

# A különféle trimetazidinkészítmények klinikai hatása stabil anginával járó krónikus koszorúér-szindrómában

## *Frissített módszeres áttekintés és metaanalízis*

Nagy Viktor L. dr. ■ Herold Zoltán

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

**Bevezetés:** A trimetazidin olyan metabolikus hatású anyag, amelynek hatékonysága igazolást nyert a stabil koszorúér-szindróma kezelésében. Az ajánlás szerint a trimetazidin második vonalbeli kezelésként megfontolandó az angina gyakoriságának csökkentésére és a terhelési tolerancia javítására azokban a betegekben, akiknek a tünetei nem kontrollálhatók megfelelően béta-blokkolók, kalciumcsatorna-blokkolók és tartós nitrátok adása mellett.

**Célkitűzés:** Jelen vizsgálatunkban a különböző adagolású ( $3 \times 20$  mg,  $2 \times 35$  mg,  $1 \times 80$  mg) trimetazidinkészítmények hatékonyságát kívántuk tisztázni stabil angina pectorisban. Az elsődleges klinikai célváltozók a következők voltak: heti anginaszám, valamint a heti rövid hatástartamú sublingualis nitrátfogyasztás.

**Módszer:** Mindketten adatgyűjtést végeztünk a PubMed, a Cochrane Library és a Cochrane Central Register of Controlled Trials adatbázisokban az 1967-től 2019. szeptember 30-ig terjedő időszakra vonatkozóan. A statisztikai elemzést standard metaanalízis-módszerekkel hajtottuk végre.

**Eredmények:** Összesen 31 randomizált, kontrollált, illetve obszervációs tanulmány került bevonásra. 9856 beteg (átlagéletkor: 59,6 év, férfi: 61,6%) kezelését értékeltük. A trimetazidin a randomizált tanulmányokban a placebóval összehasonlítva csökkentette a heti anginaszámot (átlagos különbség:  $-1,84$ , 95% CI:  $-2,39$ ;  $-1,30$ ;  $p < 0,0001$ ) és a heti nitroglicerín-fogyasztást ( $-1,65$ , 95% CI:  $-2,17$ ;  $-1,14$ ;  $p < 0,0001$ ). A trimetazidin a kiinduláshoz képest a kombinációs és az obszervációs vizsgálatokban csökkentette a heti anginaszámot (átlagos különbség:  $-3,73$ , 95% CI:  $-4,53$ ;  $-2,92$ ;  $p < 0,0001$ ) és a heti nitroglicerín-fogyasztást ( $-3,23$ , 95% CI:  $-4,23$ ;  $-2,24$ ;  $p < 0,0001$ ). A három kezelési dózis között az anginaszám csökkenésében és a nitroglicerín-fogyasztásban nem lehetett különbséget kimutatni ( $p = 0,57$ , illetve  $p = 0,48$ ). További eredményeink: a két primer változó vizitről vizitre csökkent; nagyobb bevásárlási anginaszám a rövidebb időtartamú tanulmányokban és a kisebb adagú trimetazidint kapók között fordult elő gyakrabban, és ezek a betegek a többiekhez fiatalabbak voltak. A rövidebb időtartamú tanulmányokban a kezdeti nitroglicerín-igény, illetve a csökkenés nagyobb volt a hosszabb időtartamúakhoz képest.

**Következtetések:** A trimetazidin kedvező klinikai hatású stabil angina pectorisban, az alkalmazott adagtól függetlenül. Új megállapításunk az, hogy a súlyosabb állapotú, fiatalabb betegek kezelésének klinikai haszna a legnagyobb.

Orv Hetil. 2020; 161(16): 611–622.

**Kulcsszavak:** trimetazidin, krónikus koszorúér-szindróma, angina pectoris, metaanalízis

## Clinical effect of various trimetazidine formulations in chronic coronary syndrome

### *An updated systematic review and meta-analysis*

**Introduction:** Trimetazidine is a metabolic agent of proven efficacy in the management of chronic coronary syndromes. According to guidelines, trimetazidine should be considered as a second-line treatment to reduce angina frequency and improve exercise tolerance in subjects whose symptoms are not adequately controlled by beta-blockers, calcium channel blockers and/or long-acting nitrates.

**Aim:** This meta-analysis aimed to evaluate the efficacy of different doses ( $3 \times 20$  mg,  $2 \times 35$  mg,  $1 \times 80$  mg) of trimetazidine formulations in stable angina pectoris. Primary outcomes consisted of clinical parameters: numbers of weekly angina attacks and nitroglycerin usage.

**Method:** Articles were collected from PubMed, Cochrane Library and Cochrane Central Register of Controlled Trials databases for the period from 1967 to 30 September 2019. Statistical analysis was performed by standard meta-analysis methods.

**Results:** A total of 31 randomized controlled and observational trials, consisting of 9856 participants (mean age: 59.6 years, men: 61.6%) were included. Trimetazidine treatment, compared to placebo, reduced the number of weekly angina attacks (mean difference:  $-1.84$ , 95% CI:  $-2.39$  to  $-1.30$ ;  $p < 0.0001$ ) and reduced weekly nitroglycerin consumption ( $-1.65$ , 95% CI:  $-2.17$  to  $-1.14$ ;  $p < 0.0001$ ) in randomized trials. Trimetazidine treatment reduced the number of weekly angina attacks ( $-3.73$ , 95% CI:  $-4.53$  to  $-2.92$ ;  $p < 0.0001$ ) and nitroglycerin consumption ( $-3.23$ , 95% CI:  $-4.23$  to  $-2.24$ ;  $p < 0.0001$ ) in observational studies. No difference in angina reduction and nitroglycerin intake was observed between the three treatment doses ( $p = 0.57$  and  $p = 0.48$ , respectively). Further results: the two primary variables decreased from visit to visit, higher enrollment angina rates and lower doses of trimetazidine were observed in shorter studies. Patients in shorter trials were younger than subjects in the longer ones. In shorter studies, the initial needs for nitroglycerin consumption and the following reduction were greater than those with longer duration.

**Conclusions:** Regardless of dosage, trimetazidine has a favorable clinical effect in stable angina. New finding is that younger patients with more severe conditions show the most clinical benefit from treatment with trimetazidine.

**Keywords:** trimetazidine, chronic coronary syndrome, angina pectoris, metaanalysis

Nagy VL, Herold Z. [Clinical effect of various trimetazidine formulations in chronic coronary syndrome. An updated systematic review and meta-analysis]. *Orv Hetil.* 2020; 161(16): 611–622.

(Beérkezett: 2019. december 11.; elfogadva: 2020. február 12.)

## Rövidítések

acetyl-CoA = (acetyl coenzyme A) acetyl-koenzim-A; ATP = (adenosine triphosphate) adenosin-trifoszfát; CCS = (chronic coronary syndrome) krónikus koszorúér-szindróma; CI = (confidence interval) konfidenciaintervallum; EMA = (European Medicines Agency) Európai Gyógyszerügynökség; ESC = (European Society of Cardiology) Európai Kardiológusok Társasága; IR = (immediate release) azonnali felszívódású; MR = (modified release) módosított felszívódású

A szív- és érrendszeri betegségek elterjedésének visszaszorítása minden orvos közös célja. Annak érdekében, hogy e céllal kapcsolatosan az orvosok közös nyelvet is használjanak, a kórképek egyre pontosabb meghatározása szükséges. Az Európai Kardiológusok Társasága (ESC) ezért 2019-ben ajánlást adott ki a krónikus koszorúér-szindrómáról (CCS), amely konszenzus alapján új szemléletű meghatározást tartalmaz, és a bizonyítékok alapján felfrissítette a kezelést [1]. A koszorúér-betegség legfontosabb formája a CCS, amely az egyéni kockázattól függően sajnos túlzottan progresszív is lehet, de korai felismerése lehetővé teszi az atheroscleroticus folyamat erőteljes lelassítását. A kezelés három pillére az életmód-változtatás, a gyógyszeres kezelés és a revascularisatio [1].

A trimetazidin stabil angina pectorist csökkentő adjuváns hatását több metaanalízis igazolta [2–6]. A bizonyítékok alapján a koszorúér-betegséggel kapcsolatos ajánlások a trimetazidint az angina gyakoriságának csökkentésére és a terhelési tolerancia javítására második vonalbeli szerként javasolják [1], az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) jóváhagyása mellett [7]. Az idő folyamán a trimetazidin gyógyszer-technológiai formulázása és adagolása módosult, kezdetben naponta  $3 \times 20$  mg, majd  $2 \times 35$  mg, végül  $1 \times 80$  mg tartalmú, egymástól

eltérő farmakokinetikai profillal rendelkező készítmény jelent meg [8]. Ez azonban nemcsak az egyszerűbbé váló gyógyszeres kezelést jelenti, hanem a napi adag növekedését is, hiszen a modern kezelésnek tekintendő  $1 \times 80$  mg például a klasszikus  $20$  mg-os kiszerezési formából matematikailag nem  $3 \times 20$ , hanem  $4 \times 20$  mg-mal egyenértékű.

A CCS kezelésének értékelése a leggyakrabban az életminőség változásának szubjektív feldolgozásával történik, a „mérőszám” pedig a heti anginaszám és az elhasznált rövid hatástartamú sublingualis nitroglicerín-készítmény mennyisége. A vizsgálatok kezdetben placebo-kontroll mellett történtek, később azonban megelégedtek az aktív szer alkalmazása előtti-utáni események feldolgozásával. A különböző tanulmányok különböző módszertana, időtartama és a trimetazidin heterogén kiszerezési formái miatt felmerül az a kérdés, hogy egyáltalán össze lehet-e hasonlítani egymással a vizsgálatok eredményét, illetve az egyes készítmények hatását. Jelen vizsgálatunkban ezért az összehasonlíthatóság feltételeinek ellenőrzése után azt kívántuk tisztázni, hogy a trimetazidin gyógyszer-technikai evolúciója milyen mértékben befolyásolta stabil angina pectorisban a heti anginaszámot, valamint a rövid hatástartamú sublingualis nitrátfogyasztást, ez a változás módosult-e a kezelés során, és ezt a változást milyen szintű bizonyítékok támasztják alá.

## Módszer

### Adatgyűjtés

Mindketten elektronikus és kézi adatgyűjtést végeztünk a PubMed, a Cochrane Library és a Cochrane Central Register of Controlled Trials adatbázisokban az 1967-től

2019. szeptember 30-ig megjelent közleményekben. A keresőszavak a következők voltak: trimetazidin és angina. A keresőszavak alapján 257 dolgozatot azonosítottunk. Ezután kizártuk az összefoglaló jellegű munkákat (77), a metaanalíziseket (8) és a kommentárokat (3). A megmaradt 169 eredeti közleményt átnézve kizártuk a második közléseket (6) és azokat, amelyek nem tartalmaztak megfelelő összefoglalót, vagy nem voltak elérhetőek (47). A megmaradt 116 tanulmány között 85 nem a vizsgálandó témának megfelelő munka volt, ezek kizárása után 31 közlemény [9–39] maradt meg, amelyeket bevontunk a metaanalízisbe.

### *Beválasztott tanulmányok és klinikai kimenetel*

Minden tanulmány a trimetazidin hatását dolgozta fel stabil angina pectorisban. A kezelés hatékonyságát a heti anginaszámmal és a hetente elfogyasztott sublingualis nitroglicerinnel számával (mint célváltozók) jellemezték, amelyek pontos meghatározását minden esetben megadták. A beválasztott tanulmányok között ezért szerepeltek végül placebóval/aktív szerrel kontrolláltak, kettős vak/egyszeresen vak, párhuzamos csoportos, keresztezett párhuzamos csoportos, randomizált és nem randomizált prospektív önkontrollos felépítésűek.

A vizsgálatokat három elvi csoportba lehetett besorolni:

- A korai monoterápiás tanulmányokban a betegek
  - vagy trimetazidint, vagy placebót kaptak,
  - vagy trimetazidint, vagy egyéb antianginás szert kaptak.
- A későbbi kombinációs tanulmányokban az aktuális ajánlásoknak megfelelő antianginás kezelést egészítették ki
  - vagy trimetazidinnel, vagy placebóval,
  - vagy trimetazidinnel, vagy egyéb antianginás szerrel.
- Végül pedig a követéses vizsgálatokban az antianginás kezelés mellé kaptak a betegek trimetazidint.

A vizsgálatok heterogenitásának osztályozását statisztikai és klinikai módszerekkel is elvégeztük. Statisztikai heterogenitás előfordulása esetén a kiugró hatást mutató közlemény(ek) klinikai fontosságát minden esetben ellenőriztük, az eltérések lehetséges okait minden esetben külön-külön tisztáztuk.

### *Az adatok elemzése*

A kezeléseket hatásosságának vizsgálatára ugyanazon egységekkel számoltunk, mint amelyeket az egyes vizsgálatokban használtak, azaz a heti anginaszámával, illetve az alkalmazott nitroglicerinnel számával. Az elemzésre alkalmas közlemények kiválasztását követően a következők kerültek feljegyzésre:

- a közlemény forrása, beleértve a publikáció nyelvét és kiadásának évét is;
- a vizsgálat elrendezése;

- a vizsgálatba bevont személyek száma, átlagéletkora és a nemek aránya;
- az alkalmazott trimetazidinkészítmény dózisa és a kezelés ideje;
- a kezelt csoportok mintaelemszáma;
- a heti anginaszámmal, illetve a hetente elfogyasztott sublingualis nitroglicerinnel számának átlaga és szórása. A vizsgálatok elrendezéséről függően megadtuk:
  - a vizsgálat kezdetekor és lezárásakor rögzített paraméterértékeket;
  - a két időpont közötti átlagos csökkenést;
  - a vizsgálat végén a kezelési csoportok közötti átlagos eltéréseket és szórásaikat;
  - az elemzések során kapott további statisztikai mutatókat, mint például a p-értékeket és a konfidenciaintervallumokat. Az esetlegesen hiányzó adatokat ezekből határoztuk meg, a Cochrane handbook for systematic reviews of interventions című kézikönyvben leírt módszerekkel [40].

Statisztikai elemzéseinket az R for Windows version 3.6.1 (R Foundation for Statistical Computing, Bécs, Ausztria) környezetben, a 'meta' [41] csomag segítségével végeztük. Az adatok értékeléséhez random hatásos kevert és regressziós modelleket alkalmaztunk. A kevert modellekben a vizsgálatok közötti varianciákat – a közlemények alacsonyabb száma miatt – az alapértelmezett DerSimonian–Laird-becslés helyett 'maximum likelihood' (legnagyobb valószínűség) módszerrel számítottuk [42]. A különböző vizsgálati beállítások ellenőrzése metaregressziós, illetve frekvencia és bayesius hálózati metaanalízis-módszerekkel ('netmeta' és 'gemtc' R csomagok) is megtörtént.

### **Eredmények**

Adatbázisunk összesen 31 közleményt tartalmazott [9–39], ebből 2 tanulmány feldolgozása két részletben történt [29, 38]: egy orosz vizsgálat betegadatait teljesen logikusan ismét feldolgozták, és elkülönítették benne a korábban trimetazidint már szedő vagy nem szedő betegeket, ami az első közleményből kimaradt [29, 30]. Az 1. táblázatban értelemszerűen mindkét vizsgálatot feltüntetjük, de csak a módosított tanulmány [30] eredményeivel számoltunk. Egy lengyel kutatás során először részletesen ismertették a diabeteses betegek eredményeit [37]; a teljes tanulmány később jelent meg [38], ezt azonban az eltérő eredmények miatt külön kezeltük.

Az adatokat az 1. táblázat tartalmazza. Az összehasonlított 31 közlemény 3 különböző vizsgálati típust foglalt magában. Az eredmények összehasonlíthatóságának feltételeit ellenőriztük. A monoterápiás, a kombinációs és az obszervációs vizsgálatokban a célváltozók között semmilyen szisztematikus torzítást okozó tényező nem merült fel. A metaregressziós és hálózati metaanalízis-módszerekkel történt előellenőrzés alapján a három

1. táblázat | A tanulmányok átfogó bemutatása

Tanulmány	Felépítés	Dózis	Időtartam	Betegszám (férfi)	Életkor
Monoterápia					
Bermúdez, 1995 [9]	DB, PG, PC	3 × 20 mg	90 nap	13 (13)	57,2
Brodin, 1968 [10]	DB, X, PC	3 × 20 mg	42 nap	15 (8)	66,2
Gallet, 1986 [11]	DB, PG, PC	3 × 20 mg	30 nap	32 (32)	59,5
Lu, 1998 [12]	DB, X, PC	3 × 20 mg	15 nap	15 (13)	62
Mehrotra, 1967 [13]	DB, X, PC	3 × 20 mg	42 nap	28 (17)	50–75
Passeron, 1986 [14]	DB, PG, PC	3 × 20 mg	14 nap	54 (54)	55
Prasad, 1989 [15]	DB, PG, PC	3 × 20 mg	28 nap	40 (40)	50
Kombinációs kezelés					
Aksöyek, 1996 [16]	DB, PG, PC	3 × 20 mg	15 nap	21 (19)	52,5
Bermúdez, 1995 [9]	DB, PG, PC	3 × 20 mg	90 nap	32 (30)	53,6
Brochier, 1986 [17]	DB, PG, PC	3 × 20 mg	15 nap	28 (28)	62
Chazov, 2005 [18]	DB, PG, PC	3 × 20 mg	84 nap	177 (177)	55,4
Manchanda, 1997 [19]	DB, PG, PC	3 × 20 mg	28 nap	62 (62)	56
Manchanda, 2003 [20]	DB, PG, PC	3 × 20 mg	28 nap	50 (50)	55,4
Marazzi, 2009 [21]	DB, PG, PC	3 × 20 mg	180 nap	47 (40)	78
Ribeiro, 2007 [22]	DB, X, PC	3 × 20 mg	42 nap	10 (6)	62
Shlyakhto, 2002 [23]	SB, PG, PC	3 × 20 mg	28 nap	40 (40)	58,4
Schutz, 1984 [24]	DB, PG, PC	3 × 20 mg	15 nap	15 (15)	na
Sellier, 2003 [25]	DB, PG, PC	2 × 35 mg	180 nap	223 (203)	58,5
Szwed, 2001 [26]	DB, PG, PC	3 × 20 mg	84 nap	347 (279)	54,4
Követéses, önkontrollos vizsgálatok					
Detry, 1994 [27]	DB, PG, AC	3 × 20 mg	90 nap	71 (71)	57,5
Glezer, 2017 [28]	OL, PS	2 × 35 mg	180 nap	896 (415)	64
Glezer, 2018 [29]	OL, PS, N, CS	1 × 80 mg	90 nap	3066 (1470)	62,8
Glezer, 2019 [30]	OL, PS, N	1 × 80 mg	90 nap	1841 (897)	62,8
	OL, PS, CS	1 × 80 mg	90 nap	1218 (540)	62,9
Gupta, 2005 [31]	OL, PS, CS	2 × 35 mg	90 nap	279 (201)	60,2
Koylan, 2004 [32]	DB, PG, AC	3 × 20 mg	28 nap	116 (116)	55
Makolkin, 2004 [33]	OL, PS	2 × 35 mg	56 nap	906 (554)	58,7
Meiszterics, 2017 [34]	OL, PS	2 × 35 mg	180 nap	737 (358)	69,4
Michaelides, 1997 [35]	DB, PG, PC	3 × 20 mg	60 nap	27 (27)	56
Orlova, 2004 [36]	OL, PS	3 × 20 mg	90 nap	53 (53)	60,2
Szwed, 1999 [37]	OL, PS, DM	3 × 20 mg	28 nap	49 (40)	58
Szwed, 2000 [38]	OL, PS	3 × 20 mg	28 nap	700 (615)	54
Tomcsányi, 2018 [39]	OL, PS, N, CS	1 × 80 mg	90 nap	1701 (na)	68

AC = aktív szerrel kontrollált; CS = trimetazidint cserélték; DB = kettős vak; DM = diabetes mellitus; N = trimetazidint nem szedett; na = nincs adat; OL = nyitott jelölésű; PC = placebóval kontrollált; PG = párhuzamos csoport; PS = prospektív tanulmány; SB = egyszeresen vak; X = keresztetett

vizsgálati típus nem különbözött egymástól, azok összehasonlíthatók voltak. Összesen 9856 beteg (átlagéletkor: 59,6 év, férfi: 61,6%) kezelését értékeltük. Az egyes vizsgálatokban a betegszám 10 és 1841 között (az orosz tanulmány 3066 betegét két részre osztva elemeztük) változott (medián: 53 beteg). A kezelés időtartama 14 és 180 nap között változott, a medián 49 nap volt.

A tanulmányokban a betegeket eltérő formulázású trimetazidinnel (IR: 3 × 20 mg, 24 vizsgálat; MR: 2 × 35 mg, 5 vizsgálat; prolong: 1 × 80 mg, 3 vizsgálat) kezelték. A monoterápiás és egy kivétellel (2 × 35 mg) a kombinációs tanulmányokban a 3 × 20 mg-os, a követéses vizsgálatokban pedig mindhárom kiszerezésű trimetazidint kapták a betegek.

A betegek korábban általában nem szedtek trimetazidint, egy tanulmányban azonban  $3 \times 20$  mg-ról cserélték a gyógyszert  $2 \times 35$  mg-ra [31], kettőbe pedig bekerülhettek korábban trimetazidint már szedők és nem szedők egyaránt [29, 39] – ez a vizsgálatban szereplő adatok homogenitását egyértelműen rontotta, de ahogyan korábban említettük, az egyik kutatás korrekciója ebből a szempontból megtörtént [29, 30].

A placeboval kontrollált vizsgálatok esetén eredményeinket, amennyiben erre lehetőségünk volt, a Cochrane-kutatással [3] vetettük össze. Az angina gyakoriságát és a sublingualis nitroglicerín-használatot (19 tanulmány, 1249 beteg bevonása) többféle összefüggésben elemeztük.

### Heti anginaszám

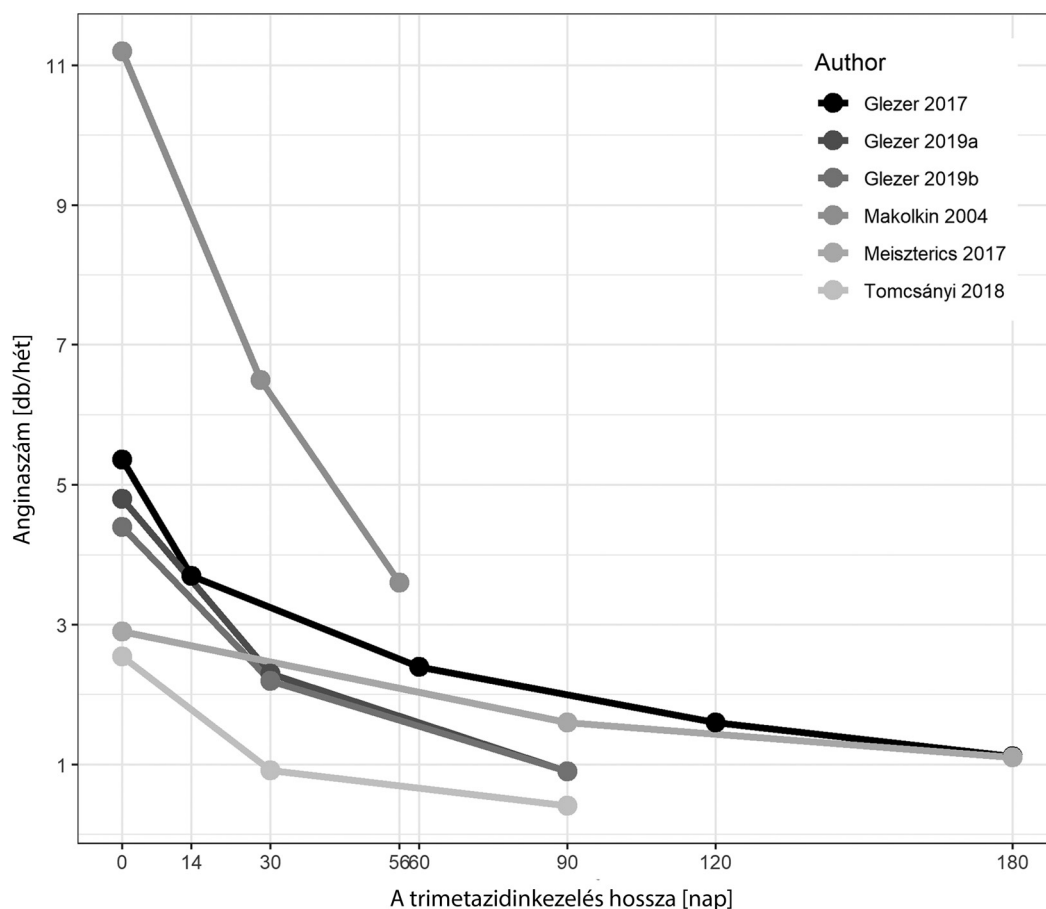
#### Trimetazidin *versus* placebo

A monoterápiás vizsgálatok során az egyik célváltozó a kezelést követően a heti anginaszám volt. Eredményünk a Cochrane-kutatással [3] ekvivalens. A trimetazidinnel történő monoterápiát követően, a placeboval szemben, a betegek átlagosan 1,28-dal (95% CI: 2,07–0,49;  $p =$

0,0015) kevesebb anginát tapasztalnak hetente (\*1A). A kiindulási értékekhez képest a trimetazidin-monoterápia hatására a betegek átlagosan heti 1,93 anginával kevesebbet (95% CI: 2,75–1,12) észleltek ( $p < 0,0001$ ) (\*2A).

A kombinációs vizsgálatokban (stabil angina pectorisban kapott standard terápiához adott trimetazidin *versus* placebo) a heti anginaszám változása – kiegészítve az újabban megjelent vizsgálatokkal – a Cochrane-kutatással ekvivalens [3]. A trimetazidinnel végzett kombinált kezelést követően, a placeboval szemben, a betegek átlagosan 2,05-dal (95% CI: 2,69–1,44;  $p < 0,0001$ ) kevesebb anginát tapasztaltak hetente (\*1B). A kiindulási értékekhez képest a trimetazidinnel kezelt betegek átlagosan heti 2,08 anginával kevesebbet (95% CI: 2,85–1,30;  $p < 0,0001$ ) éltek át (\*2/B).

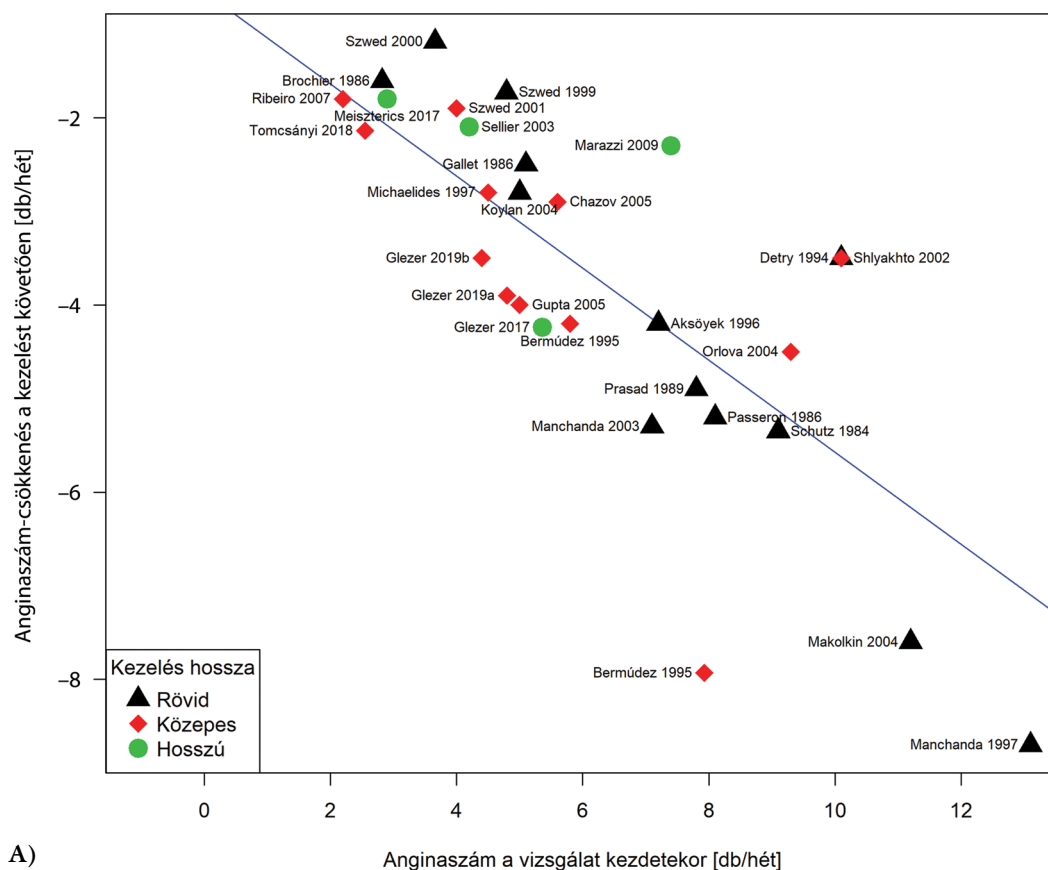
A kétféle kezelési módszerrel elért heti anginaszám-változásban nincs szignifikáns eltérés ( $p = 0,1240$ ). Nem igazoltunk szignifikáns eltérést akkor sem, ha a trimetazidincsoportokban a kiinduláshoz képest elért heti anginaszám-csökkenést értékeltük:  $-1,93$  (monoterápia-csoport),  $-2,08$  (kombinációs kezelések) ( $p = 0,8209$ ) (\*2).



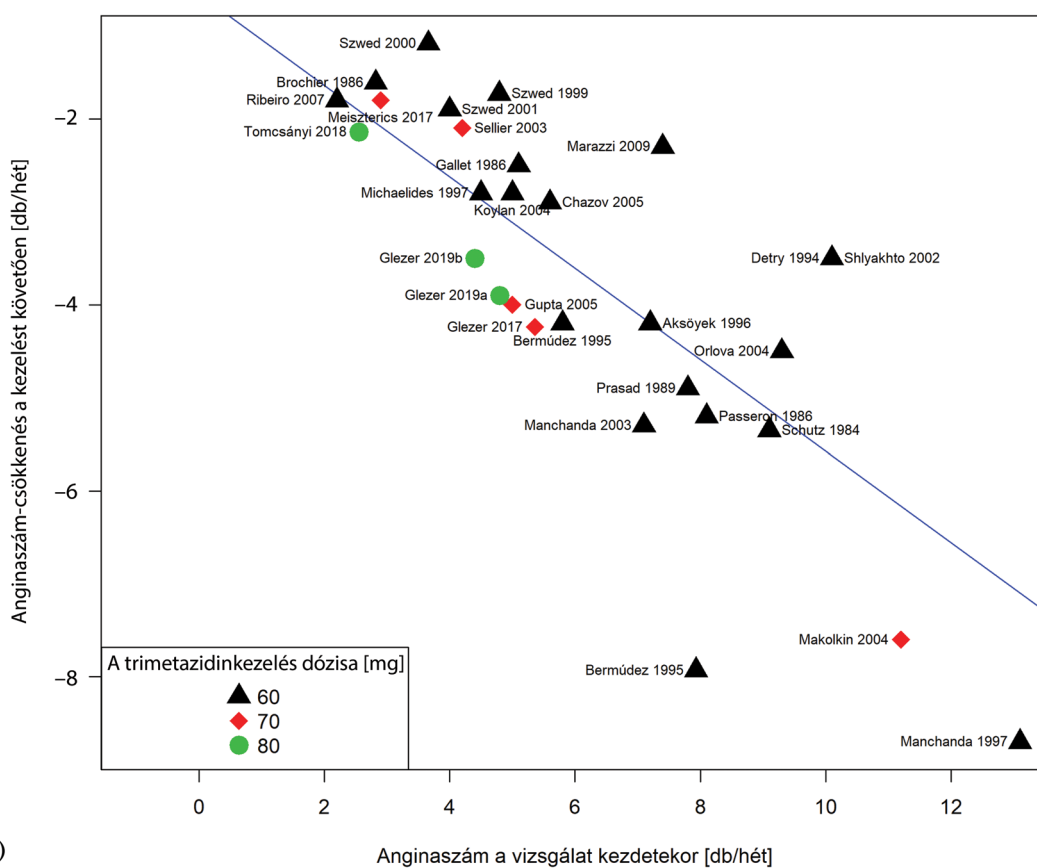
1. ábra

A heti anginaszám alakulása a trimetazidinkezelés hosszának függvényében (Glezer 2019a: trimetazidint korábban nem kapott betegek, Glezer 2019b:  $3 \times 20$  mg vagy  $2 \times 35$  mg trimetazidinnel korábban kezelt betegek, akiknek a kezelését 80 mg-ra cserélték)





A)



B)

2. ábra

Különböző időtartamú kezelésekben (A) és különböző trimetazidinadagok mellett (B) észlelt heti anginaszám-csökkenés a beválasztáskor észlelt anginaszám függvényében

## Követéses vizsgálatok

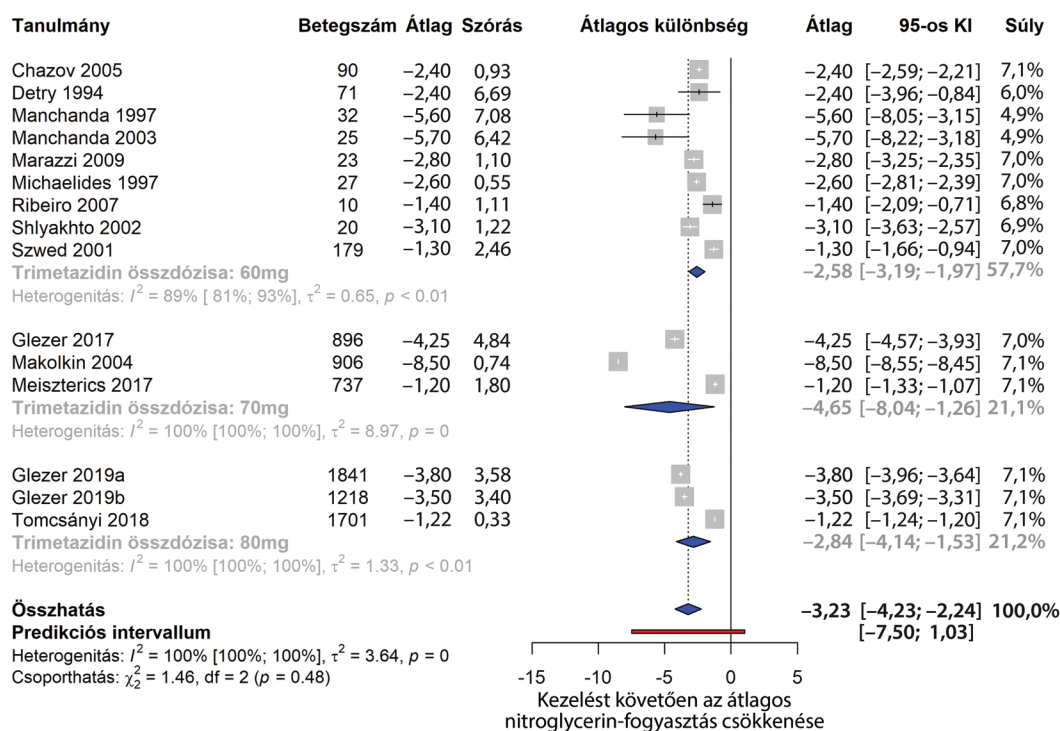
12 tanulmányból 8594 beteg adatát elemeztük. Az ön-kontrollos követéses vizsgálatokban a trimetazidinkezelés során az első és az utolsó vizit közötti heti anginaszám-csökkenés 4,06 (95% CI: 2,81–5,32;  $p < 0,0001$ ) lett (\*3).

Elvégeztük a különféle dózisok hatásának vizsgálatát. Mivel a trimetazidint a stabil angina pectoris kiegészítő kezelésére engedélyezték [1], csak a kombinációs és az ön-kontrollos követéses vizsgálatok elemzését végeztük el, hiszen a monoterápia a jelen klinikai gyakorlatban nem alkalmazható. Csak azokat a vizsgálatokat értékeltük, amelyeknek minden szükséges adata rendelkezésre állt (\*4). A három kezelési dózis ( $3 \times 20$  mg,  $2 \times 35$  mg,  $1 \times 80$  mg) között az anginaszám csökkenését illetően nem lehetett különbséget kimutatni (95% CI: -4,53; -2,91,  $p = 0,5700$ ).

A vizsgálatokat a kezelési idő hossza alapján három csoportba osztottuk: rövid (maximum 1 hónap), közepes (1–3 hónap) és hosszú (3–6 hónap) időtartamúakra. Szintén csak azokat a vizsgálatokat értékeltük, amelyeknek minden szükséges adata rendelkezésre állt. A különböző kezelési idők során észlelt anginaszámban marginális különbséget lehet kimutatni ( $p = 0,0771$ ). Úgy tűnik, hogy a rövid kezelések során nagyobb mértékű anginaszám-csökkenés érhető el, sorrendben: -4,84; -3,29; -2,77 (\*5).

Ezek után, amennyiben erre lehetőség nyílt, megvizsgáltuk a tanulmányokon belül a vizitről vizitre alakuló heti anginaszámot. A tanulmányok kezelési ideje alatt a heti anginaszám minden esetben fokozatosan csökkent. Az eredményeket az 1. ábra tartalmazza. A legnagyobb csökkenést egy 2004-ben végzett vizsgálat mutatta, de ebben a tanulmányban volt a legnagyobb a kiindulási heti anginaszám: 11,2 [33]. Ezért megvizsgáltuk azt is, hogy a különböző időtartamú kezelések és az alkalmazott dózisok során mekkora volt a kezdeti anginaszám. Kiderült, hogy a rövid időtartamú vizsgálatokba főleg olyan betegeket válogattak be, akiknek a hetente előforduló anginaszámuk nagy volt, míg a közepes és a hosszú kezelésekben a betegeknek inkább kevesebb volt az anginájuk ( $p < 0,0001$ , a modell magyarázóereje [ $R^2$ ]: 67,15%). Ehhez hasonlóan a kisebb adagú trimetazidint kapók kiindulási anginaszáma inkább nagyobb volt, a többi kezelési csoporthoz képest ( $p < 0,0001$ , a modell magyarázóereje [ $R^2$ ]: 67,15%). Mindkét esetben nagyobb anginaszám-csökkenés volt látható a nagyobb bevélasztási anginaszám függvényében. Az eredményeket a 2/A és a 2/B ábra tartalmazza.

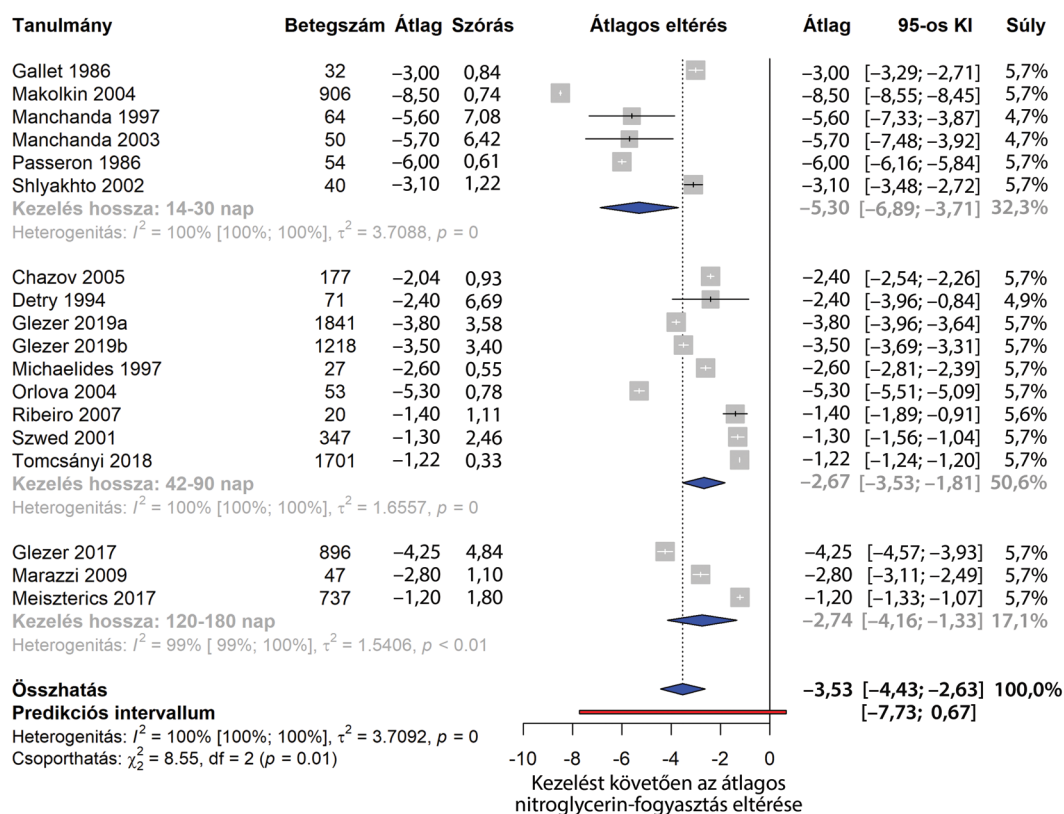
Megvizsgáltuk a tanulmányokba bevélasztott betegek életkorának befolyásoló szerepét is. A rövid tanulmányokban a résztvevők szignifikáns mértékben fiatalabbak voltak, mint a közepes és hosszú távúakban ( $p = 0,0171$ , a modell magyarázóereje [ $R^2$ ]: 21,68%). Az is kiderült, hogy a kisebb adag ( $3 \times 20$  mg) trimetazidint fiatalabb



3. ábra

A kombinációs és az ön-kontrollos követéses vizsgálatokban az alkalmazott trimetazidinadagok hatása a heti sublingualis nitroglycerin-fogyasztásra (Glezer 2019a: trimetazidint korábban nem kapott betegek, Glezer 2019b:  $3 \times 20$  mg vagy  $2 \times 35$  mg trimetazidinnel korábban kezelt betegek, akiknek a kezelését 80 mg-ra cserélték)

CI = konfidenciaintervallum



4. ábra

A rövid (A), közepes (B) és hosszú (C) időtartamú vizsgálatok során észlelt heti sublingualis nitroglicerín-felhasználás csökkenése (Glezer 2019a: trimetazidint korábban nem kapott betegek, Glezer 2019b: 3 × 20 mg vagy 2 × 35 mg trimetazidinnel korábban kezelt betegek, akiknek a kezelését 80 mg-ra cserélték)

CI = konfidenciaintervallum

betegek kapták, míg az idősebbek a 2 × 35 mg-os és az 1 × 80 mg-os kezeléseket ( $p = 0,0171$ , a modell magyarázóereje [ $R^2$ ]: 21,68%) (\*6 és \*7).

### Heti sublingualis nitroglicerín-fogyasztás

Összességében megállapítható, hogy a nitroglicerín használata teljes mértékben követi az előző fejezetben bemutatott anginaszám-változásokat.

### Trimetazidin versus placebo

A monoterápiás és a kombinációs tanulmányok során – az újabban megjelent vizsgálatokkal kiegészítve – a másik célváltozó a kezelést követően módosuló heti sublingualis nitroglicerín-adag használata volt. Eredményünk ebben az esetben is a Cochrane-kutatással [3] ekvivalens. A trimetazidinnel történő monoterápiát követően, placebóval szemben, a betegek átlagosan 1,44-dal (95% CI: 2,61–0,27;  $p = 0,0156$ ), a kombinált kezelés után pedig a placebóval szemben 1,70-dal (95% CI: 2,27–1,13;  $p < 0,0001$ ) kisebb nitroglicerín-adagot (1 tabletta vagy 1 puff) fogyasztottak hetente. A két vizsgálati típus között nincs szignifikáns eltérés ( $p = 0,6974$ ) (\*8).

### Követéses vizsgálatok

Az első és az utolsó vizit közötti nitroglicerín-fogyasztás a trimetazidinkezelés mellett 4,17 adaggal csökkent (95% CI: 2,58–5,75;  $p < 0,0001$ ) (\*9).

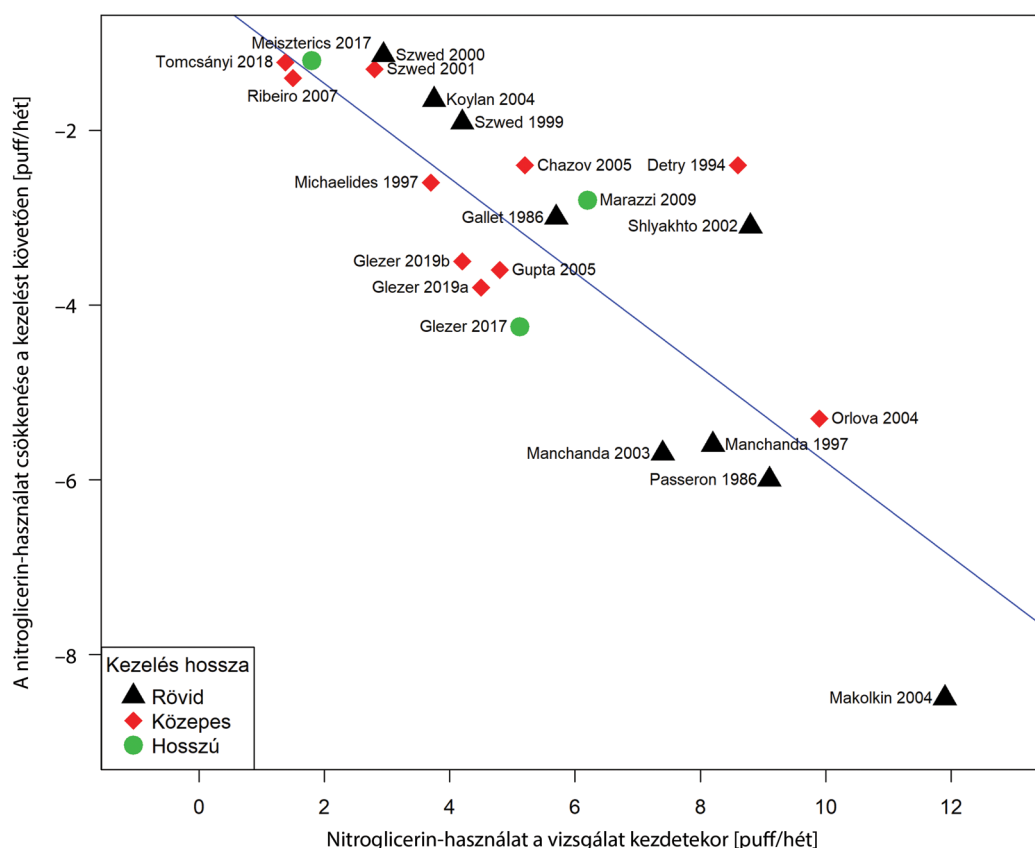
Amikor összehasonlítottuk a kombinációs és a követéses vizsgálatokban alkalmazott eltérő dózisok hatását, a három kezelési adag között a nitroglicerín-fogyasztást illetően nem tudtunk különbséget kimutatni ( $p = 0,4808$ ). Az eredményt a 3. ábra mutatja.

A vizsgálatokat az időtartamuk alapján három csoportba soroltuk: rövid (maximum 1 hónap), közepes (1–3 hónap) és hosszú (3–6 hónap). A rövid kezelési idejű vizsgálatokban a kezelési időszak végére nagyobb mértékű célváltozó-csökkenést észleltünk, mint a közepes ( $p = 0,0015$ ) és a hosszú ( $p = 0,0200$ ) időtartamú vizsgálatok során (4. ábra).

A rövid időtartamú tanulmányokba beválasztott betegek kezdeti nitroglicerín-igénye ugyanakkor nagyobb volt, mint a közepes és a hosszú időtartamú vizsgálatokban ( $p < 0,0001$ , a modell magyarázóereje [ $R^2$ ]: 73,48%). A részleteket az 5. ábra tartalmazza.

Az anginaszámoknál megfigyeltékhez képest – miszerint összefüggés igazolható a betegek életkora és az átlagos anginaszám-csökkenés között – a felhasznált nitroglicerín-mennyiségek esetében nem voltak igazolhatók





5. ábra

Különböző időtartamú kezelésekben észlelt heti sublingualis nitroglicerín-felhasználás csökkenése a bevélasztáskor észlelt nitroglicerín-fogyasztás függvényében

összefüggések sem a vizsgálat hosszának ( $p = 0,1676$ ), sem pedig a trimetazidin dózísának ( $p = 0,1676$ ) függvényében.

## Megbeszélés

### *Krónikus koszorúér-szindróma és angina pectoris*

Az új európai ajánlás stabil koszorúér-betegség helyett a CCS elnevezést használja, mert így pontosabban értelmezhető a koszorúér-betegség akut és krónikus formája. A szindróma diagnosztikájában központi szerepet tölt be az angina pectoris stabil formájának felismerése, amely megköveteli az anamnézis körültekintő tisztázását. Az angina pectoris a szívizom ischaemiájának diagnosztikus értékű klinikai megnyilvánulási formája, oka az oxigénigény és -kínálat közötti egyensúly rövid ideig tartó meg bomlása, patológiai háttere pedig a leggyakrabban a koszorúerek atherosclerosis. A típusos angina pectoris érdemben három tulajdonsággal jellemezhető: retrosternalis, nyakba, állkapocsba, vállba, karba sugárzó fájdalomérzés, amely hozzávetőleg azonos mennyiségű fizikai aktivitás következménye, a fájdalom pihenésre megszűnik, és ezt felgyorsítja (5 percen belüli enyhülés vagy megszűnés) a nitroglicerín sublingualis alkalmazása [1]. Súlyossága a Kanadai Cardiovascularis Társaság be-

osztása alapján négy fokozatban adható meg – I.: a megszokottnál nagyobb terhelés provokálja, II.: a megszkott fizikai terhelés provokálhatja, III.: a megszokottnál kisebb terhelés provokálja, IV.: nyugalomban is panaszos a beteg [43].

A rendelkezésre álló legfrissebb adatok szerint a cardiovascularis megbetegedések több mint 4 millió halálesetet okoznak Európában évente, ami az összhálozás 45%-a (a nőké 49%, a férfiaké 40%). Ezen belül a leggyakoribb a koszorúér-betegség, amely 1,77 millió halálesetet jelent [44]. Az egyesült államokbeli adatok szerint a koszorúér-betegség prevalenciája a fehér bőrű felnőtt nőkben 6,3%, a férfiakban 7,7% ( $\geq 20$  éves kor). E betegek hozzávetőleg fele pedig átesett legalább egy szív-izominfarktuson [45].

### *A trimetazidin*

Normális esetben a szív energiaszükségletének 60–80%-át szabad zsírsavak (elsősorban az éhezési periódusokban), 20–30%-át glükóz (elsősorban étkezések után) és 1–10%-át fehérjék, laktát, ketontestek égetéséből fedezi. Az éhomi időszakban a perifériás zsírszövetben meginduló lipidbontás következtében megnő a vér szabadzsírsav-szintje, és a következményes zsírsav-oxidáció viszsaszorítja a glükózoxidációt; étkezés után ez a folyamat

fordított irányú. Az univerzális energiaképződés gyakorlatilag ATP-képződést jelent. A Szent-Györgyi–Krebs-ciklus nettó hozadéka 12 molekula ATP minden egyes acetyl-CoA-molekulából, az anaerob oxidáció pedig csak 2 molekula ATP-t termel. Ischaemia esetén az energia-termelés az aerob oxidáció felől anaerob irányba tolódik, de ez nemcsak túl kevés energiát szolgáltat, hanem a folyamat bomlástermékei intracelluláris laktacidózishoz vezetnek. Az acetyl-CoA nem tud tovább oxidálódni, felszaporodik, és blokkolja a piruvát-dehidrogenázt, vagyis a glikolízist. Az energiatermelés tehát eltolódik a hypoxiás körülmények között meglehetősen kedvezőtlen béta-oxidáció felé. Később azután fokozódik a szabadgyök-termelés, az intracelluláris irányú kalcium- és nátriumbeáramlás, ami végül intracelluláris ödémát, a sarcoplasmamembrán pusztulását, végül sejthalált okoz [46].

A trimetazidin – 1-(2,3,4-trimetoxibenzil)piperazindihidroklorid – új antianginás gyógyszerosztály, a mitokondriális hosszú szénláncú 3-ketoacil-koenzim-A-tioláz szelektív gátlójának első tagja. Hemodinamikailag semleges, antiischaemiás hatása tehát nem a szívizomzat oxigénkínálata és -igény arányának megváltoztatására vezethető vissza, hanem gátolja a zsírsavak oxidációját, így a myocardium anyagcseréjét eltolja a glükózoxidáció felé. Ezért a hypoxiás sejtekben jobb hatásfokkal képződik az ATP, miközben csökken a laktáttermelés. Csökkenti a nátriumion-beáramlást és az intracelluláris kalciumfelszaporodást is, továbbá ellensúlyozza a szabad gyökök károsító hatását. Ezek a hatások kulcsfontosságúak a hypoxiás myocardium túlélésének szempontjából [47].

### *A trimetazidin hatása stabil angina pectorisban*

Kutatásunk egyértelműen igazolta a korábban már megismert eredményeket: a trimetazidinkezelés csökkenti CCS-ben a heti anginaszámot és a sublingualis nitroglicerinfogyasztást – de nem is ez volt a célunk. Az orvosi kezelésektől elvárható a növekvő hatékonyság, a kevesebb mellékhatás, a kisebb tablettaszám, a növekvő terápiahűség. Ez az okfejtés érhető tetten a trimetazidin gyógyszer-technológiai evolúciójában is, a 3 × 20 mg IR – 2 × 35 mg MR – 1 × 80 mg prolong formulázásában. Lehet-e ezek után azt állítani, hogy a korszerűbb egyben jobb is?

A kérdés megválaszolását számos tanulmány segíti. Ezeket a tanulmányokat, bár nagyon hasonló módon tervezték, mégis több nagyon fontos pontban különböznek egymástól. A heti anginaszám és sublingualis nitroglicerinfogyasztás gyakran, de nem minden esetben került közlésre. Előfordult, hogy nem választották szét a tanulmány elemzésében a korábban trimetazidint már szedő és a kezelést még nem használó betegeket. A CCS angina-beosztás-változását a különféle adatközlési hiányosságok (az abszolút számok és a százalékos arányok rendszeres, kevert használata, az előbbieket teljes hiánya) miatt nem lehetett bevonni az elemzésbe. A terhelés so-

rán fellépő, 1 mm-es ST-depresszió, valamint az angina pectoris fellépéséig eltelt idő vizsgálata csak kevés, korai tanulmányban szerepelt, de ezekben több esetben nem adták meg a heti anginaszámot. Bár kiterjedt irodalmi kutatást végeztünk, a korai megjelent közlemények egy része nem érhető el elektronikusán, s bár beszerzésük érdekében szerteágazó levelezést folytattunk, csak néhányuk érkezett meg. Az összefoglalókból, metaanalízisekből átvett adatok gyakran hiányosak voltak, így az összefüggéseket elemezve számítógépes programunk több esetben visszautasította a számítások elvégzését – emiatt több táblázatunkban eltérő vizsgálati szám szerepel. A legfontosabb probléma természetesen az, hogy nagy betegszámú, randomizált kontrollált, kemény végpontú, trimetazidinnal végzett tanulmány nem ismert.

A korai vizsgálatok placebóval kontrolláltak voltak; a monoterápia-besorolás manapság nyilvánvalóan nem végezhető el, hiszen stabil angina pectorisban erre az ajánlás nem ad lehetőséget [1]. Ezekbe a vizsgálatokba amúgy a későbbiekhez képest fiatalabb és nagyobb kezdeti anginaszámmal, nitroglicerinfogyasztással rendelkező betegek kerültek beválasztásra. Ennek magyarázata nagyon egyszerű: ebben az időben még nem volt mindennapos a percutan coronariaintervenció. Manapság az elektív szívkatéteres kezelések legfőbb célcsoportja éppen a fiatalabb, sokat anginázó betegcsoport. A korai vizsgálatok időtartama sokkal rövidebb volt, mint a napjainkban végzették (például 14 versus 180 nap). Az 1. ábrában bemutatott önkontrollos vizsgálatokban jól követhető, hogy a kiinduláshoz képest az anginaszám a vizsgálat zárásáig fokozatosan csökken, és minél nagyobb a kiindulási anginaszám, annál nagyobb a csökkenés. Tehát egy, a múlt század 80–90-es éveiben végzett kezelés során több esetben – bár az anginaszám-csökkenés meghaladta a nagy esetszámú, 2010-es években végzettét – a befejezéskor észlelt angina pectoris gyakorisága még mindig nagyobb volt, mint a későbbi vizsgálatokban a beválasztáskor észlelté. Ebből az eredményből nagyon fontos következtetést vonhatunk le: a kisserelési formától függetlenül a legnagyobb anginaszám-csökkenés tartós kezeléssel, a fiatalabb és a súlyosabb állapotú betegekben érhető el. Bár terápiahűség-elemzésre adathiány miatt nem volt lehetőségünk, logikusnak tűnik, hogy a betegek azért ragaszkodnak a trimetazidin (bármely formájának) beviteléhez, mert gyógyszerkihagyás esetén megtapasztalják az angina jelentkezését.

### **Következtetés**

Olyan metaanalízist végeztünk, amely 52 év trimetazidinnal végzett vizsgálatainak eredményeit tekinti át. Elemzésünk legfőbb korlátja az, hogy a bevont vizsgálatok tervezése és a mindenkori időpontban az ajánlások által előírt és alkalmazott kezelés eltér egymástól. Metaanalízisünket csak azért végezhetjük el, mert előzetesen matematikai-statisztikai módszerekkel felmértük az eltérő kezelési típusok közötti esetleges különbségek/torzí-

tások hatását, és ezekkel a metaregressziós, illetve hálózati metaanalízis-módszerekkel nem lehetett a háromféle terápiás módszer között szignifikáns különbséget tenni. Bár az egyes vizsgált modellekben a trimetazidinnel történő kezelések a különböző vizsgálatokban néha jelentős statisztikai heterogenitást mutattak, klinikusi szemmel nézve az összes vizsgálat a trimetazidin hatásosságát bizonyította, ami átlagosan 2–4 angina/hét csökkenést okozott a betegeknek.

Etikailag manapság már nem kivitelezhető a monoterápiás kezelési forma, bár a hosszú távú klinikai ismereteket nyilvánvalóan ez segítené a legpontosabban. A későbbi kombinációs és önkontrollos követéses vizsgálatok minősége bár kisebb, de a megvizsgált bizonyítékok szerint megállja a helyét az EMA ajánlása: a trimetazidin javasolt felnőtt betegeknek a stabil angina pectoris kiegészítő tüneti kezelésére, amennyiben a páciens az első vonalbeli antianginás kezelések (életmód, gyógyszer, revascularisatio) mellett nem kellően kontrollált, vagy nem tolerálja azokat [7, 8].

Kutatásunk eredményei összhangban állnak a mindennapi körülmények között végzett vizsgálatoknak és azok metaanalíziseinek korábban közzétett adataival: a trimetazidin kedvező klinikai hatású stabil angina pectorisban. Új megállapításunk az, hogy a rendelkezésre álló tanulmányok alapján a trimetazidinkezelés a kiegészítő formától és a dózistól ( $3 \times 20$  mg IR –  $2 \times 35$  mg MR –  $1 \times 80$  mg prolong) függetlenül statisztikailag azonos mértékben csökkenti CCS-ben a heti anginaszámot és sublingualis nitroglicerín-fogyasztást, továbbá a súlyosabb állapotú, fiatalabb beteg kezelésének klinikai haszna a legnagyobb.

**Megjegyzés:** A szerzők az érdeklődőknek a megjelölt ábrákat (\*) készséggel rendelkezésre bocsátják.

**Anyagi támogatás:** A dolgozat megjelenését a Richter Gedeon Nyrt. támogatta. A dolgozat megállapításai részben újszerűek.

**Szerzői munkamegosztás:** Irodalomkutatás: N. V. L., H. Z. Adatbázis: N. V. L. Statisztika: H. Z. A kézirat megírása: N. V. L. Az ábrák elkészítése: H. Z. Korrektúra: N. V. L., H. Z. A dolgozat végleges változatát mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

**Érdeklőségek:** A trimetazidin forgalmazásával kapcsolatosan a szerzőknek pénzügyi érdekeltégük nincs, a dolgozat megírására vonatkozó egyéb személyes érdekeltégük nincs.

## Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki a Richter Gedeon Nyrt.-nek az anyagi támogatásért. A szerzők megköszönik Dr. Major Adrienne, Parvioleta Petrova és Elena Louette több irodalmi hivatkozás beszerzésében nyújtott segítségét.

## Irodalom

- [1] Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020; 41: 407–477.
- [2] Marzilli M, Klein WW. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Coron Artery Dis*. 2003; 14: 171–179.
- [3] Ciapponi A, Pizarro R, Harrison J. Trimetazidine for stable angina. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; 4: CD003614. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 3: CD003614.
- [4] Danchin N, Marzilli M, Parkhomenko A, et al. Efficacy comparison of trimetazidine with therapeutic alternatives in stable angina pectoris: a network meta-analysis. *Cardiology* 2011; 120: 59–72.
- [5] Belsey J, Savelieva I, Mugelli A, et al. Relative efficacy of antianginal drugs used as add-on therapy in patients with stable angina: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2015; 22: 837–848.
- [6] Peng S, Zhao M, Wan J, et al. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol*. 2014; 177: 780–785.
- [7] European Medicines Agency. Assessment report for trimetazidine containing medicinal products. London, 2012. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/trimetazidine-article-31-referral-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/trimetazidine-article-31-referral-assessment-report_en.pdf) [accessed: September 2, 2019].
- [8] <https://www.pharmindex-online.hu/> [accessed: November 2, 2019].
- [9] Bermúdez Arias F, Baptista Arrieta G, Fernández A, et al. First American study of trimetazidine (FAST). [Primer estudio americano de trimetazidine (FAST).] *Arch Venez Farmacol Ter*. 1995; 14: 39–53. [Spanish]
- [10] Brodwin P, O'Connor CA. Trimetazidine in the treatment of angina pectoris. *Br J Clin Pract*. 1968; 22: 395–396.
- [11] Gallet M. Clinical effectiveness of trimetazidine in stable effort angina. A double-blind *versus* placebo controlled study. [Efficacité clinique de la trimetazidine dans l'angor d'effort stable. Etude contrôlée à double insu contre placebo.] *Presse Med*. 1986; 15: 1779–1782. [French]
- [12] Lu C, Dabrowski P, Fragasso G, et al. Effects of trimetazidine on ischemic left ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1998; 82: 898–901.
- [13] Mehrotra TN, Bassadone ET. Trimetazidine in the treatment of angina pectoris. *Br J Clin Pract*. 1967; 21: 553–554.
- [14] Passeron J. Effectiveness of trimetazidine in stable effort angina due to chronic coronary insufficiency. A double-blind *versus* placebo study. [Efficacité de la trimetazidine dans l'angor d'effort stable de l'insuffisant coronarien chronique. Etude à double insu contre placebo.] *Presse Med*. 1986; 15: 1775–1778. [French]
- [15] Prasad R, Singh HK. The efficacy of trimetazidine in stable effort angina. Double-blind, placebo controlled study. *Ind Med J*. 1989; 83: 55–58.
- [16] Aksöyek S, Kabukçu M, Övünç K, et al. Clinical efficacy of trimetazidine in stable angina pectoris: a double-blind placebo controlled study. [Kararlı angina pectoriste trimetazidine'in klinik etkinliği: çift kör, plasebo kontrollu çalışma.] *Türk Kardiyol Dern Arş*. 1996; 24: 289–292. [Turkish]
- [17] Brochier M, Demange J, Ducloux G, et al. Value of combination of trimetazidine with a calcium inhibitor in the treatment of chronic coronary insufficiency. Double-blind controlled study *versus* placebo. [Intérêt de l'association de la trimetazidine à un inhibiteur calcique dans le traitement de l'insuffisance coronarienne chronique. Etude contrôlée à double insu contre placebo.] *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 1986; 35: 49–56. [French]

- [18] Chazov EI, Lepakchin VK, Zharova EA, 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.
- [19] Manchanda SC, Krishnaswami S. Combination treatment with trimetazidine and diltiazem in angina pectoris. *Heart* 1997; 78: 353–357.
- [20] Manchanda SC. Treatment of stable angina with low dose diltiazem in combination with the metabolic agent trimetazidine. *Int J Cardiol.* 2003; 88: 83–99.
- [21] Marazzi G, Gebara O, Vitale C, et al. Effect of trimetazidine on quality of life in elderly patients with ischemic dilated cardiomyopathy. *Adv Ther.* 2009; 26: 455–461.
- [22] Ribeiro LW, Ribeiro JP, Stein R, et al. Trimetazidine added to combined hemodynamic antianginal therapy in patients with type 2 diabetes: a randomized crossover trial. *Am Heart J.* 2007; 154: 78.e1–78.e7.
- [23] Shlyakhto EV, Almazov VV, Nifontov EM, et al. Antianginal effects of trimetazidine and left ventricular function improvement in patients with stable angina pectoris. *Am J Cardiovasc Drugs* 2002; 2: 119–124.
- [24] Schutz DS. Value of addition of trimetazidine to calcium antagonist treatment in chronic coronary insufficiency. [Interet de l'adjonction de vastarel 20 mg au traitement inhibiteur calcique dans l'insuffisance coronarienne chronique. Etude pilote multicentrique en double aveugle sur 15 observations.] *Gazette Medicale* 1984; 91(Suppl 26): 93–95. [French]
- [25] Sellier P, Broustet JP. Assessment of anti-ischemic and antianginal effect at trough plasma concentration and safety of trimetazidine MR 35 mg in patients with stable angina pectoris: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003; 3: 361–369.
- [26] 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). *TRIMetazidine in POLand.* *Eur Heart J.* 2001; 22: 2267–2274.
- [27] Detry JM, Sellier P, Pennaforte S, et al. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group. *Br J Clin Pharmacol.* 1994; 37: 279–288.
- [28] Glezer M; CHOICE-2 study investigators. Real-world evidence for the antianginal efficacy of trimetazidine from the Russian Observational CHOICE-2 Study. *Adv Ther.* 2017; 34: 915–924.
- [29] Glezer MG, Vygodin VA; ODA investigators. Anti-anginal effectiveness and tolerability of trimetazidine modified release 80 mg once daily in stable angina patients in real-world practice. *Adv Ther.* 2018; 35: 1368–1377.
- [30] Glezer MG, Vygodin VA; ODA investigators. Effectiveness of long-acting trimetazidine in different clinical situations in patients with stable angina pectoris: findings from ODA trial. *Cardiol Ther.* 2019; 8: 69–78.
- [31] Gupta R, Sawhney JP, Narain VS. Treatment of stable angina pectoris with trimetazidine modified release in Indian primary-care practice. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5: 325–329.
- [32] Koylan N, Bilge AK, Adalet K, et al.; TTS Group. Comparison of the effects of trimetazidine and diltiazem on exercise performance in patients with coronary heart disease. The Turkish trimetazidine study (TTS). *Acta Cardiol.* 2004; 59: 644–650.
- [33] Makolkin VI, Osadchiy KK. Trimetazidine modified release in the treatment of stable angina: TRIUMPH Study. *TRIMetazidine MR in patients with stable angina: Unique Metabolic PatH.* *Clin Drug Investig.* 2004; 24: 731–738.
- [34] Meiszterics Z, Kónyi A, Hild G, et al. Effectiveness and safety of anti-ischemic trimetazidine in patients with stable angina pectoris and type 2 diabetes. *J Comp Eff Res.* 2017; 6: 649–657.
- [35] Michaelides AP, Spiropoulos K, Dimopoulos K, et al. Antianginal efficacy of the combination treatment of trimetazidine–propranolol compared with isosorbide dinitrate–propranolol in patients with stable angina. *Clin Drug Invest.* 1997; 13: 8–14.
- [36] Orlova EM, Mironova Iu, Matveeva MA, et al. Assessment of antianginal and antiischemic effect of trimetazidine and its effects on myocardial perfusion in patients with ischemic heart disease and stable angina. [Оценка антиангинального и антиишемического эффекта триметазидина и его влияния на перфузию миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца и стабильной стенокардией.] *Kardiologiya* 2004; 44: 23–28. [Russian]
- [37] Szwed H, Sadowski Z, Pachocki R, et al. The antiischemic effects and tolerability of trimetazidine in coronary diabetic patients. A substudy from TRIMPOL-1. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1999; 13: 217–222.
- [38] Szwed H, Pachocki R, Domzal-Bochenska M, et al. Efficacy and tolerance of trimetazidine, a metabolic antianginal, in combination with a hemodynamic antianginal in stable exertion angina. TRIMPOL I, a multicenter study. [Efficacité et tolérance de la trimetazidine, antiangoreux métabolique, en association avec un antiangoreux hémodynamique dans l'angor d'effort stable. TRIMPOL I une étude multicentrique.] *Presse Med.* 2000; 29: 533–538. [French]
- [39] Tomcsányi J, Szakács L. Effectiveness of trimetazidine prolong in stable coronary artery disease. Multicenter, prospective, observational study, ONECAPS study. [Stabil coronariabetegség kezelésére alkalmazott trimetazidin prolong hatásosságának vizsgálata. Multicentrikus, prospektív, obszervációs, nyílt klinikai vizsgálat, ONECAPS-vizsgálat.] *Orv Hetil.* 2018; 159: 1549–1555. [Hungarian]
- [40] Higgins JP, Deeks JJ, Altman DG. (eds.) Chapter 16: Special topics in statistics. In: Higgins JP, Green S. (eds.) *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* Version 5.1.0 [Updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, London, 2011. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/archive/v5.1/> [accessed: October 15, 2019].
- [41] Schwarzer G. meta: An R package for meta-analysis. *R News* 2007; 7: 40–45.
- [42] Viechtbauer W. Bias and efficiency of meta-analytic variance estimators in the random-effects model. *J Educ Behav Stat.* 2005; 30: 261–293.
- [43] Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976; 54: 522–523.
- [44] Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J.* 2016; 37: 3232–3245.
- [45] Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics – 2018 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2018; 137: e67–e492. [Correction: *Circulation* 2018; 137: e493.]
- [46] Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CD, et al. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiol Rev.* 2010; 90: 207–258.
- [47] Kantor PF, Lucien A, Kozak R, et al. 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.* 2000; 86: 580–588.

(Nagy Viktor L. dr.,  
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088  
e-mail: nagy.viktor@med.semmelweis-univ.hu)