

PREGLEDNI ČLANCI

NOVA KLASA ANTIISHEMIJSKIH LEKOVA - METABOLIČKI CITOPROTEKTIVI KARDIOMIOCITA

Goran KORAČEVIĆ, Slađana ANDREJEVIĆ, Miloje TOMAŠEVIĆ,
Mirko BURAZOR, Lazar TODOROVIĆ, Svetlana APOSTOLOVIĆ,
Jozef GLASNOVIĆ, Nevena KARANNOVIĆ i Dejan SAKAČ

Klinika za kardiovaskularne bolesti Kliničkog centra u Nišu

Veliki značaj koronarne bolesti čini dobrodošlom svaku racionalnu inovaciju u terapiji, kakva je grupa lekova za citoprotekciju miokarda prevashodno metaboličkim učinkom, sa najpoznatijim predstavnikom trimetazidinom. Potreba je očigledna jer čak oko 40% bolesnika sa koronarnom bolešću ima rezidualnu ishemiju, uprkos tome što im lekovi dovode do gubitka anginoznih simptoma. Pošto nema radova o trimetazidinu (sem naših) u domaćim časopisima, cilj rada je da pruži pregled savremene literature o tom leku, da saopšti šestogodišnje iskustvo o bezbednosti primene trimetazidina i analizuje njegov učinak na osnovne parametre hemodinamike.

Brojne dvostruko-slepe studije ukazuju na efikasnost ovog leka, komparabilnu sa osnovnim antiishemijskim lekovima. Trimetazidinom se može pojačati dejstvo drugih medikamenata. Zaključujemo da se iz medicinskih publikacija može prihvatiti sugestija o koristi metaboličkih citoprotektiva miokarda, jer se lek odlično podnosi, što je posebno bitno za hipotenzivne koronarne bolesnike.

Ključne reči: trimetazidin, antiishemijski lekovi, koronarna bolest

Uvod

Značaj koronarne bolesti (KB) je nesumnjivo vodeći pojedinačni uzrok smrti u svetu danas. Osnovna karakteristika KB je ishemija, te su i antiishemijski lekovi primarni u njenom zbrinjavanju. Pošto je mortalitet i morbiditet KB tako izražen, svaki pomak u terapiji je od velikog medicinskog i socijalnog značaja. Primer takvih medikamenata su izgleda metabolički antiishemijski lekovi sa najpoznatijim predstavnikom trimetazidinom (TMZ) (McClellan and Plosker, 1999). Kao teorijska osnova može da posluži rad Taegtmeyer-a. i sar. (1998), koji podsećaju da je ishemija esencijalno metabolički događaj.

Da potreba za novim principima i medikamentima postoji očigledno je i iz stranih i iz naših prethodnih analiza. Više studija pokazuje da u velikom

procentu perzistira ishemija, uprkos primeni medikamenata (*Bugiardini et al., 1991; Pozzati et al., 1992*). Perzistiranje anginoznih smetnji uprkos antiishemijskoj terapiji odavno se navodi kao indikacija za bajpas i balon -dilataciju (*Rutherford and Braunwald, 1992*). Mi smatramo da bi to trebalo da važi i za bezbolnu ishemiju (tzv. "silent" miokardna ishemija) (SMI) (*Koraćević et al., 1998a*). SMI je češća u odnosu na bolnu u svim oblicima koronarne bolesti i njeno prisustvo je nepovoljno za bolesnika (*Koracevic i sar., 1989; Pepine et al., 1996*).

Stoga je konceptualno bitno kako da se odnosimo prema rezidualnoj SMI uprkos terapiji (*Koracevic, 1991, 1992*). Definitivni odgovor u literaturi nije dat, što je iznenađujuće, jer se generaino vec desetak godina zna da je SMI opasna prognostički (skoro) kao i bolom praćena ishemija. Staviše, SMI može nekad i više ugroziti bolesnika, jer izostaje bol kao signal upozorenja, koji navodi bolesnika da se odmori i uzme nitroglicerina. Stoga smatramo da bi trebalo dodatno lečiti rezidualnu SMI. To smo pre desetak godina pretočili u svakodnevnu praksu (*Koraćević, 1991; Koracevic i sar., 1992; Koracevic i sar., 1993a; Koracevic et al., 1993b*).

Iz toga proističe praktična implikacija da bez objektivnog dokaza da nakon terapije nema rezidualne ishemije (uklj. SMI) evaluacija bolesnika nije kompletna (*Cohn et al., 1989; Deedwania and Carbajal, 1990, 1991; Lim et al., 1992; Davies et al., 1997; Koracevic et al., 1998b*). Naglašavamo da odsustvo anginoznih smetnji pod lekovima ne dokazuje da nema ni rezidualne SMI, jer je SMI potpuno nedostupna anamnezi. Konkretno dokaz za to su naša i strana ergometrijska i holter ispitivanja validnosti terapije (*Cohn et al., 1989; Deedwania and Carbajal, 1990, 1991; Lim et al., 1992; Davies et al., 1997; Patel et al., 1997*). Ona nedvosmisleno ukazuju da je rezidualna ishemija (najčešće u vidu SMI) prisutna kod velikog broja bolesnika, uprkos intenzivnoj terapiji, iako ona kontroliše simptome (*Deedwania and Carbajal, 1991; Bugiardini et al., 1991; Pozzati et al., 1992; Raby et al., 1993; Koraćević et al., 1995*). Drugim rečima, čak oko 40% koronarnih bolesnika koji pod terapijom izgube bolove i dalje imaju ishemiju, koja je prognostički nedvosmisleno loša! (*Koracevic, 1991; Lim et al., 1992*). Rezidualna ishemija pod terapijom je prognostički veoma bitna (*Pepine et al., 1994; Sharaf et al., 1997*). Ubeđeni smo da je pogrešan važeći koncept procene kvaliteta terapije "nema bola, znači-da je terapija dobra", kao i naziv "anti-anginalni lekovi". Verujemo da je ispravnije gledište: "nema ishemije, znači da je terapija kvalitetna", te da bi lekove trebalo zvati "antiishemijskim".

Nužnost novih pravila i lekova za KB je jasna i stoga što su za postojeće česte kontraindikacije. Ovo utoliko pre što prevalenca KB raste sa godinama, a u starijih osoba je više oboljenja koja ograničavaju primenu antiishemijskih medikamenata. Stariji bolesnici uzimaju i veći broj drugih lekova, sa kojima mogu postojati neželjene interakcije (od kojih se neke ne znaju).

Primer za pogodnost novog terapijskog pristupa je aplikovanje amiodarona da uspori srčanu frekvencu osobama sa AIM i sinusnom tahikardijom, koji su hipotenzivni ili imaju drugu kontraindikaciju za beta blokator (*Koraćević i sar.*, 1999; *Koraćević et al.*, 1999).

Cilj rada

S obzirom da (sem sopstvenih) nismo našli publikovane analize trimetazidina u našoj zemlji namjera nam je trojaka:

- 1) pregled literature o klasi tzv. citoprotektivnih antiishemijskih lekova;
- 2) analiza indirektnih parametara potrošnje kiseonika u miokardu u bolesnika sa KB, lečenih trimetazidinom i
- 3) sagledavanje bezbednosti primene trimetazidina.

Bolesnici i metode

Od 1994. godine smo 94 bolesnika sa KB (31 sa stabilnom AP i 63 sa postinfarktnom AP) tretirali trimetazidinom (Vastarel). Bilo je 64 muškarca i 30 žena, prosečne starosti $62,3 \pm 7,3$ godine.

Primenili smo doze 40-60 mg (prosečno 41 ± 13 mg) na dan, uz "osnovnu" terapiju (obično beta blokator / eventualno diltiazem, molsidomin \pm izosorbid di- / mononitrat, aspirin, ACE inhibitor, hipolipemik, po potrebi uz amiodaron, digitalis, diuretik, oralni antikoagulans itd.).

Rezultati rada

Efekat trimetazidina na krvni pritisak i frekvencu srca

Nakon 1. meseca od uvođenja TMZ sistolni krvni pritisak (KP) se nije promenio bitno (sa $135,3 \pm 14,8$ na $132,7 \pm 10,2$ mmHg; $t=1,416$ i $p=0,1585$);

Dijastolni KP se sa $82,3 \pm 8,0$ smanjio na $81,5 \pm 6,8$ mmHg ($t=0,748$ i $p=0,4553$).

Srčana frekvencija je gotovo neizmenjena: $66,0 \pm 9,1$ pa $64,0 \pm 8,1$ /min. ($t=1,906$ i $p=0,0579$).

Nije bilo korelacije sa bazalnim vrednostima.

Bolesnicima, kojima je prethodno smanjena terapija zbog hipotenzije ili se odustalo od uvođenja lekova koji mogu oboriti KP, davanje trimetazidina nije izazvalo pad KP.

Podnošljivost

Jedan bolesnik se žalio na otok nogu, koji se vremenski poklopio sa uzimanjem TMZ. To se nije moglo verifikovati klinički, jer je on sam povisio

dozu diuretika. Pri kasnijem ponovnom uvođenju TMZ, nije bilo žalbi. Ostali bolesnici nisu navodili bilo kakvu smetnju, koja bi se mogla povezati sa uzimanjem TMZ. Nijedan bolesnik nije odustao od leka iz medicinskih razloga.

Pregled savremene literature o TMZ

Trimetazidin je najpoznatiji predstavnik grupe kardijalnih "citoprotektiva". On čuva energetske ekvivalente (ATP), pomaže u očuvanju jonske homeostaze, ograničavajući akumulaciju Ca^{++} i Na^+ , stimuliše optimalno korišćenje energetskih supstrata, favorizuje racionalnu respiratornu funkciju mitohondrija, inhibiše infiltraciju neutrofila, štiti od ozlede slobodnim kiseoničkim radikalima i dr. (Koraćević, 1996a; Szwed et al., 2000a). TMZ deluje na nivou mitohondrija ostvarujući kardiocitoprotektivni učinak (Szwed et al., 2000b). On pomaže da se optimalizuje metabolizam u ćeliji koja je u ishemiji (Lopaschuk, 1998; Spadafora et al., 2000). TMZ povećava korišćenje glikoze u kardiomiocitima, tako da se posledice ishemije manje očituju (Mody et al., 1998). Jedan od mehanizama dejstva TMZ je i redukcija produkcije i koncentracije slobodnih masnih kiselina, koje potenciraju ishemijsko oštećenje miokarda (Sentex et al., 1998; Lopaschuk, 1998). Naime, energetske metabolizam se u kardiomiocitima preusmerava sa oksidacije masnih kiselina na oksidaciju glikoze (Kantor et al., 2000). Taj efekat TMZ postiže inhibicijom mitohondrijalne 3-ketoacil koenzim A toiolaze (Kantor et al., 2000).

Prema tome, smanjuje se beta oksidacija masnih kiselina (Szwed et al., 2000a). Drugim rečima, literaturni podaci govore da TMZ pomaže da se ATP stvara uz manji utrošak kiseonika (Szwed et al., 2000a). Dalje, u kardiomiocitima se štedi energija (čuva se tzv. "ATP pool") (Allihardi et al., 1998). Trimetazidin smanjuje intracelularnu acidozu (Reymond, 1999). Minimalizovanjem intracelularne acidoze pomaže se održanje homeostaze i kontraktilne funkcije srca (Szwed et al., 2000a). TMZ deluje i za vreme i nakon ishemije (Szwed et al., 2000a).

Sve u svemu, smatra se da TMZ kao celularni antiishemijski lek (Desideri and Celegon, 1998) otvara novi pristup lečenju KB, tzv. metaboličko lečenje. Evropsko udruženje kardiologa ga preporučuje (ESC Task force, 1997).

TMZ je u TRIMPOL studiji na 700 koronarografski dokumentovanih bolesnika potvrdio poboljšanje tolerancije napora, kad je dodat standardnoj antiishemijskoj terapiji (Szwed et al., 2000b). TMZ se pokazao korisnim i kao adjunktivna terapija (Manchanda and Krishnaswami, 1997; McClellan and Plosker, 1999; Szwed et al., 2000b) i u monoterapiji, ako se poredi sa betablokatorom (Detry et al., 1994; McClellan and Plosker, 1999), diltiazemom (Manchanda and Krishnaswami, 1997) ili nitratom (Michaelides et al., 1997). Sem toga, u ishemijskoj kardiomiopatiji se kontraktilnost popravlja

primenom TMZ (Lu et al., 1998; Mc Clellan and Plosker, 1999). TMZ smanjuje i ishemijsko-reperfuzionu ozledu miokarda tokom bajpas operacije, što je verifikovano merenjem troponina T (Birand et al., 1997; Tunerir et al., 1999). TMZ povoljno utiče na sistolnu funkciju leve komore ako se primeni u bolesnika nakon PTCA. TMZ poseduje i dobar učinak na kasne potencijale posle AIM (Ozdemir et al., 1999). Neki autori ga smatraju pogodnim i za lečenje hipertrofične kardiomiopatije (D'hahan, 1999).

Di Pasquale et al. (1999) navode da su i kratkoročni i dugoročni rezultati lečenja AIM bolji ako se pre fibrinolitika aplikuje i TMZ. Potom, TMZ povećava preuzimanje ^{99m}Tc -sestamibi u viabilnim delovima miokarda u bolesnika nakon AIM, što se pripisuje poboljšanju oksidativnog metabolizma glukoze u mitohondrijama. Takođe se pominje mogućnost primene perfuzione scintigrafije miokarda uz TMZ kao načina da se detektuje viabilni miokard (Ciavolella et al., 1998).

Diskusija

Evaluaciju antiishemijskog učinka TMZ mi nismo vršili, vec smo se oslonili na rezultate dvostruko slepih randomizovanih studija, uređenih na velikom broju ispitanika. Na osnovu sopstvenih opservacionih podataka, međutim, ne možemo da tvrdimo da antiishemijski efekat TMZ premašuje placebo.

Brojne su hipoteze o mehanizmu njegovog dejstva, uključujući i antioksidantni, što smo i mi potvrdili (Koraćević, 1996b). Učinak mu je verovatno takav da pre čini kardiomiocit otpornijim na ishemiju, nego što redukuje samu ishemiju.

Studije ukazuju na izvrsnu podnošljivost TMZ, što je npr. vrlo pogodno kod starih ili/i osoba sa izraženim komorbiditetom, koji uzimaju više lekova (Szwed et al., 2000b). Podnošljivost je bolja, a antiishemijski efekat sličan kao pri davanju propranolola 120-160 mg/dan (McClellan and Plosker, 1999).

Naši nalazi potvrđuju veoma dobar bezbednosni profil ovog leka, što nije za potcenjivanje, naročito u pojedinim grupama bolesnika (npr. sa ulkusom / gastritisom, dijabetesom, itd.). Sem toga, više puta se ranije desilo da aktivna supstanca u nekom leku aktivno povećava mortalitet (najčešće se radi o dugotrajnoj primeni antiaritmika, pozitivnih inotropa, itd.). Sa druge strane, iskustvo ukazuje da su efikasnijim lekovima i nuz efekti izraženiji, tako da izostanak izraženijih propratnih dejstava može da pobudi sumnju na nedovoljnu efikasnost leka. Tu sumnju potkrepljuje i rad, koji ne nalazi korisni učinak TMZ u kardiološkom sindromu X (Leonardo et al., 1999). Mi smo se, međutim, na solidnoj seriji bolesnika, osvedočili da svaka grupa antiishemijskih lekova (uklj. nitrate, antagoniste Ca^{++} , pa i beta blokatore, koji

su kontroverzni u sindromu X) može presudno doprineti stabilizaciji bolesnika sa sindromom X (*Koraćević et al., 1993a*). Stoga bar pomalo iznenađuje ubedljiva neefikasnost TMZ u sindromu X.

Ipak, iako se, prema našem iskustvu, dodavanje TMZ prethodnoj antiishemijskoj terapiji ne odražava drastično na tegobe i funkcionalni status bolesnika, rezultati mnogobrojnih komparišućih studija su vrlo ubedljivi da je on dobar antiishemijski lek.

Naši nalazi naročito sugerišu trimetazidin kao povoljnu terapijsku mogućnost za bolesnike sa koronarnom bolešću koje imaju nizak KP (što je relativno čest problem, bilo zbog hipotenzije, koja i inače postoji, bilo zbog infarktom uzrokovane redukcije KP) (*Koraćević et al., 1999a*). Naime, u situaciji kada je antiishemijska terapija nužna, a davanje beta blokatora/diltiazema / verapamila, uz nitrate / molsidomin, može kritično oboriti KP i dovesti do hipoperfuzije vitalnih organa, trebalo bi pornisliti i na trimetazidin.

Zaključak

- 1) Publikovani podaci jasno ukazuju na korist davanja trimetazidina bolesnicima sa KB.
- 2) Nismo našli bitne efekte trimetazidina na KP i frekvencu.
- 3) Podnošljivost trimetazidina je odlična, čak i u hipotenzivnih bolesnika sa koronarnom bolešću, što je inače problem kod svih ostalih antiishemijskih lekova.

Literatura

Allibardi, S., Chierchia, S. L. and Margonato, V. (1998). Effects of trimetazidine on metabolic and functional recovery of postischemic rat hearts. Cardiovasc. Drugs Ther., 12, 543-549.

Birand, A., Kudaiberdieva, G. Z., Batyraliev, T. A. et al. (1997). Effects of trimetazidine on heart rate variability and left ventricular systolic performance in patients with coronary artery disease after percutaneous transluminal angioplasty. Angiology, 48, 413-422.

Bugiardini, R., Pozzati, A., Borghi, A. et al. (1991). Angiographic morphology in unstable angina and its relation to transient myocardial ischemia and hospital outcome. Am. T. Cardiol., 67, 460-464.

Ciavoletta, M., Greco, C., Tavoraro, R. et al. (199X). Acute oral trimetazidine administration increases resting technetium 99m sestamibi uptake in hibernating myocardium. Nucl. Cardiol., 5, 128-133.

Cohn, P., Vetrovec, G., Nesto, R. et al. (1989). The nifedipine - total ischemia awareness program: a national survey of painful and painless myocardial ischemia including results of antiischemic therapy. Am. T. Cardiol., 63, 534-539.

Dalla-Volta, S., Muraglino, G., Della-Valentina, P. et al. (1990). Comparison of trimetazidine with nifedipine in effort angina: a double-blind, crossover study. *Cardiovasc. Drugs Ther., Suppl. 4*, 853-859.

Davies, R., Goldberg, D. and Forman, S. (1997). Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study Two-year follow-up. *Circulation*, *95*, 2037-2943.

Desideri, A. and Celegon, L. (1998). Metabolic management of ischemic heart disease: clinical data with trimetazidine. *Am. J. Cardiol.*, *82*, 50K-53K.

Detry, J. M., Sellier, P., Pennaforte, S. et al. (1994). Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. *Br. T. Clin. Pharmacol.*, *37*, 279-288.

D'hahan, N. (1999). Trimetazidine: potential mechanisms of action in hypertrophic cardiomyopathy. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, *33*, 500-506.

Di Pascuale, P., Lo Verso, P., Bucca, V. et al. (1999). Effects of trimetazidine administration before thrombolysis in patients with anterior myocardial infarction: short-term and long-term results. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, *13*, 423-428.

Kantor, P. F., Lucien, A., Kozak, R. et al. (2000). The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ. Res.*, *86*, 580-588.

Killip, T. (1997). Silent myocardial ischemia: some good news. Editorial. *Circulation*, *95*, 1992-1993.

Koraćević, G., Burazor, M., Benedeto, Lj. i sar. (1989). Komparativna analiza kliničkih i EKG karakteristika "nemih" i "bolnih" ishemijska na ergo-testovima. Simpozijum "Asimptomatska ishemijska miokarda i nagla srčana smrt". Ohrid.

Koraćević, G. (1991). Are we treating ischaemia or just chest pain with "anti-anginal" drugs? Abstract Book of V Annual Meeting of Mediterranean Association of Cardiology and Cardiac Surgery. Alexandria, 140-140.

Koraćević, G., Ćirić, V., Burazor, M. i sar. (1992). Za preskripciju fizičkog opterećenja adekvatnija je ergometrija pod medikamentnom terapijom. *Kardiologija. Supl. 1*, 64-64.

Koraćević, G., Ćirović, Z., Benedeto, Lj. et al. (1993a). Syndrome X: ergometry for evaluation of therapy. *II Cuore*, *10*, 202-202.

Koraćević, G., Burazor, M., Ćirić, V. i sar. (1993b). Učestalost bezbolne ishemijske u bolesnika sa stabilnom anginom pectoris pod terapijom, u: Knjiga sažetaka Prvog vanrednog kongresa lekara Srbije. Beograd, 121-121.

Koraćević, G., Burazor, M., Mihajlović, P. et al. (1995). Oxygen demand / supply ratio in coronary artery disease therapy, estimated through new ergometric parameter, in: Abstract Book of 8 Annual Meeting of Mediterranean Association of Cardiology and Cardiac Surgery, 344-344.

Koraćević, G. (1996a). Rationale and tolerability of trimetazidine in coronary artery disease patients. I' Macedonian Congress of cardiology with international participation, 122-122.

Koraćević, G. (1996b). Trimetazidine: Antioxidative Activity. *Acta Biologicae et Medicinae Exp.*, *2/*, 58-58.

Koraćević, G., Dorđević, V., Kocić, G. et al. (1997). Is antioxidative activity of trimetazidine duo to effect upon hydrogen peroxyde? in: Abstract Book of 7 Intemat. Symp. on Cardiovasc. Pharmacotherapy. Jemsalem, 215-215.

Koraćević, G., Burazor, M., Todorović, L. et al. (1998a). Ergometry with antiischaemic therapy for stable angina pectoris as a help to indicate coronary arteriography. 16 Eur. Conference of the Intem. Society of Non-Invasive Cardiology. Sveti Stefan, 19-19.

Koraćević, G., Jlić, St., Sakač, D. et al. (1998b). Ischemia despite therapy in the days following acute myocardial infarction is associated with ventricular arrhythmias on holter. Archives des maladies du coeur et vaisseaux, 97, 285-285.

Koraćević, G., Burazor, M., Todorović, L. i sar. (1999). Obrazloženje i prvi rezultati novog pristupa terapiji i sekundarnoj prevenciji u akutnim koronarnim događajima: amiodaron za sinusnu tahikardiju. Balneoclimatologia, 23, 211-214.

Koraćević, G., Andrejević, S. and Burazor, M. (1999a). Tolerability of trimetazidine in hypotensive coronary artery disease patients: effects on blood pressure, heart rate and oxidative status. Cardiovasc. Drugs and Therapy, 13, 68-68.

Koraćević, G., Andrejević, S., Tomašević, M. et al. (1999b). New indication for (short term) amiodarone: slowing heart rate in hypotensive unstable angina patients. Cardiovasc. Drugs and Therapy, 13, 18-18.

Leonardo, F., Frugasso, G. and Rossetti, E. (1999). Comparison of trimetazidine with atenolol in patients with syndrome X: effects on diastolic function and exercise tolerance. Cardiologia, 44, 1065-1069.

Lim, R., Dyke, L. and Dymond, D. (1992). Effect on prognosis of abolition of exercise induced painless myocardial ischemia by medical therapy. Am. J. Cardiol., 69, 733-735.

Lopaschuk, G. D. (1998). Treating ischemic heart disease by pharmacologically improving cardiac energy metabolism. Am. J. Cardiol., 82, 14K-17K.

Lu, C., Dabrowski, P., Frugasso, G. et al. (1998). Effects of trimetazidine on ischemic left ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease. Am. J. Cardiol., 82, 898-901.

Manchanda, S. C. and Krishnaswami, S. (1997). Combination treatment with trimetazidine and diltiazem in stable angina pectoris. Heart, 78, 353-357.

McClellan, K. J. and Plosker, G.L. (1999). Trimetazidine. A review of its use in stable angina pectoris and other coronary conditions. Drugs, 58, 143-157.

Michaelides, A. P., Spiropoulos, K., Dimopoulos, K. et al. (1997). Antianginal efficacy of the combination of trimetazidine - propranolol compared with isosorbide dinitrate- propranolol in patients with stable angina. Clin. Drug Invest., 13, 8-14.

Mody, F. V., Singh, B. N., Mohiuddin, I. H. et al. (1998). Trimetazidine-induced enhancement of myocardial glucose utilization in normal and ischemic myocardial tissue: an evaluation by positron emission tomography. Am. J. Cardiol., 82, 42K-49K.

Ozdemir, R., Tuncer, C., Aladag, M. et al. (1999). Effect of trimetazidine on late potentials after acute myocardial infarction. Cardiovasc. Dmgs Ther., 13, 145-149.

Patel, D., Knight, C. and Holdright, D. (1997). Pathophysiology of transient myocardial ischemia in acute coronary syndromes. *Circulation*, *95*, 1185-1192.

Pepine, C., Cohn, J., Deedwania, P. et al. (1994). Effects of treatment on outcome in mildly symptomatic patients with ischemia during daily life. The Atenolol Silent Tschemia Study (ASTST). *Circulation*, *90*, 762-768.

Pepine, C., Andrevs, T., Deanfield, J. et al. (1996). Relation of patient characteristics to cardiac ischemia during daily life activity (an asymptomatic cardiac ischemia pilot data bank study). *Am. J. Cardiol.*, *77*, 1267-1272.

Pozzati, A., Bugiardini, R., Borghi, A. et al. (1992). Transient ischemia refractory to conventional medicament treatment in unstable angina: angiographic correlates and prognostic implications. *Eur. Heart J.*, *13*, 360-365.

Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. (1997). Management of stable angina pectoris. *Eur. Heart.T.*, *18*, 394-413.

Reymond, F.,Steyaert, G., Carrupt, P. A. et al. (1999). The pH-partition profile of the anti-ischemic drag trimetazidine may explain its reduction of intracellular acidosis. *Pharm. Res.*, *16*, 616-624.

Rutherford, J. and Braunwald, E. (1992). Chronic ischemic heart disease, in: Braunwald, E. (Ed.): Heart disease. W. B. Saunders Co. Philadelphia - Tokyo.

Sentex, E., Sergiel, J. P. and Lucien, A. (1998). Is the cytoprotective effect of trimetazidine associated with lipid metabolism? *Am. J. Cardiol.*, *82*, 18K-24K.

Sharaf, B., Williams, D., Miele, N. et al. (1997). A detailed angiographic analysis of patients with ambulatory electrocardiographic ischemia: results from the asymptomatic cardiac Ischemia Pilot (ACIP) Study Angiographic core laboratoiy. *J. Am. Coll. Cardiol.*, *29*, 78-84.

Spadafora, M., Cuocolo, A. and Golia, R. (2000). Effect of trimetazidine on 99tcm-tetrofosmin uptake in patients with coronary artery disease. *Nucl. Med. Commun.*, *21*, 49-54.

Szwed, H., Sadowski, Z. and Pachocki, R. (1999). The antiischemic effects and tolerability of trimetazidine in coronary diabetic patients. A substudy from TRIMPOL-1. *Cardiovasc. Drugs and Therapy*, *13*, 217-222.

Szwed, H., Pachocki, R., Domzal-Bochenska, M. et al. (2000a). Efficacite et tolerance de la trimetazidine, antiangoreux metabolique, en association avec un antiangoreux hemodynamique dans l'angor d'effort stable. TRIMPOL i une etude multicentrique. *Presse Med.*, *29*, 533-538.

Szwed, H., Sadowski, Z. and Pachocki, R. (2000b). Anti-ischaemic efficacy and tolerability of trimetazidine in elderly patients with angina pectoris a sub-study from TRTMPOL-1 (Trimetazidine in Poland). *Clin. Drug Invest.*, *19*, 1-8.

Taegtmeier, H., King, L. M. and Jones, B. E. (1998). Energy substrate metabolism, myocardial ischemia, and targets for phamiacotherapy. *Am. J. Cardiol.*, *82*, 54K-60K.

Tunerir, B., Colak, O. and Alatas, O. (1999). Measurement of troponin T to detect cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery bypass grafting. *Ann. Thorac. Surg.*, *68*, 2173-2176.

**NOUVELLE CLASSE DES MEDICAMENTS ANTIISCHEMIQUES
CYTOPROTECTIFS METABOLIQUES DES CARDIOMYOCYTES**

Goran KORAČEVIĆ, Slađana ANDREJEVIĆ, Miloje TOMAŠEVIĆ, Mirko
BURAZOR, Lazar TODOROVIĆ, Svetlana APOSTOLOVIĆ, Jozef
GLASNOVIĆ, Nevena KARANOVIĆ et Dejan SAKAČ

Clinique pour les maladies cardiovasculaires du Centre clinique de Nis

La grande importance de la maladie coronaire fait que chaque innovation rationnelle dans la therapie soit bienvenue et tel est le groupe des medicaments pour la cytoprotection du myocarde d'abord par son effet metabolique avec le representant le plus connu: trimetazidin. Le besoin est evident car meme 40 pour cent des patients avec la maladie coronaire ont l'ischemie residuelle malgre les medicaments qui provoquent la perte des symptomes antineux. Puisqu'il n'y a pas de travaux sur trimetazidin (outre les notres) dans nos revues, le but de ce travail est de presenter la revision de la litterature contemporaine sur ce remede, d'informer sur notre experience de six ans de la surete de l'application de trimetazidin et de faire l'analyse de son effet sur les parametres principaux de hemodynamique.

De nombreuses etudes doublement aveugles indiquent a l'efficacite de ce remede comparable avec les remedes antiischemiques principaux.

Trimetazidin peut etre renforce par l'effet des autres medicaments. On conclu qu'on peut prendre des publications medicaux de la suggestion sur l'utilite des cytoprotectifs metaboliques du myocarde car on supporte le medicament remarquablement ce que pour les malades hypotensifs coronaires est singulierement essentiel.

Les mots clés: Trimetazidin, medicaments antiischemiques, maladies coronaires

**A NEW CLASS OF THE ANTI-ISCHEMIC MEDICAMENTS -
METABOLIC CYTOPROTECTIVE OF THE CARDIOMYOCYTE**

Goran KORAČEVIĆ, Slađana ANDREJEVIĆ, Miloje TOMAŠEVIĆ, Mirko
BURAZOR, Lazar TODOROVIĆ, Svetlana APOSTOLOVIĆ, Jozef
GLASNOVIĆ, Nevena KARANOVIĆ and Dejan SAKAČ

Clinic for Cardiovascular Diseases of the Clinic Center, Niš

A great importance of the coronary disease makes welcome any rational innovation in the therapy as is the case with a group of medications for the myocardium cytoprotection primarily by the metabolic effect; the best known of them is trimethazidine. The demand for it is obvious since even about 40% of the patients suffering from a coronary disease tend to have residual ischemia despite the fact that

the medicaments lead to the loss of anginous symptoms. Since there are no papers on trimethazidine (except for ours) in domestic journals, the aim of the paper is to give a survey of contemporary literature dealing with it, to report on six years' experience with the safe application of trimethazidine and to analyze its effect upon the basic parameters of chemodynamics.

Numerous double-blind studies point to the efficiency of this medicament that is comparable to that of the basic anti-ischemic medicaments. Trimethazidine can reinforce the effect of other medicaments. We conclude that it is possible, to accept the suggestion about the benefits of the metabolic myocarde cytoprotective from the medicine publications since the medicament can be exceptionally well endured and that is of especial importance for hypotensive coronary patients.

Key words: Trimethazidine, Anti-ischemic Medicaments, Coronary Disease

Autor: Ass. mr sci Goran Koračević, internista-kardiolog, Klinika za kardiovaskularne bolesti Kliničkog centra u Nišu; kućna adresa: Niš, TX brigade 53/50.

(Rad je Uredništvo primilo 6. juna 2000. godine)

