дополнительные возможности для терапии пациентов ИБС со стабильной стенокардией напряжения, у которых не достигается желаемый эффект на фоне подобранной ААТ.

Ключевые слова: милдронат, стенокардия напряжения, антиангинальная терапия, проба с дозированной физической нагрузкой.

РФК 2005; 2: 37-42.

Influence of mildronate on efficiency of antianginal therapy in patients with stable burden angina

N.P. Kutishenko, N.A. Dmitrieva, Y.V. Lukina, M.P. Kozireva, Y.E. Semyonova, A.D. Deev, S.Y. Martsevich

State Research Center for Preventive Medicine of Roszdrav, Moscow

Aim. To study influence of mildronate (M) on treatment efficiency of patients with ischemic heart disease (IHD), receiving standard antianginal therapy (AAT).

Materials and methods. Double-blind, randomized, placebo-controlled study was carried out in parallel groups. All patients continued the earlier prescribed AAT without changes. After control period (10-14 days) was over, randomization of patients either to the treatment group (M 500mg twice per day), or to the control group (placebo (PI) twice per day) was made for 6 weeks therapy. Criterion of treatment efficiency: increase in duration of trial with burden on treadmill (TB), decrease in angina attack frequency (AA) and reduction in nitroglycerin taking (NTT). TB was carried out at the beginning (TB-1), at the end of the control period (TB-2), and at the end of the treatment (TB-3).

Results. TB-1 and TB-2 had good reproducibility, their duration didn't differ. At the end of the treatment additionally with M, growth in duration of TB-3 ($p = 0,002$) was registered, while there was no growth of TB duration with the PI treatment ($p = 0,07$). During the treatment decrease in AA number both with M ($p = 0,002$), and with PI ($p = 0,02$) was noted. With M treatment decrease in NTT treatment ($p = 0,02$) was observed, while NTT with PI didn't change ($p = 0,7$). Number of side effects, registered with M and PI, didn't differ.

Conclusion. Mildronate provides additional benefits for patients with IHD with stable burden angina, when they do not reach desired effect with the prescribed AAT.

Key words: mildronate, exertional angina, antianginal therapy, trial with dosed burden.

Rational Pharmacother. Cardiol. 2005; 2: 37-42.

Несмотря на большие усилия, направленные на профилактику и лечение ишемической болезни сердца (ИБС), данное заболевание во многих странах мира стойко занимает первое место среди других причин сердечно-сосудистой смертности [1]. Поэтому основными направлениями лечения больных с ИБС являются уменьшение риска сердечно-сосудис-

тых осложнений и смерти, устранение симптомов заболевания и улучшение качества жизни.

В настоящее время в лечении ИБС довольно широко используются различные процедуры по реваскуляризации миокарда. Тем не менее, терапевтические методы по-прежнему не теряют своей актуальности и значимости [2,3]. Для устранения симптомов заболе-

вания применяются антиангинальные препараты, основные фармакологические свойства которых связаны с воздействием на гемодинамические показатели, что проявляется уменьшением частоты сердечных сокращений, вазодилатацией или сочетанием этих эффектов. Основными представителями этой группы препаратов являются β -адреноблокаторы, антагонисты кальция и пролонгированные нитраты.

Применение стандартной медикаментозной терапии не всегда позволяет добиться желаемого результата, поэтому продолжается поиск новых методов фармакотерапии. Одним из наиболее перспективных направлений в этой области является применение препаратов, непосредственно влияющих на метаболизм ишемизированного миокарда. Это связано с тем, что в основе ишемического повреждения миокарда всегда лежат метаболические нарушения, независимо от структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы, а также особенностей патофизиологических механизмов развития и клинической картины ИБС. Метаболические препараты, или как их еще называют миокардиальные цитопротекторы, стали применять в клинической практике относительно недавно, тем не менее частота использования данной группы препаратов по данным исследования Euro Heart Survey в настоящее время достигает уже 7%. Первым препаратом данной группы стал триметазидин, близки к завершению клинические исследования по апробации ранолазина, проводятся доклинические и клинические испытания новых препаратов этого ряда [4,5]. Зарегистрированный в России препарат Милдронат® (компания Grindex, Латвия) в ряде клинических испытаний также продемонстрировал свою способность оказывать цитопротективный эффект при ишемии миокарда [6,7]. Представляет клинический интерес изучение влияния данного препарата на эффективность лечения больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения, получающих стандартную антиангинальную терапию (ААТ).

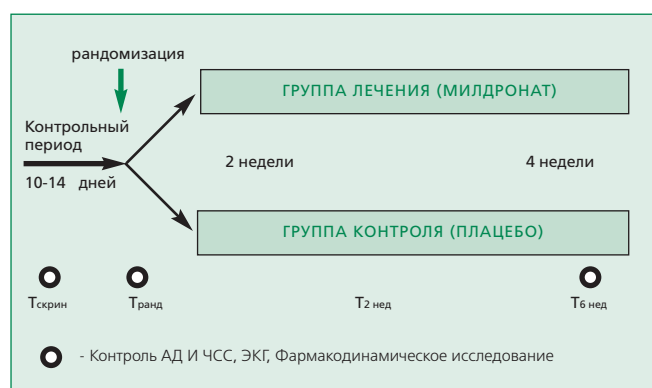
Материал и методы

Дизайн исследования: двойное слепое рандомизированное, проводимое в параллельных группах плацебоконтролируемое исследование. Протокол исследования был одобрен Независимым этическим комитетом ГНИЦ ПМ, и каждый пациент давал в письменной форме информированное согласие.

Для участия в исследовании были отобраны пациенты с ИБС и стабильной стенокардией напряжения II и III функционального класса (по классификации Канадской ассоциации кардиологов). Все пациенты до момента включения получали подобранную им ранее ААТ, которая не должна была изменяться в течение

всего периода исследования. В исследование не включали больных с нестабильной стенокардией, недавно перенесенным острым инфарктом миокарда или инсультом, тяжелой сердечной недостаточностью, гемодинамически значимыми пороками сердца, тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Пациенты также не должны были иметь никаких противопоказаний к проведению проб с дозированной физической нагрузкой (ПДФН) на тредмиле. Обязательным условием включения пациента в исследование была хорошая воспроизводимость ПДФН на визитах скрининга (Тскрин) и рандомизации (Тран) (рис. 1).

Рис. 1. Схема исследования.



Исследование состояло из контрольного периода (10-14 дней) и периода лечения (6 недель). Во время контрольного периода пациенты продолжали принимать ААТ, вели дневники регистрации приступов стенокардии и дополнительного приема нитроглицерина (НТГ), т.н. дневники самоконтроля. В начале (Тскрин) и в конце (Транд) контрольного периода выполнялись ПДФН на тредмиле. Если ПДФН были воспроизводимы (общая продолжительность обеих проб различалась не более чем на 2 мин или 20%), проводилась рандомизация пациентов либо в группу лечения (прием милдроната по 250 мг 2 раза в день первые 2 нед, затем по 500 мг 2 раза в день в течение 4 нед), либо в контрольную группу (прием плацебо 2 раза в день). В течение всего периода лечения (6 нед) пациенты продолжали принимать стандартную ААТ и вести дневники самоконтроля. В конце исследования для оценки эффективности терапии выполнялась заключительная ПДФН (Т6 нед) на тредмиле. Все ПДФН проводились в одно и то же время в утренние часы до приема антиангинальных препаратов.

Статистическая обработка результатов

Обработку данных проводили с помощью системы статистического анализа и доставки информации – SAS (Statistical Analysis System) [8]. Использовались

стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, стандартных ошибок, ранговых статистик и т.д.), дисперсионный анализ, а также известные критерии значимости (χ^2 , t-критерий Стьюдента и т.д.). Критериями эффективности терапии считались увеличение продолжительности ПДФН на тредмиле (Т6 нед) по сравнению с ПДФН (Транд) на 30 с и более, уменьшение частоты приступов стенокардии (ПС) и уменьшение потребности в дополнительном приеме НТГ.

Основные результаты

Всего в исследование было включено 60 больных (47 мужчин и 13 женщин) в возрасте от 40 до 82 лет, средний возраст пациентов составил $63,9 \pm 9,2$ года. Длительность заболевания ИБС колебалась от 1 до 21 года и составила в среднем около $8,6 \pm 5,8$ лет. Инфаркт миокарда в прошлом перенесли 39 пациентов, у 13 пациентов диагноз ИБС был подтвержден данными коронароангиографии, одному пациенту ранее была выполнена операция аорто-коронарного шунтирования. У половины пациентов (30 человек) был определен II функциональный класс стенокардии, у второй половины - III функциональный класс.

До включения в исследование все пациенты получали ААТ, при этом использовались все основные группы антитангинальных препаратов как в виде монотерапии, так и в виде комбинированной терапии. Бета-адреноблокаторы получали 45 (75,0%) пациентов, нитраты – 35 (58,3%), антагонисты кальция – 8 (13,3%) пациентов. Аспирин был назначен 32 (53,3%) пациентам и только 9 (15,0%) пациентов регулярно принимали статины.

Полностью завершили исследование 59 человек, один пациент, получавший плацебо, выбыл по причине, не связанной с приемом исследуемого препарата.

В табл.1 представлены данные, которые убедительно демонстрируют, что группы пациентов, получавших плацебо и милдронат, были сопоставимы по основным клиническим показателям, достоверных отличий между группами выявлено не было. При анализе ААТ, которую получали пациенты во время исследования, также не было выявлено существенных различий между группами (табл.2).

Необходимо отметить, что такие клинические проявления ИБС, как частота приступов стенокардии в неделю и потребность в приеме дополнительных таблеток НТГ для их купирования, в группах пациентов, получавших плацебо и милдронат, также существенно не отличались. В группе пациентов, получавших плацебо, частота приступов стенокардии составляла $5,9 \pm 7,8$ в нед, а частота приема нитроглицерина $3,5 \pm 7,2$ таблеток в неделю, в группе пациентов, получавших милдронат, эти показатели составили

Таблица 1. Сравнительная характеристика больных (до лечения). Результаты рандомизации ($M \pm \sigma$)

Показатели	Плацебо (n=30)	Милдронат (n=30)	p
Возраст, лет	$65,0 \pm 8,1$	$62,9 \pm 10,2$	0,35
Рост, см	$167,5 \pm 7,7$	$170,8 \pm 6,5$	0,14
ИМТ, кг/м ²	$27,1 \pm 3,3$	$28,0 \pm 3,6$	0,30
Давность ИБС, лет	$8,8 \pm 6,0$	$8,4 \pm 5,6$	0,95
ОИМ, в анамнезе	21	18	0,60
II ф.класс стенокардии	14	16	0,60
III ф.класс стенокардии	16	14	0,60
Наличие АГ	22	23	0,70
САД, мм рт.ст.	$133,9 \pm 12,7$	$133,2 \pm 13,7$	0,78
ДАД, мм рт.ст.	$83,7 \pm 7,3$	$84,1 \pm 9,8$	0,91
ЧСС, уд/мин	$72,0 \pm 9,8$	$69,9 \pm 7,3$	0,45

Условные обозначения: ИМТ – индекс массы тела, АГ – артериальная гипертензия, САД - систолическое АД, ДАД – диастолическое АД.

$5,2 \pm 6,0$ и $3,1 \pm 5,2$ соответственно.

Таким образом, сформированные с помощью рандомизации 2 группы пациентов оказались вполне однородными и сопоставимыми по основным клиническим показателям, во всех случаях различия не носили достоверный характер. Это позволило в дальнейшем исключить влияние данных факторов на полученные в ходе исследования результаты.

Влияние терапии милдронатом на переносимость ПДФН

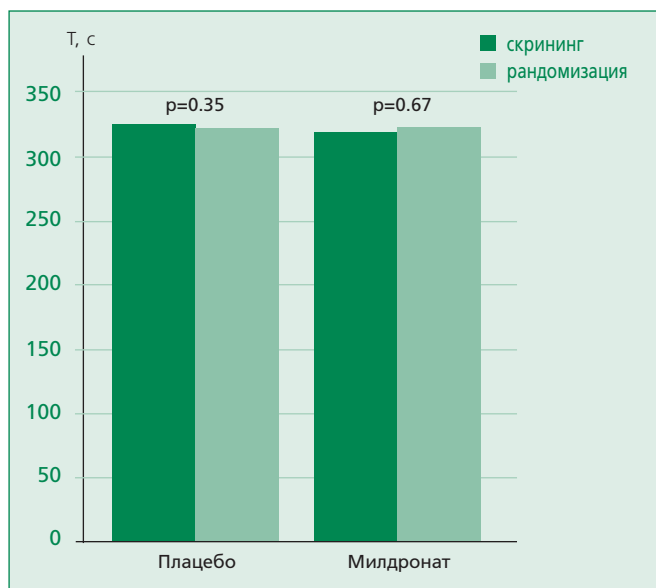
Все пациенты, включенные в исследование, исходно имели хорошую воспроизводимость ПДФН. В обеих группах продолжительность ПДФН, проведенных как на визите скрининга так и на визите рандомизации, достоверно не отличались (рис.2). Не было выявлено также достоверных различий в продолжительности ПДФН между группами.

В конце периода лечения в обеих группах отмечалось увеличение общей продолжительности физической нагрузки (Т2) по сравнению с нагрузками, проведенными на визите рандомизации, причем на фоне дополнительной терапии милдронатом этот при-

Таблица 2. Терапия во время исследования. Результаты рандомизации ($M \pm \sigma$)

Препарат	Плацебо (n=30)	Милдронат (n=30)	p
Бета-адреноблокаторы	23 (76,7%)	22 (73,3%)	0,71
Нитраты	18 (60,0%)	17 (56,7%)	0,79
Антагонисты кальция	4 (13,3%)	4 (13,3%)	1,0
Ингибиторы АПФ	14 (46,7%)	14 (46,7%)	1,0
Мочегонные	6 (20,0%)	3 (10,0%)	0,26
Аспирин	17 (56,7%)	15 (50,0%)	0,57
Статины	6 (20,0%)	3 (10,0%)	0,33

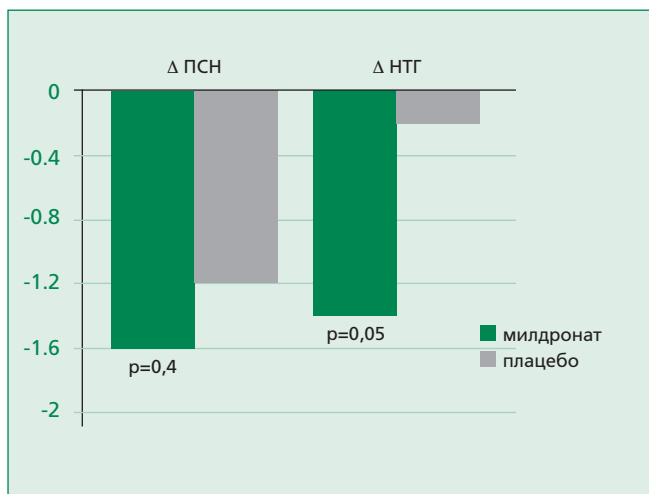
Рис. 2. Продолжительность ПДФН (Т) до развития приступа стенокардии средней интенсивности (с) на визитах скрининга и рандомизации.



рост носил достоверный характер ($p=0,02$), в то время как при приеме плацебо достоверных изменений получено не было ($p=0,07$). По остальным показателям переносимости физических нагрузок – времени до начала приступа стенокардии (T_1) и времени до появления депрессии сегмента ST=1,0 мм ($T_{1,0}$) значимых изменений также не отмечалось (табл.3). Однако достоверных различий между двумя группами пациентов в отношении увеличения переносимости физической нагрузки выявлено не было.

На фоне приема милдроната увеличение общей продолжительности ПДФН на 30 с и более отмечалось у 12 пациентов (40%), продолжительность пробы не изменилась у 13 пациентов (43,3%), уменьшение продолжительности ПДФН на 30 с и более отмечалось у 5 пациентов (16,7%). В группе, получавшей плацебо, продолжительность пробы возросла у 14 (48,3%) пациентов, не изменилась у 11 (37,9%) и уменьшилась у 4 (13,8%) пациентов.

Рис.3. Динамика частоты приступов стенокардии (Δ ПСН) за неделю и изменения потребности в НТГ (Δ НТГ) во время исследования.



Необходимо отметить, что прием милдроната не оказывал дополнительного влияния на такие показатели гемодинамики, как артериальное давление (АД) и частота сердечных сокращений (ЧСС), регистрируемых в состоянии покоя (табл.4). На всех этапах исследования достоверных различий между этими показателями как внутри группы, так и между группами выявлено не было.

Влияние терапии милдронатом на клинические проявления ИБС

В конце периода лечения отмечалось достоверное по сравнению с исходными данными снижение количества приступов стенокардии как на фоне приема милдроната ($p = 0,002$), так и на фоне приема плацебо ($p=0,02$). При этом на фоне приема милдроната отмечалось достоверное снижение потребности в дополнительном приеме НТГ ($p=0,02$), тогда как на фоне приема плацебо потребность в НТГ в целом не изменилась ($p=0,7$). На рис.3 представлены данные, отражающие динамику приступов стено-

Таблица 3. Продолжительность ПДФН (сек) на фоне приема плацебо и милдроната в разные периоды исследования, ($M \pm \sigma$)

	Плацебо			Милдронат		
	скрининг	рандомизация	6 недель терапии	скрининг	рандомизация	6 недель терапии
T1	238±87	250±77	290±166	254±80	255±75	266±80
T1,0	310±97	306±94	344±133	310±67	311±67	327±82
T2	328±92	326±92	369±155	319±76	322±80	346±96 *

T1 – продолжительность нагрузки до появления приступа стенокардии
T1,0 – продолжительность нагрузки до появления депрессии ST=1,0 мм
T2 – продолжительность нагрузки до развития приступа стенокардии средней интенсивности
* $p<0,05$.

Таблица 4. Показатели АД и ЧСС во время проведения ПДФН на разных этапах исследования (М±σ)

	Плацебо			Милдронат		
	скрининг	рандомизация	6 недель терапии	скрининг	рандомизация	6 недель терапии
САД, мм рт.ст.	134 ± 15	135 ± 15	132 ± 18	135 ± 16	134 ± 14	130 ± 17
ДАД, мм рт.ст.	86 ± 8	85 ± 8	83 ± 9	84 ± 7	84 ± 11	84 ± 9
ЧСС, уд/мин	72 ± 11	75 ± 13	72 ± 12	72 ± 13	73 ± 10	73 ± 12
САД - систолическое АД, ДАД - диастолическое АД, ЧСС - частота сердечных сокращений						

кардии и дополнительного приема НТГ во время исследования. Хотя достоверных различий между группами в динамике частоты приступов стенокардии не выявлено, отмечалась довольно четкая тенденция в отношении влияния милдроната на уменьшение потребности в дополнительном приеме короткодействующих нитратов.

Переносимость терапии

Во время исследования у 3 пациентов, получающих плацебо (10%), и у 5 пациентов, получающих милдронат (16,7%), были зарегистрированы неблагоприятные побочные явления. Один пациент из контрольной группы был исключен из исследования по причине обострения язвенной болезни желудка, во всех остальных случаях побочные явления не носили характера серьезных, не требовали коррекции или отмены терапии. Из побочных явлений, зарегистрированных в данном исследовании на фоне приема милдроната, необходимо отметить головокружение (2 случая), тошноту (2 случая), боль в эпигастрии (2 случая) и кожный зуд (1 случай).

Обсуждение полученных результатов

Данное исследование по своему дизайну было сравнительным и проводилось в параллельных группах пациентов. В связи с этим большое внимание при анализе результатов исследования было уделено оценке правильности формирования 2 групп пациентов, т.е. качеству проведенной рандомизации. Как было показано, обе группы не отличались по основным демографическим и клиническим показателям (по базовой терапии, продолжительности ПДФН, кратности приступов стенокардии и приема нитроглицерина). Сопоставимость обеих групп пациентов в начале лечения позволила в дальнейшем провести вполне корректно анализ результатов, полученных в конце исследования.

Вторым положительным и принципиально важным моментом исследования являлось то, что оно проводилось двойным слепым методом. Это значительно повысило качество и надежность полученных результатов, поскольку в значительной степени ис-

ключало влияние всех участников исследования (как пациентов, так и врачей) на его результаты. Количество пациентов, включенных в данную программу, было довольно большим (60 человек), что также позволило выявить определенные закономерности и тенденции, которые могли быть связаны с дополнительным эффектом изучаемого препарата.

Назначение милдроната к стандартной ААТ у больных ИБС привело к незначительному, но статистически значимому увеличению переносимости физической нагрузки, тем не менее достоверных отличий по приросту переносимости физической нагрузки между группами пациентов, получавших милдронат и плацебо, в конце исследования выявлено не было. Данные литературы, касающиеся опыта применения других миокардиальных цитопротекторов, в частности, хорошо известного препарата этой группы триметазидина, также демонстрируют небольшой по абсолютным показателям, но достоверный прирост переносимости физической нагрузки при его назначении [9, 10].

Кроме того, в ряде исследований прослеживается определенная тенденция к уменьшению частоты приступов стенокардии на фоне приема триметазидина [11, 12]. В нашем исследовании также отмечалась тенденция к более значительному уменьшению кратности приступов стенокардии на фоне приема милдроната по сравнению с приемом плацебо. Более того, на фоне приема милдроната по сравнению с плацебо достоверно сократилась потребность в приеме короткодействующих нитратов.

Как уже отмечалось, особенностью препаратов метаболического действия является отсутствие их влияния на показатели системной гемодинамики, что было подтверждено и в данном исследовании: не было выявлено статистически значимого влияния препарата на такие показатели гемодинамики, как САД, ДАД и ЧСС после 6 недель лечения. Отсутствие влияния на параметры системной гемодинамики у препаратов с метаболическим механизмом действия, а также их хорошая переносимость представляет особый интерес при лечении пациентов с ИБС, особенно при назначении их в комбинации с β-адреноблока-

торами, антагонистами кальция или нитратами пролонгированного действия.

Заключение

Таким образом, милдронат незначительно, но статистически значимо увеличивает переносимость физической нагрузки у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения, а также уменьшает по-

требность у этих больных в дополнительном приеме короткодействующих нитратов. Применение милдроната в комбинации с препаратами гемодинамического действия предоставляет дополнительные возможности для терапии пациентов ИБС со стабильной стенокардией напряжения, у которых не достигается желаемый эффект на фоне подобранной ААТ.

Литература

1. World Health Organization, "The World Health Report 2002. Reducing risk, promoting healthy life", <http://www.who.int>.
2. Thadani U, "Current medical management of chronic stable angina", *J Cardiovasc Pharmacol Therapeut.* (2004); 9 (suppl.1): S11-S29.
3. Gibbon RJ, Abrams J, Catterjee K et al., "ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina – Summary article: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina)", *Circulation* 2003;107: 49-158.
4. Pepine CJ, Wolff AA. A controlled trial with a novel anti-ischemic agent, ranolazine, in chronic stable angina pectoris that is responsive to conventional antianginal agents. *Am J Cardiol* 1999; 84:46-50.
5. Lopaschuk GD, Wall SR, Olley PM, Davies NJ. Etomoxir a carnitine palmitoyl transferase I inhibitor, protects hearts from fatty acid-induced ischemia injury independent of changes in long chain acylcarnitine. *Circ Res.* 1988; 63:1036-1043.
6. Карпов Р.С., Кошельская О.А., Дудко В.А., Ханская Н.В. Возможности метаболической терапии милдронатом у больных стенокардией. I Российский нац. конгресс «Человек и лекарство» Тез.докл. – М., 1992. с.162.
7. Дудко В.А., Кошельская О.А., Соколов А.А. Применение милдроната у больных стенокардией. *Врач.дело.* 1989; 710: с.64-67.
8. SAS/STAT User's Guide, Version 6, Forth Edition, Vol.1&2, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA, -1990.
9. Detry JM, Seller P, Pennaforte S, Cokkinos D, Dargie H, Mathes P, on behalf of the Trimetazidine European Multicenter Study Group. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. *Br J Clin Pharmacol.* 1994; 37: 279-288.
10. Dalla-Volta S, Maraglino G, Della-Valentina P, et al. Comparison of trimetazidine with nifedipine in effort angina: double-blind, crossover study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1990; 4: 853-860.
11. Сыркин А.Л., Лепахин В.К., Фитилев С.Б., Иванова Э.В., Титарова Ю.Ю., Левин А.М. Триметазидин при стабильной стенокардии напряжения у больных старше 65 лет (TRIMEP – Trimetazidine in elderly people), *Кардиология*, 2002;6:24-31.
12. Szwed H, Sadowski Z, Elikovski 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; 22:2267-2274.