



Využití trimetazidinu v léčbě srdeční ischemie

Jiří Krupička

Kardiochirurgické oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha, Česká republika

Krupička J. **Využití trimetazidinu v léčbě srdeční ischemie.** *Cor Vasa* 2009;51(5):360–364.

Trimetazidin zlepšuje metabolismus ischemizovaného myokardu na buněčné úrovni. U pacientů se stabilní anginou pectoris snižuje četnost anginózních záchvatů, spotřebu nitrátů a zlepšuje toleranci námahy. Kombinace s dalšími antianginózními přípravky je výhodná pro jeho aditivní účinek. Nežádoucí účinky jsou přitom zanedbatelné, protože trimetazidin neovlivňuje hemodynamické parametry. U dalších indikací je nutné vyčkat na údaje z velkých studií.

Klíčová slova: Trimetazidin – Antiischemický vliv – Angina pectoris – Srdeční selhání

Krupička J. **Use of trimetazidine in the treatment of cardiac ischemia.** *Cor Vasa* 2009;51(5):360–364.

Trimetazidine improves the metabolism of the ischemic myocardium at the cellular level. In patients with stable angina, it reduces the frequency of anginal attacks and nitrate consumption while increasing exercise tolerance. Because of trimetazidine's additive action, it can be combined with advantage with other antianginal agents. As the agent has no effects on hemodynamic parameters, undesirable effects are negligible. Regarding other indications, no decisions can be made until data from large trials have become available.

Key words: Trimetazidine – Anti-ischemic action – Angina – Heart failure

Adresa: MUDr. Jiří Krupička, Ph.D., Kardiochirurgické oddělení, Nemocnice na Homolce, Roentgenova 2, 150 00 Praha 5, Česká republika, e-mail: jikru@volny.cz

Úvod

Trimetazidin (trimethoxybenzyl-piperazin dihydrochlorid) je účinná antianginózní látka, která na rozdíl od jiných nemá hemodynamické účinky. Inhibuje mitochondriální enzym 3-ketoacyl-koenzym A-thiolázu (3-KAT), což má za následek snížení β -oxidace mastných kyselin, jako energetického zdroje pro syntézu ATP (adenosin-tri-fosfát), a stimulaci glykolýzy v kardiomyocytech, při které se spotřebovává na výrobu jedné molekuly ATP méně kyslíku,^(1,2) viz *obrázek 1*. Díky tomu je účinněji využit zbytkový kyslík v ischemizovaném myokardu k tvorbě ATP. Trimetazidin má také přímý cytoprotektivní účinek na ischemický myokard. Jeho podávání zlepšuje u nemocných se stabilní anginou pectoris toleranci zátěže, při ergometrii zvyšuje ischemický i anginózní práh a zlepšuje anginózní symptomy.^(1,2) Antianginózní účinek trimetazidinu je srovnatelný s beta-blokátory (atenolol, propanolol), blokátory kalciových kanálů (nifedipin) a nitráty.^(3,4) Kombinace s nimi má aditivní antiischemický účinek.^(1,2)

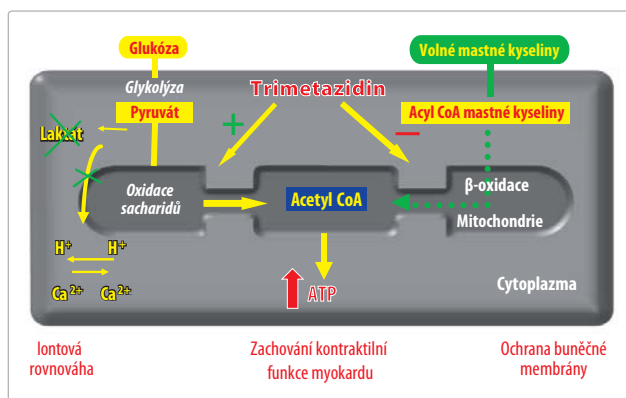
U pacientů s chronickým srdečním selháním ischemické etiologie vede podávání trimetazidinu ke zlepšení funkčního stavu a celé řady parametrů charakterizujících funkci

levé komory.⁽⁵⁾ I když chybějí rozsáhlejší údaje o přímém vlivu trimetazidinu na prognózu, je známo, že zlepšení funkce levé komory je prognosticky pozitivní.

Trimetazidin působí metabolické změny na buněčné úrovni tehdy, pokud dochází k ischemizaci kardiomyocytu (angina pectoris, revaskularizace). Jeho účinek není dán ovlivněním hemodynamických parametrů.^(1,2,5) Díky tomu je snášenlivost trimetazidinu vynikající a nežádoucí účinky zanedbatelné. Kromě toho nemá trimetazidin žádné známé kontraindikace.^(1,2,5)

Léčba stabilní anginy pectoris

Léčba stabilní anginy pectoris (SAP) se řídí rizikovou stratifikací pacienta.⁽⁶⁾ Při nízkém riziku (predikovaná roční kardiovaskulární mortalita < 1 %) je doporučován konzervativní postup, tedy medikamentózní léčba s následným vyhodnocením její účinnosti. Jde zpravidla o pacienty s AP CCS (doporučení Canadian Cardiovascular Society) I–II s dobrou funkcí levé komory srdeční. Při vysokém riziku (predikovaná roční kardiovaskulární mortalita > 2 %) je indikována koronarografie. Jde zpravidla o pacienty se



Obrázek 1 Schéma působení trimetazidinu v kardiomyocytu

Acyl CoA – thiokináza mastných kyselin s dlouhým řetězcem, Acetyl CoA – acetylkoenzym A, β-oxidace – proces, při němž dochází k postupné oxidaci mastných kyselin

Upraveno podle Boucher FR, et al. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994;24:45–9.

symptomatologií CCS III–IV a dysfunkcí levé komory. V případě středního rizika (predikovaná roční kardiovaskulární mortalita 1–2 %) je indikována medikamentózní léčba a provedení koronarografie závisí na významnosti klinické symptomatologie a uvážení ošetřujícího lékaře.

Ke koronarografickému vyšetření by měli být pacienti přísně indikováni. Studie COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) vyšla z údajů, které poukazovaly na fakt, že 85 % všech perkutánních koronárních intervencí (PCI) se provádí u pacientů se stabilní AP.⁽⁷⁾ Studie během 4,6 roku nenalezla rozdíl mezi pacienty se SAP, léčenými bez ohledu na rizikovou stratifikaci PCI vs. konzervativně (optimální medikamentózní léčba), a to jak v primárních, tak sekundárních ukazatelích. Přitom 66 % pacientů mělo AP CCS II nebo III, 34 % mělo diabetes mellitus, u 85 % pacientů bylo možné vyvolat AP a 70 % pacientů mělo nemoc více tepen (před zařazením byla u všech pacientů provedena koronarografie). Studie potvrdila výsledky předchozích studií, které ukázaly, že u pacientů se stabilní optimálně medikamentózně léčenou AP nezlepšíme koronární revascularizací již tak dobrou prognózu, i když to neplatí absolutně.^(8,9)

Jaké jsou klinické dopady studie COURAGE? Hlavním poselstvím je, že medikamentózní léčba má prognosticky stejný dopad jako PCI u málo rizikových pacientů se stabilní AP. Koronarografii by měli podstoupit pacienti s těžkou dysfunkcí levé komory (z důvodů diagnostiky etiologie a identifikace pacientů s těžkým koronárním postižením, zejména kmene levé koronární arterie), pacienti s pozitivním zátěžovým testem (zejména při malém stupni zátěže) a pacienti s vysokým rizikem.^(6,7) Pacienti s malým či středním rizikem by měli být léčeni konzervativně s kontrolními zátěžovými testy.^(6,7) Při průkazu ischemie je indikována koronarografie.^(6,7)

Ve studii COURAGE byla optimální medikamentózní léčba definována použitím dlouhodobě působícího metoprololu, amlodipinu a isosorbid mononitrátu v monoterapii

nebo v kombinaci navzájem nebo v kombinaci s lisinopriem nebo losartanem. Všichni pacienti byli agresivně léčeni hypolipidemiky s cílem snížit LDL-cholesterol na < 2,20 mmol/l.⁽⁷⁾ Je zřejmé, že u pacientů se stabilní AP je nutno ovlivnit anginózní obtíže a důsledně atakovat ovlivnitelné rizikové faktory (koncentraci krevních lipidů, výši krevního tlaku atd.). Tradičními antianginózními léky jsou nitráty (ovlivňují symptomatologii, nikoli prognózu pacientů) a beta-blokátory spolu s blokátory kalciových kanálů (ovlivňují symptomatologii a v sekundární prevenci i prognózu určitých skupin pacientů.^(1,10) Inhibitory ACE nemají žádný antianginózní účinek, ale u rizikových pacientů (studie HOPE a EUROPA) mají významný preventivní kardiovaskulární vliv.⁽¹¹⁾ Nově k preventivním přípravkům přibyl telmisartan (studie ONTARGET).⁽¹²⁾

U nemocných, u kterých nejsou jejich anginózní obtíže dostatečně kontrolovány monoterapií, je možné antianginózní přípravky kombinovat. Farmakologická léčba kombinací několika přípravků by měla být používána u pacientů s anginou pectoris, u kterých není invazivní léčba možná, případně u těch, kteří invazivní léčbu odmítnou, popř. pokud angina pectoris přetrvává i po revaskularizaci. Ve studiích, které porovnávaly různé léčebné postupy (perkutánní koronární intervence vs. farmakoterapie, perkutánní koronární intervence vs. chirurgická revaskularizace) byla kombinace více než dvou přípravků používána u 15–40 % pacientů.^(1,13) Podle českého průzkumu ATP III (Angina Treatment Patterns Survey) z roku 2006 u 1 308 pacientů se stabilní AP byli pacienti v České republice průměrně léčeni 2,4 antianginózními přípravky.⁽¹⁴⁾ Přitom PCI v anamnéze mělo 40 % a aortokoronární bypass 16 % z nich; i přes tuto léčbu pacienti udávali 3,8 anginózních záchvatů týdně (průměrné CCS bylo 2,3).

Při monoterapii či kombinační léčbě stabilní AP můžeme kromě výše zmíněných přípravků použít i přípravky ovlivňující metabolismus kardiomyocytů.^(1,13,15) Jejich výhodou je, že nemají hemodynamické účinky a mohou být kombinovány se současnou medikací bez rizika vzniku nežádoucích účinků.^(1,13,15) Trimetazidin byl první látkou z této skupiny, která byla zaregistrována pro léčbu anginy pectoris.^(1,2) Trimetazidin při ischemii tedy vede k účinnějšímu získávání makroergních fosfátů.^(1,2,5) Kromě toho má také přímý cytoprotektivní účinek na ischemický myokard – snižuje intracelulární acidózu, chrání buňku před přetížením vápníkovými ionty a před poškozením volnými kyslíkovými radikály. Jeho podávání zlepšuje u nemocných se stabilní anginou pectoris toleranci zátěže; při ergometrii zvyšuje ischemický i anginózní práh a zlepšuje anginózní symptomy (tabulka 1).^(1,2) Antianginózní účinek trimetazidinu je srovnatelný s beta-blokátory (propranolol – studie TEMS, atenolol) a blokátory kalciových kanálů (nifedipin).^(1,2) Kombinace s nimi má aditivní antiischemický účinek.^(1,2) Ve studii TRIMPOL II vedlo přidání trimetazidinu k metoprololu nejen ke snížení četnosti anginózních záchvatů, ale i k pozitivnímu ovlivnění ischemických změn na EKG, k lepší toleranci námahy a snížení spotřeby krátkodobých nitrátů.⁽¹⁶⁾ Snížení četnosti anginózních záchvatů je při

Tabulka 1 Účinky trimetazidinu u pacientů se stabilní anginou pectoris: srovnání s placebem a hemodynamicky aktivními přípravky

Porovnávané látky	Cíl	Superiorita
Placebo	Angina: počet záchvatů/týden	Trimetazidin
	Nitrát: počet použití/týden	Trimetazidin
	Čas do vzniku 1 mm deprese ST při zátěži	Trimetazidin
	Počet nežádoucích účinků	Trimetazidin
Hemodynamicky aktivní přípravek	Angina: počet záchvatů/týden	Srovnatelný vliv
	Nitrát: počet použití/týden	Srovnatelný vliv
	Čas do vzniku 1 mm ST deprese při zátěži	Srovnatelný vliv
	Počet nežádoucích účinků	Trimetazidin

kombinaci trimetazidin + beta-blokátor významnější než při kombinaci beta-blokátor + nitráty.⁽⁴⁾

Kdy je vhodné trimetazidin použít? Nemá žádnou specifickou indikaci v léčbě SAP, ale fakt, že nemá hemodynamické účinky, přímo nabízí jeho využití:

- › v monoterapii (i jako lék první volby), zejména pokud hemodynamický stav neumožňuje podat hemodynamicky aktivní antianginózní léky (beta-blokátory, blokátory kalciových kanálů);^(1,2,13,15)
- › v kombinaci, při léčbě pacientů s anginou pectoris nedostatečně kontrolovanou konvenčními antianginózními léčivy, kde je přidání metabolicky účinkujícího trimetazidinu k existující léčbě racionálnější než přidání dalšího hemodynamicky působícího přípravku;^(1,2,13,15) navíc, aditivní účinek cestou ovlivnění metabolismu myocytů ke kombinaci přímo vybízí.

Léčba srdečního selhání

Srdeční selhání má stále špatnou prognózu.⁽¹⁷⁾ Základním krokem léčby srdečního selhání je odstranění vyvolávající příčiny, což však v mnoha případech nemusí být dostatečně brzy – pacient přežívá, ale poškození myokardu je nevratné.⁽¹⁷⁾ Dochází tak k paradoxu, kdy díky rozvoji medicíny dochází ke zvýšení počtu pacientů se srdečním selháním, jejichž prognóza je neuspokojivá.⁽¹⁷⁾ V České republice je z oběhových příčin každoročně hospitalizováno téměř 400 000 pacientů a u většiny z nich je jako příčina uvedena chronická ischemická choroba srdeční.⁽¹⁸⁾ I když je etiologie srdečního selhání velmi bohatá (nezapomínejme na srdeční vady), ischemická choroba srdeční (ICHS) zůstává nejrozšířenější příčinou.

Trimetazidin ukázal své antiischemické vlastnosti díky metabolickému působení na úrovni kardiomyocytu.⁽¹⁻⁵⁾ Proto se množí důkazy i o jeho příznivém vlivu v léčbě chronického srdečního selhání ischemické etiologie (tabulka 2).⁽¹⁹⁻²²⁾ I když jsou k dispozici zatím jen „předběžné údaje“ (malý soubor pacientů, ovlivnění symptomatologie a hospitalizací pro srdeční selhání), jsou pozitivní. Studie Fragassové zapadá do mozaiky ostatních menších studií,

kteří ukazují příznivé dopady trimetazidinu na funkci levé komory (zlepšení ejekční frakce a indexu „wall motion score“) u pacientů se srdečním selháním, aniž by byly ovlivněny hemodynamické parametry.⁽⁵⁾ Doposud největší dvojité slepá, placebem kontrolovaná studie u 200 pacientů s ICHS a dysfunkcí levé komory ukázala, že přidání trimetazidinu k předchozí terapii na dobu dvou let vedlo k signifikantně vyššímu přežívání pacientů (92 %, $p < 0,0001$), na rozdíl od placebové skupiny (62 %).⁽¹⁹⁾ Ve studii se projevy již dříve prokázané účinky trimetazidinu: pokles výskytu stenokardií, zlepšení tolerance zátěže a zlepšení funkce levé komory.⁽¹⁹⁾ Kromě výše zmíněného mechanismu (ochrana makroergních fosfátů v buňce) se může trimetazidin uplatňovat přes ovlivnění funkce endotelu.⁽²³⁾

Ovlivnění symptomatologie a počtu hospitalizací je v léčbě srdečního selhání také podstatné, což ocení nemocný člověk limitovaný svou chorobou. I když na definitivní zhodnocení místa trimetazidinu v léčbě srdečního selhání je nutné vyčkat (chybějí větší studie s vyšším počtem zařazených probandů), jsou výsledky určitým příslibem rozšíření portfolia přípravků k léčbě srdečního selhání. To je cenná informace zejména pro lékaře první linie, neboť podle amerických zdrojů je většina pacientů se srdečním selháním léčena právě jimi – až 80 %.⁽²⁴⁾

Další indikace

Trimetazidin byl studován v celé řadě dalších indikací. Všechny se týkaly ischemizovaného myokardu. Ze studie EMIP-FR (European Myocardial Infarction Project-Free Radicals) je známo, že léčba musí být zahájena včas.⁽²⁵⁾ Do studie bylo zařazeno 19 725 pacientů s akutním infarktem myokardu, léčených v průběhu 24 hodin od začátku symptomů trombolýzou; zařazení do studie bylo možné až do 48 hodin (trimetazidin vs. placebo). Již uspořádání studie předpovědělo výsledky (studie dopadla neutrálně) – strategie léčby neodpovídala možnostem působení trimetazidinu. Volné kyslíkové radikály, nejvýznamnější představitelé reperfučního poškození, dosahují maximální koncentrace po minutách od počátku reperfúze. Studie u pacientů léčených trombolýzou s časným podáním trimetazidinu dokázaly signifikantně snížit četnost reperfučních arytmií, komorových arytmií či dosaženou koncentraci fosfokreatinkinázy v séru.^(26,27) Podobně příznivé dopadlo podávání trimetazidinu před chirurgickou či katetrizační revaskularizací.⁽²⁸⁻³⁰⁾

Recentní otevřená randomizovaná studie byla zaměřena na vliv trimetazidinu na ischemii myocytů při PCI.⁽²⁹⁾ Jde o relativně často diskutovaný problém s cílem najít způsob, pomocí něhož se ovlivní (zmírní) ischemizace myocytů a dovolí prodloužení doby inflace angioplastického balonku (viz problematika ischemického preconditioningu). Studie byla malá, zahrnula 44 pacientů s nemocí jedné tepny (single-vessel disease [SVD] > 70 %, střední část ramus interventricularis anterior). Polovina pacientů ($n = 22$) byla předléčena perorálním trimetazidem, druhá polovina byla kontrolní. Všichni pacienti ($n = 44$) užívali kyselinu acetyl-

Tabulka 2 Randomizované klinické studie hodnotící vliv trimetazidinu na symptomy a funkci levé komory u pacientů se srdečním selháním ischemické etiologie

Zdroj	Rok	N	Skupina pacientů	Doba sledování	Hodnocení funkce LK	Výsledky: klinické parametry	Výsledky: EF LK a objem LK
Brottier et al.	1990	20	–	6 měsíců	RNV	Zlepšení AP a dušnosti	Zvýšení EF LK o 9 % (vs. 15,6% snížení na placebo) Zmenšení objemu LK o 7 % (vs. 4% nárůst na placebo)
Fragasso et al.	2003	16	Diabetici	6 měsíců	ECHO	Zlepšení třídy NYHA	Zvýšení EF LK (45 % vs. 36 %) a snížení ESD (85 ml vs. 98,8 ml) vs. placebo
Rosano et al.	2003	32	Diabetici	6 měsíců	ECHO	–	Snížení EDD, zvýšení EF LK, pokles WMSI, zlepšení poměru E/A
Vitale et al.	2004	47	Senioři	6 měsíců	ECHO	Snížení incidence AP a spotřeby NTG Zlepšení třídy NYHA	Zvýšení EF LK (34 % vs. 27 %) a zmenšení ESD vs. placebo, pokles WMSI
El-Kady et al.	2005	200	–	24 měsíců	RNV	Snížení incidence AP a spotřeby NTG	Zvýšení EF LK
Di Napoli et al.	2005	61	–	18 měsíců	ECHO	Zlepšení přežívání a třídy NYHA vs. placebo	Zvýšení EF LK (38 % vs. 26 %), pokles ESD vs. placebo
Fragasso et al.	2006	12	–	2 x 90 dnů, crossover	ECHO	Zlepšení třídy NYHA a METs vs. placebo	Zvýšení EF LK o 5 %
Di Napoli et al.	2007	61	–	4 roky	ECHO	Snížení celkové mortality a hospitalizací pro srdeční selhání. Zlepšení funkčního stavu (NYHA, šestiminutový test)	Zvýšení EF LK, pokles ESD

RNV – radionuklidová ventrikulografie, AP – angina pectoris, MET – metabolický ekvivalent spotřeby kyslíku, EF LK – ejekční frakce levé komory, NTG – nitroglycerin, ESD – end-systolický rozměr levé komory, WMSI – indexované skóre kinetiky segmentů levé komory, poměr E/A – poměr diastolického průtoku na AV chlopních (fáze aktivního plnění: systola síní)

salicylovou. Stent byl implantován jedenácti pacientům, kteří byli léčeni trimetazidinem a sedmi nemocným v kontrolní skupině. Ve skupině léčené trimetazidinem byly při inflaci balonku signifikantně menší elektrokardiografické změny (elevace úseku ST, změny amplitudy vlny T) a nižší incidence anginózních obtíží a arytmií. Stejně pozitivní účinek podání trimetazidinu na incidenci ischemicko-reperfučních arytmií při PCI byl potvrzen větší studií, která zahrnovala celkem 582 pacientů.⁽³¹⁾

Závěr

Medikamentózní léčba anginy pectoris i srdečního selhání je zpravidla problematikou kombinační léčby. Kombinování hemodynamicky působících přípravků může vést k hypotenzi, která snižuje koronární průtok a paradoxně může vést ke zhoršení anginózních obtíží či přinášet další nežádoucí účinky. Vhodným přípravkem do kombinace je trimetazidin, který působí na metabolické úrovni, aniž by ovlivňoval hemodynamické parametry (krevní tlak, srdeční frekvenci nebo kontraktilitu). Jeho antianginózní a antiischemické účinky jsou aditivní k účinkům hemodynamicky působících léčiv a u pacientů se srdečním selháním ischemické etiologie zlepšují funkci levé komory srdeční.

Literatura

- Hradec J. Kombinační léčba anginy pectoris. *Remedia* 2006;16:237–42.
- Marzilli M, Klein WW. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a metaanalysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Cor Artery Dis* 2003;14:171–99.
- Chazov EL, Lepakchin VK, Zharova VA, et al. Trimetazidine in Angina Combination Therapy – The TACT Study: trimetazidine versus conventional treatment in patients with stable angina pectoris in a randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Am J Ther* 2005;12:35–42.
- Oganov RG, Glezer MG, Deev AD, on behalf of the study participants. Program for detection of patients with ineffective therapy with beta-adrenoblockers and comparative assessment of efficacy of addition of trimetazidine MB or isosorbide dinitrate in stable angina. Results of a Russian Study Parallel. *Kardiologia* 2007;3:4–13.
- Fragasso G, Palloshi A, Puccetti P, et al. A randomized clinical trial of trimetazidine, a partial free fatty acid oxidation inhibitor, in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:992–8.
- The task force on the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. *Eur Heart J* 2006;27:1341–81.
- Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503–16.
- Katritsis DG, Ioannidis JP. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation* 2005;111:2906–12.
- Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation* 2008;117:1283–91.

10. Staněk V, Bultas J, Škvařilová M, et al. Ischemická choroba srdeční: 596-644. V: Ascherman M. Kardiologie. 1. vydání. Praha: Galén, 2004:1498.
11. Pedersen SA, Galatius S, Hecht OM, et al. High prevalence of risk factors in coronary artery disease in EUROPA gives HOPE for ACE inhibitors after PEACE. *Cardiology* 2008;111:63-7.
12. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al, for the ONTARGET investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
13. Eid F, Boden WE. The evolving role of medical therapy for chronic stable angina. *Curr Cardiol Rep* 2008;10:263-71.
14. Hradec J, Sachová M. Jak se v ČR mění klinický obraz a léčba stabilní anginy pectoris. *Cor Vasa* 2007;49:293-301.
15. Chaloupka V. Trimetazidin v léčbě stabilní anginy pectoris. TRIADA (TRImetazidine in stable Angina twice Daily). *Vnitř Lék* 2006;52:609-14.
16. Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W, et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol. Results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II). *Eur Heart J* 2001;22:2267-74.
17. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guidelines update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to update the 2001 guidelines for the evaluation and management of heart failure). Available at: <http://www.acc.org/clinical/guidelines/failure/index.pdf>. Accessed June 2, 2006.
18. Zdravotnická ročenka České republiky 2005. Praha: ÚZIS ČR, 2006.
19. El-Kady T, El-Sabban K, Gabaly M, et al. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and the contractile response of chronically dysfunctional myocardium in ischemic cardiomyopathy. A 24-month study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005;5:271-8.
20. Di Napoli P, Taccardi AA, Barsotti A. Long term cardioprotective action of trimetazidine and potential effect on the inflammatory process in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart* 2005;91:161-5.
21. Vitale C, Wajngaten M, Sposato B, et al. Trimetazidine improves left ventricular function and quality of life in elderly patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2004;25:1814-21.
22. Fragasso G, Perseghin G, De Cobelli F, et al. Effects of metabolic modulation by trimetazidine on left ventricular function and phosphocreatinine/adenosine triphosphate ratio in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2006;27:942-8.
23. Belardinelli R, Purcaro A. Trimetazidine improves endothelial dysfunction in chronic heart failure: an antioxidant effect. *Eur Heart J* 2007;28:1102-8.
24. Hunt SA; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2005;46:e1-82.
25. Effect of 48-h intravenous trimetazidine on short- and long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy; A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. The EMIP-FR Group. European Myocardial Infarction Project-Free Radicals. *Eur Heart J* 2000;21:1537-46.
26. Di Pasquale P, Lo Verso P, Bucca V, et al. Effects of trimetazidine administration before thrombolysis in patients with anterior myocardial infarction: short-term and long-term results. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999;13:423-8.
27. Papadopoulos CL, Kanonidis IE, Kotridis PS, et al. The effect of trimetazidine on reperfusion arrhythmias in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1996;55:137-42.
28. Vedrinne JM, Vedrinne C, Bompard D, et al. Myocardial protection during coronary artery bypass graft surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with trimetazidine. *Anesth Analg* 1996;82:712-8.
29. Labrou A, Giannoglou G, Zioutas D, et al. Trimetazidine administration minimizes myocardial damage and improves left ventricular function after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiovasc Drugs* 2007;7:143-50.
30. Bonello L, Sbragia P, Amabile N, et al. Protective effect of an acute oral loading dose of trimetazidine on myocardial injury following percutaneous coronary intervention. *Heart* 2007;93:703-7.

Došlo do redakce 21. 1. 2009

Přijato po úpravách 15. 4. 2009