

Metabolikus terápia és balkamra-diszfunkció

Márk László

METABOLIC APPROACH IN THE THERAPY OF LEFT VENTRICULAR DYSFUNCTION

A koszorúér-betegség gyógyszeres kezelése korábban a hemodinamikai szerekre – a nitrát, béta-receptor-blokkoló és kalciumcsatorna-gátló alkalmazására – korlátozódott. A trimetazidin a szívizomsejtek energiatermelését a szabad zsírsavak oxidációjáról a glükózoxidáció felé tolja, ezzel hatékonyabb oxigénfelhasználást tesz lehetővé. Alkalmazása új megközelítési módot jelent a szívizomzat működésének javításában: metabolikus kezelést.

A közlemény a legutóbbi évek tanulmányai alapján bemutatja a trimetazidin kedvező hatásait súlyos és kevésbé súlyos balkamra-diszfunkció esetén. A bal kamra működését jellemző paraméterek mellett szó esik a tüneti javulásról is, továbbá a trimetazidin kedvező hatásáról coronariaangioplastica után és időskorban. A kezelés biztonságos, kedvező hatásereősége hosszú távú alkalmazás során sem csökken.

ischaemiás szívbetegség, myocardiumfunkció, metabolikus terápia, trimetazidin

Coronary heart disease has traditionally been treated by haemodynamic agents including beta-blockers, calcium channel blockers and nitrates. Trimetazidine, which shifts myocardial energy metabolism from fatty acid oxidation towards glucose oxidation, thereby providing a more efficient oxygen utilization, represents a new, metabolic approach in the medical treatment of this condition.

The present review gives an overview of recent studies on the beneficial effects of trimetazidine in severely or moderately impaired left ventricular function. In addition to the parameters that characterize left ventricular ejection function and the to the improvement of clinical symptoms, the beneficial effects of trimetazidine after coronary angioplasty and in the older age are also discussed. Treatment is safe and the efficacy is maintained in the long-term.

coronary heart disease, myocardial function, metabolic therapy, trimetazidine

dr. Márk László (levelezési cím/corresponden): Békés Megyei Képviselő-testület
Pándy Kálmán Kórház, II. Belgyógyászat-Kardiológia/Pándy Kálmán Békés County Hospital,
2nd Department of Internal Medicine-Cardiology;
H-5700 Gyula, Semmelweis u. 1. E-mail: mark@pandy.hu

Érkezett: 2007. február 18. Elfogadva: 2007. március 20.

A koszorúerek szűkülete gyakori, az életet is veszélyeztető betegség, a fejlett európai és észak-amerikai országokban a halálozások nagy részét ez okozza. Az 1970-es években a cardiovascularis halálozás Magyarországon hasonló volt a nyugat-európaihoz, az azt követő időben szignifikáns különbség alakult ki: a halálozási mutatók nálunk tovább romlottak, ugyanakkor a vasfüggőnyön túli országokban fokozatos, évtizedeken át tartó csökkenés kezdődött. 1970-ben Európa nyugati szélétől kelet felé haladva a cardiovascularis halálozás kettő-hatszo-

rosára növekedett (1). A helyzetet jellemzi az a statisztikai adat, hogy Oroszországban 1990–1994 között a férfiak születéskor várható élettartama 63,8 évről 57,7 évre csökkent (2, 3). 2005-ben Magyarországon a standardizált cardiovascularis halálozás 504/100 000 volt (4), közel kétszerese az Amerikai Egyesült Államokénak, ahol 1993 és 2003 között 22,1%-kal csökkent (5).

A halálozási adatok magyar elemzései a külföldi összehasonlító vizsgálatokkal egybehangzóan azt igazolták, hogy a hazai adatok nemzetközi összevetés-

ben – még ha csupán a környező országokat vesszük is figyelembe – igen kedvezőtlenek. Ugyanakkor úgy tűnik, hogy 1994-ben kedvező fordulat állt be, amelynek következtében a halálozási mutatók fokozatosan javulnak, de a cardiovascularis betegségek listavezetői maradtak (6, 7).

A szív- és érrendszeri halálozás csökkenése részben az egyre inkább előretörő és széles orvosi körökben mind elfogadottabb megelőzésnek, részben a már diagnosztizált ischaemiás szívbetegség kezelési módszereinek finomodásából adódik. Sokat fejlődtek az a. revascularisatióra törekvő kísérletek, amelyek vagy a coronariában kialakult vérrög oldását, vagy a mechanikus megnyitást célozzák. Ugyanakkor egyre jobb és hatékonyabb gyógyszerek léteznek az angina pectoris kezelésére.

Ischaemiás szívbetegség és myocardiumfunkció

A koszorúér-szűkület lassú, évek, évtizedek alatt fokozatosan progrediáló folyamat: a kezdeti endotheldiszfunkciótól a vér megfelelő áramlását gátló plakk kialakulásán át annak esetleges rupturájához is vezethet. A plakk viszonylag lassan képződik, a sejtek burjánzása, lipidlerakódás, majd kalcifikáció jellemzi; növekedése során egyre nagyobb mértékben zavarja a vérkeringést, részben mechanikusan, részben – a szívmunka növekedésével járó fokozott vérigény esetén – a megfelelő dilatáció gátlása révén is. A szívizom vérellátási zavara, ischaemia akkor fordul elő, ha a coronariákban keringő vér nem képes elég oxigént szállítani ahhoz, hogy megfelelő mennyiségű ATP (adenozin-trifoszfát) képződhessen a myocardium kontraktilitásának biztosításához oxidatív foszforiláció útján. Az ATP relatív hiánya következtében – a mechanikus funkciózavaron túl, az ionhomeosztázis egyensúlyának felbomlásán keresztül – ritmuszavar is kialakulhat. A hosszú ideig fennálló ischaemia a myocardium kontraktilitását irreverzibilisen károsíthatja. A koszorúér kialakult szűkülete, az ATP-képződés zavara az angina pectoris tüneteit idézi elő, ezek felismerésében a beteg panaszain kívül az EKG nyújthat segítséget.

A myocardium metabolizmusa és az ischaemia

Normális aerob körülmények között a myocardium két, egymástól teljesen különböző biokémiai úton tud ATP-t képezni (8). Az egyik a klasszikus glükolitikus folyamat, amelyben glükóz-6-foszfátból piruvát alakul és ATP képződik. A piruvát acetyl-koenzim-A-vá redukálódik, amely ez után a Szent-Györgyi-Krebs ciklusba kerülve a mitochondriumokban további elektrontranszport útján újabb ATP-eket képez. Egészséges, nyugalomban levő szívizomzatban a szükséges ATP-mennyiségnek csak 10–40%-a képződik ezen a módon. Az ATP nagyobb hányada a hosszú láncú szabad zsír-

savak oxidációjából származik. Ezek a mitochondriumokba kerülve – a karnitin-palmitoyl transzferáz segítségével – koenzim-A-ra kapcsolódnak. A 3-ketoacetyl-CoA-tioláz (3-KAT) segítségével folyó β -oxidációval acetyl-koenzim-A képződik, amely a Szent-Györgyi-Krebs-ciklusban ATP kialakulását segíti elő. Nyugalomban a szabad zsírsavak oxidációja több ATP-t eredményez, mint a glükolízis. Fizikai terhelés hatására nő a myocardium glükózfelvétele, fokozódik a glükolízis és az ezen folyamatból származó ATP-k felhasználása is.

Az ATP képződésének két leírt útja nem teljesen független egymástól, mert a szabad zsírsavak metabolizmusának anyagcseretermékei gátolják a piruvát-dehidrogenáz hatását (ez az enzim segíti a glükóz bekerülését a Szent-Györgyi-Krebs ciklusba).

Ischaemia esetén az energiatermelés a glükolízis felé tolódik el (9, 10). Mivel ez a folyamat kevesebb oxigént igényel, az eltolódás felfogható az oxigén relatív hiányára adott válaszként is. Ugyanakkor hangsúlyozni kell, hogy a szabad zsírsavak oxidációja az energia fő forrása a myocardium ischaemiája esetén is.

Ischaemia esetén az ATP-termelődés szintje az optimális alá eshet, aminek következtében csökkenhet a myocardium kontraktilitása és a sejtmembrán-potenciált fenntartó nátrium-kálium ATP-áz (nátriumpumpa) hatása. A szívizomsejtekben a laktát felszaporodása miatt csökken az intracelluláris pH, ez tovább ronthatja a myocardium kontraktilitását.

Az ischaemiás szívbetegség kezelése: hemodinamikai és metabolikus megközelítés

A koszorúér-betegség kezelésének hosszú távú célja a szívinfarktus megelőzése, a rövid távú célok pedig az anginás tünetek lehető legritkábbá tétele és a beteg életminőségének javítása. Az ischaemiás szívbetegség gyógyszeres kezelése korábban a hemodinamikai szerekre, a nitrátok, a béta-receptor-blokkolók és a kalciumcsatorna-gátlók alkalmazására korlátozódott. Ezek a szerek érfali hatásaikon keresztül javítják az oxigénellátást, de alkalmazásuk gyakran elégtelen ahhoz, hogy maradéktalanul helyreállítsák a szívizomzat működését, kombinálásukkor kevéssé érvényesülnek a szinergista hatások (11). Ugyanakkor együttes alkalmazásuk nemkívánatos hatásokat okozhat a frekvencia, a vérnyomás és a szívritmus területén.

Az ischaemiás szívbetegség kezelésében a hagyományos hemodinamikai szerek alkalmazása mellett megjelent egy új megközelítési mód, a metabolikus kezelés. Ily módon a szívizomsejtek anyagcseréjére hatva az energiatermelés a jobb hatékonyságú oxigénfelhasználás felé tolható el (12). A szívizomsejtek anyagcseréjé-

A hemodinamikai szerekkel ellentétben a trimetazidin sem nyugalomban, sem terhelés esetén nem befolyásolja a szívfrekvenciát és a vérnyomást.

ben a mitochondriumokban a szabad zsírsavak lebontásának gátlása több szempontból is előnyös a csökkent oxigénellátás melletti myocardium működésére. Először is az ATP-termelés eltolása a szabad zsírsavak oxidációjától a glükózoxidáció felé, hatékonyabb oxigénfelhasználást tesz lehetővé. Másodsorban a piruvát-dehidrogenáz erősítésével a piruvát bekerülhet a Szent-Györgyi–Krebs ciklusba és ezzel csökken a sejten belüli laktátszint. Harmadsorban emelkedni fog a pH és visszarendeződik az ionok homeosztázisa.

Az ischaemiás szívbetegség metabolikus kezelésében egyedülálló hatású a trimetazidin. Ez a szer szelektíven gátolja a zsírsavak Szent-Györgyi–Krebs ciklusba bejutását szabályozó 3-KAT enzimet (13). A zsírsavak béta-oxidációjának következményes gátlása a glükóz és a piruvát felé tolja el az energiafelhasználást (14). Ezzel javul a kontraktilitás, mérséklődik a sejtek acidózisa, csökken az intracelluláris szabadkalcium-szint, valamint a szabad gyökök szintje. Mindezen hatások védik a szívizmot ischaemia esetén.

A trimetazidin alkalmazásának kedvező hatását mind monoterápia, mind hemodinamikai szerekekkel való együttes adás esetén több, nagy betegszámú, randomizált vizsgálat igazolta (15). A hemodinamikai szerekekkel ellentétben a trimetazidin sem nyugalomban, sem terhelés esetén nem befolyásolja a szívfrekvenciát és a vérnyomást.

Az alábbiakban az utóbbi években megjelent tanulmányok alapján összegzem a trimetazidin kedvező hatásait a bal kamra működésére és a klinikai tünetekre, a bal kamra különböző eredetű működési zavarai esetén.

A trimetazidin hatása cardiomyopathiában

Az ischaemiás eredetű rossz balkamra-funkciójú betegeken a trimetazidinnel végzett első randomizált, kontrollált vizsgálatot 1990-ben közölték (16). Ebben 20, infarktuson átesett, súlyos cardiomyopathiás beteg kapott a megszokott terápia mellett trimetazidint vagy placebót. Minden aktív kezelésben részesülő betegen javulást figyeltek meg (legalább egy osztállyal lépett előre a NYHA-besorolásban), ugyanakkor a placebo csoportban csak egy esetben láttak kedvező változást ($p < 0,001$). A trimetazidincsoportban a bal kamra működését jellemző három paraméter – ejekciós frakció, szívterefogat, bal kamrai frakcionális roströvidülés – egyaránt javulást mutatott. Bár a betegek száma nem volt nagy, a vizsgálat igazolta a trimetazidinnel végzett metabolikus kezelés kedvező hatását ischaemiás cardiomyopathiában. Ráadásul még egy nagyon fontos megfigyelés született: az optimális tünetek eléréséhez szignifikánsan keve-

sebb egyéni gyógyszeres kezelésre volt szükség az aktívan kezelt csoportban.

A szívizomzat kontraktilitásának változása

Ischaemiás cardiomyopathiában a trimetazidin kontraktilitásra gyakorolt hatását két olyan vizsgálat igazolta, amelyekben dobutamininfúziót használtak, és az anginaküszöböt, valamint az ST-depresszió fellépésének idejét mérték.

Lu és munkatársai 15, legalább három hónappal korábban szívinfarktuson átesett, koronarográfiával igazolt ischaemiás szívbetegét kezeltek trimetazidinnel vagy placebóval, crossover módszerrel, 15-15 napon át. A beválasztáskor és mindkét 15 napos periódus végén dobutamintesztet végeztek, ennek során a különböző szegmensek vastagodását mérve megállapították a falmozgás indexet (wall motion score index). A vizsgálat kimutatta, hogy trimetazidinkezelés hatására a placebóval szemben szignifikánsan csökkent a falmozgás index mind nyugalomban ($p = 0,013$), mind dobutamin hatására ($p = 0,018$); ez azt igazolta, hogy javult a kontraktilitás. További kedvező hatásnak írták le, hogy a dobutaminterhelés során az anginaküszöb eléréséig eltelt idő szignifikánsan hosszabb volt a trimetazidinnel kezelték között (1. ábra). A vizsgálat során igazolva látták, hogy a trimetazidin erősebbé teszi a myocardiumot, és kevésbé fogékonyra a gyorsabb szív működés következtében fellépő anginás fájdalomra (17).

Belardinelli és *Purcaro* vizsgálatában csökkent balkamra-funkciójú, három hónapon belül szívinfarktuson átesett 38 beteg vett részt. A betegek két hónapon át szedtek trimetazidint vagy placebót. Az aktívan kezelt csoportban szignifikáns javulást figyeltek meg a bal kamrai végszisztolés volumen, az ejekciós frakció, a szisztolés falvastagodási index tekintetében nyugalomban és a dobutaminteszt alatt (2. ábra). A dobutaminteszt alatt a trimetazidincsoportban az infarktus által nem érintett területen 69, diszfunkciós falmozgást mutató szegmentum kontraktilitása javult, ugyanakkor a placebóval kezelték között egy sem (18).

Az eredmények azt igazolták, hogy balkamra-diszfunkció esetén a trimetazidin nem csupán a kontraktilitást javítja jelentősen, hanem a funkcionális állapotot is. Ebben teljesen egybeesnek a két, egymástól merőben különböző munkacsoport eredményei, a betegek súlyossági besorolásának, az infarktus óta eltelt időnek és a kezelés alkalmazási idejének különbözősége ellenére.

Magyar vizsgálat dilatatív cardiomyopathiában

Ischaemiás cardiomyopathia esetén bizonyított a trimetazidin kedvező hatása. *Baranyai* és *Hőgye* 2000–2002 között a Szegedi Egyetem II. Belgyógyászati Kli-

Balkamra-diszfunkció esetén a trimetazidin nem csupán a kontraktilitást javítja jelentősen, hanem a funkcionális állapotot is.

nika betegek között vizsgálták a szer hatását ischaemiás és nem ischaemiás eredetű cardiomyopathia esetén. A hat hónapig tartó vizsgálatot 41 beteg fejezte be, közülük 26 fő ischaemiás eredetű szívizom-elfajulásban szenvedett. Ebben a csoportban mindenki kapott trimetazidint. Nem ischaemiás eredetű cardiomyopathia esetén 13 beteg trimetazidinkezelésben részesült, 15 beteg képezte a kontrollcsoportot. Az ischaemiás cardiomyopathiás betegcsoportban a kezelés hatására az ejekciós frakció a kiinduláshoz képest 7,15%-ot javult ($p < 0,01$). A 13, trimetazidint szedő dilatatív cardiomyopathiás beteg ejekciós frakciója 10%-ot javult ($p < 0,01$), a csak standard kezeléssel lévők esetén 2,13%-os – a betegség progressziójának megfelelő – romlást észleltek (19). A vizsgálat azt igazolta, hogy a trimetazidin okozta kedvező anyagcsere-változások nem ischaemiás szívizom-károsodás fennállásakor is javítják a myocardium funkcióját.

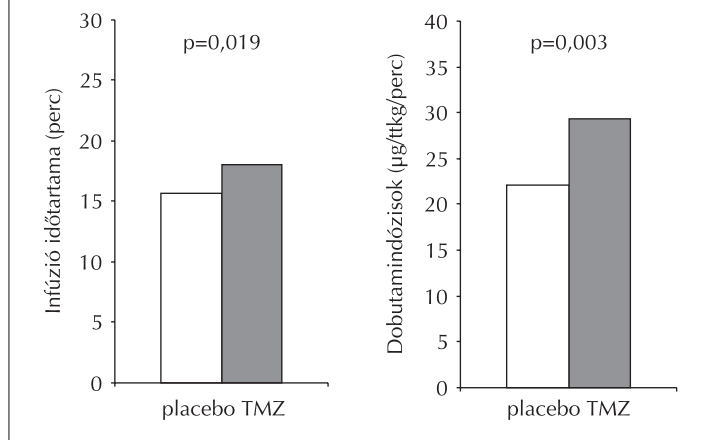
A trimetazidin hatása a balkamra-diszfunkcióra angioplastica után

Ischaemiás szívbetegség esetén a szívizom vérellátásának javítására az utóbbi néhány évtizedben gyakran végeztek koszorúérműtéteket, korábban vena saphena graftok, újabban az arteria mamma interna felhasználásával. Napjainkban a revascularisatióra szoruló betegek többségén percutan beavatkozást végeznek. A régi bypassműtétek graftjainak stenosisai nemritkán okoznak és igényelnek újabb beavatkozásokat.

Romano és munkatársai 24 olyan beteget vizsgáltak, akik 7–20 évvel korábban vena saphena graft műtéten estek át, és stabil anginás panaszok miatt fordultak orvoshoz. A betegeket a korábbi terápia megtartása mellett trimetazidin- és placebo csoportba osztották. A tanulmány indulása előtt és 12 hónapos kezelés után terheléses EKG-t és radionuklid-ventrikulográfiát végeztek. A terheléses vizsgálat során a trimetazidincsoportban szignifikánsan javult a terhelési tolerancia. Az angina fellépéséig eltelt időt tekintve mindkét csoportban szignifikáns növekedést figyeltek meg (a trimetazidinnel kezelték körében 473 másodperc volt a kezelés kezdetén és 574 másodperc a 12. hónap után, a placebo csoportban a kezdetkor 480, a vizsgálat végén 512 másodperc), de az aktívan kezelt csoportban a növekedés jelentősebbnek bizonyult. Az ST-depresszió mértéke csak a trimetazidinnel kezelték között csökkent szignifikánsan. A radionuklid-ventrikulográfiával nyert eredményeket elemezve azt állapították meg, hogy az ejekciós frakció szignifikánsan jobban javult a trimetazidincsoportban ($p < 0,05$) (20).

1. ÁBRA

A dobutamininfúzió időtartama és kumulatív dózisa a dobutamin-terheléses vizsgálat során ($N=15$). A betegek a terheléses vizsgálat előtt vagy placebo (üres oszlop), vagy trimetazidint (TMZ, fekete oszlop) kaptak 15 napon keresztül (Student-féle t-próba) (5)



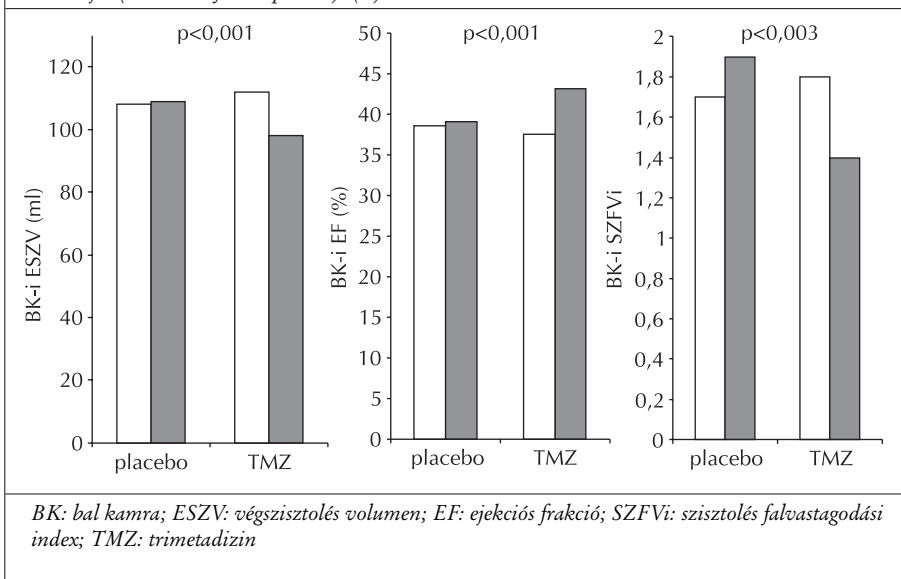
Hosszú távú hatás

Figyelembe véve azt, hogy az ischaemiás szívbetegség idült, progresszív kórkép, nagyon fontos annak igazolása, hogy a beállított kezelés hatása hosszú távon is érvényesüljön.

Di Napoli és munkatársai 18 hónapos vizsgálat keretében hasonlították össze a standard terápia és a standard terápia + trimetazidin hatását. A vizsgálat azt igazolta (3. ábra), hogy a trimetazidinnel kezelt csoportban a bal kamrai ejekciós frakció hat hónapos kezelés

2. ÁBRA

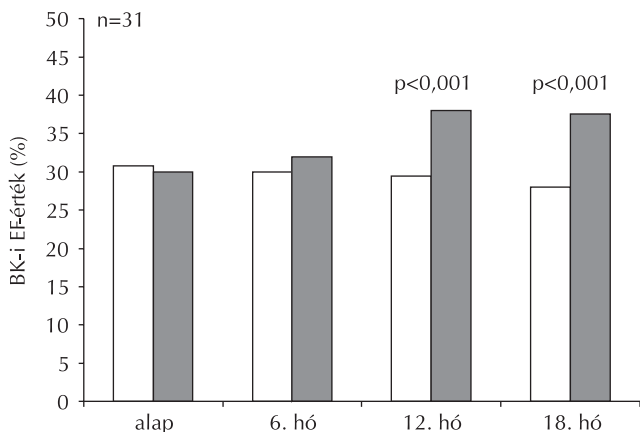
A bal kamra kontrakciós paramétereinek változása dobutamininfúziós terhelés során, placebo ($n=19$) és trimetazidint ($n=19$) kapó betegen. Az üres oszlop a kiindulási, a kitöltött oszlop a két hónapos gyógykezelés után mért adatok átlagértékeit mutatja (Student-féle t-próba) (6)



BK: bal kamra; ESZV: végszisztolés volumen; EF: ejekciós frakció; SZFVi: szisztolés falvastagodási index; TMZ: trimetazidin

3. ÁBRA

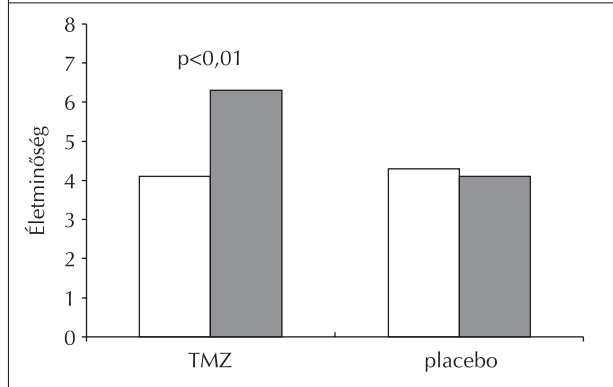
A bal kamrai ejekciós frakció átlagértékének változása standard gyógyszeres kezelésben részesülő betegek (üres oszlop), illetve emellé trimetazidint is kapó betegek (kitöltött oszlop) között, a gyógyszeres kezelést követő különböző időpontokban. (valószínűségi számítás: kétutas varianciaanalízis, ismételt mintavétellel)



BK: bal kamra, EF: ejekciós frakció

4. ÁBRA

Az életminőségi adatok átlagértékeinek változása a kiindulási helyzethez (üres oszlop) képest, hat hónapos gyógykezelés után (kitöltött oszlop) azon a 44 idős betegen, akiket trimetazidin- (TMZ) vagy placebo-csoportba randomizáltak (ismételt mintavétellel végzett kovarianciaanalízis) (10)



után észlelt javulása nemcsak megmaradt a 12. és 18. hónapos kontrollok esetén, hanem még jelentősebbé vált a csak standard kezelést kapó csoporthoz képest (21). A funkcionális állapotot illetően a trimetazidincsoportban 20 betegen javult legalább egy osztályt a NYHA-besorolás, míg a standard kezelési csoportban csak egy betegen figyeltek meg javulást. Ez a vizsgálat azt bizonyította, hogy a trimetazidinkezelés kedvező hatásai hosszú távon állnak fenn és mutathatók ki.

A trimetazidin hatása időskorban

Az idősebb populáció nemcsak azért különösen érdekes, mert a kor előrehaladtával egyre gyakoribb az

ischaemiás szívbetegecség előfordulása, hanem azért is, mert időskorban a gyógyszeres megválasztása – több betegség egyidejű előfordulása miatt – nagyobb odafigyelést igényel. Ezt a különböző interakciók lehetősége és az életkor következtében megváltozott metabolizmus egyaránt szükségessé teszi. Az ischaemiás szívbetegecség és a balkamra-diszfunkció metabolikus kezelését jelentő trimetazidin azért jó választás, mert eleve ritkák a nemkívánatos hatások, nincsen hemodinamikai hatás. A gyógyszer-interakciók lehetősége is jelentősen kisebb, mert a szer csak nagyon kicsi mértékben metabolizálódik a máj citokróm-P450 enzimrendszerén (22).

Egy időseken végzett vizsgálat során 62, ismert ischaemiás szívbetegecségben szenvedő beteget placebo vagy trimetazidint szedő csoportba randomizáltak, és a kezelést hat hónapig végezték. A bal kamra funkciójának megállapítására a vizsgálat elején és a kezelés végén szív-ultrahangvizsgálatot végeztek. A vizsgálat végén a trimetazidint szedők csoportjában szignifikánsan nagyobb volt az ejekciós frakció, szignifikánsan kisebb a falmozgási index, és szignifikánsan kisebb a bal kamra szisztolés és diasztolés átmérője és volumene, mint a placebo-csoportban (minden paraméterre $p < 0,0001$). Ezenkívül az aktívan kezelt csoportban szignifikánsan csökkent az anginák száma és a nitroglicerinigény is ($p < 0,01$), a NYHA-stádiumbesorolásban pedig kedvező trendet figyeltek meg a kevésbé súlyos felé (23).

E vizsgálatban újdonság volt, hogy vizuális analóg skála segítségével próbálták a betegek életminőségének változását meghatározni. A 4. ábrán látható, hogy szignifikáns javulást figyeltek meg a trimetazidint szedők között, a placebo-csoportban nem mutatkozott változás.

Biztonságosság

Az összefoglalónkban említett vizsgálatokban a trimetazidinnel kezelték között nagyon ritkán vagy nem fordultak elő mellékhatások. A nausea volt az egyetlen, szintén ritka, de említésre méltó nemkívánatos esemény. Egy tanulmányban sem kellett megszakítani a kezelést hirtelen fellépő mellékhatás miatt. A trimetazidin mint a szívizom metabolizmusát javító gyógyszer nem befolyásolta a frekvenciát, a vérnyomást és a szívritmust.

Megbeszélés

A trimetazidinnel végzett vizsgálatok azt igazolták, hogy az ischaemiás szívbetegecség metabolikus kezelésének helye van napjaink terápiás palettáján. Alkalmazásával nem csupán az anginák száma csökken, hanem javul a kontraktilitás és a bal kamrai ejekciós frakció is. A verővolumen növekedése következményeként a funkcionális teljesítőképesség mind nyugalomban, mind fizikai terhelés hatására javul.

A trimetazidin hatékony monoterápiában, valamint hemodinamikai szerekllel való kombinációban is. A trimetazidinnel végzett metabolikus kezelés biztonságos és hatékony első vonalbeli terápia ischaemiás szívbetegségben szenvedő betegekben, megtartott és káro-

sodott bal kamrai funkció esetén egyaránt. Kiemelendő, hogy a betegeknek nemcsak a tüneteit és a funkcionális kapacitását, hanem az életminőségét is szignifikánsan tudták javítani.

IRODALOM

1. Ginter E. The epidemic of cardiovascular disease in Eastern Europe. *N Engl J Med* 1997;336:1915-6.
2. Weidner G, Cain VS. The gender gap in heart disease: lessons from Eastern Europe. *Am J Public Health* 2003;93:768-70.
3. Notzon FC, Komarov YM, Ermakov SP, et al. Causes of declining life expectancy in Russia. *JAMA* 1998;279:793-800.
4. Kern J, Strnad M, Coric T, et al. Cardiovascular risk factors in Croatia: struggling to provide the evidence for developing policy recommendations. *BMJ* 2005;331:208-10.
5. Thom T, Haase N, Rosamond W, et al. Heart disease and stroke statistics – 2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006;113:85-151.
6. Vargáné Hajdú P, Ádány R. A keringési rendszer betegségei okozta korai halálozás trendjei Magyarországon és az Európai Unióban 1970-től 1997-ig. *Orv Hetil* 2000;141:601-7.
7. Józsan P. Fordulat a halandóságban és az életkilátásokban, epidemiológiai korszakváltás Magyarországon? *Orv Hetil* 2003;144:451-60.
8. Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev* 2005;85:1093-129.
9. Tamm C, Benzi R, Papageorgiou I, Tardy I, Lerch R. Substrate competition in postischemic myocardium. Effect of substrate availability during reperfusion on metabolic and contractile recovery in isolated rat hearts. *Circ Res* 1994;75:1103-12.
10. Stanley WC. Cardiac energetics during ischaemia and the rationale for metabolic interventions. *Coron Artery Dis* 2001;12(Suppl 1):S3-S7.
11. Chaitman BR. Pharmacological approaches to the symptomatic treatment of chronic stable angina: A historical perspective and future directions. *Can J Cardiol* 2005;21:1031-4.
12. Lee L, Horowitz J, Frenneaux M. Metabolic manipulation in ischaemic heart disease, a novel approach to treatment. *Eur Heart J* 2004;25:634-41.
13. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD. 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;86:580-8.
14. Fantini E, Demaison L, Sentex E, Grynberg A, Athias P. Some biochemical aspects of the protective effect of trimetazidine on rat cardiomyocytes during hypoxia and reoxygenation. *J Mol Cell Cardiol* 1994;26:949-58.
15. Marzilli M. Cardioprotective effects of trimetazidine: a review. *Curr Med Res Opin* 2003;19:661-72.
16. Brottier L, Barat JL, Combe C, Boussens B, Bonnet J, Bricaud H. Therapeutic value of a cardioprotective agent in patients with severe ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1990;11:207-12.
17. Lu C, Dabrowski P, Fragasso G, Chierchia SL. Effects of trimetazidine on ischemic left ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998;82:898-901.
18. Belardinelli R, Purcaro A. Effects of trimetazidine on the contractile response of chronically dysfunctional myocardium to low-dose dobutamine in ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2001;22:2164-70.
19. Baranyai Cs, Hőgye M. A balkamra-funkció vizsgálata ischaemiás és nem ischaemiás eredetű dilatatív cardiomyopathiás betegekben trimetazidin hatására. *Kardiológus* 2004;3(3):35-44.
20. Romano M, Spinelli R, Russo L, et al. Trimetazidine in patients with previous myocardial revascularisation and left ventricular dysfunction. An exercise stress testing and radionuclide study. *J Practice Cardiol* 2003;0:29-36.
21. 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.
22. McClellan KJ, Plosker GL. Trimetazidine. A review of its use in stable angina pectoris and other coronary conditions. *Drugs* 1999;58:143-57.
23. 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.