

# Modulacja metaboliczna w przewlekłej niewydolności serca

## Metabolic modulation in chronic heart failure

### STRESZCZENIE

Trimetazydyna, pochodna piperazyny, jest od wielu lat stosowana u pacjentów z chorobą wieńcową. Lek ten hamuje metabolizm kwasów tłuszczowych i ukierunkowuje metabolizm kardiomiocytów na przemiany glukozy. Od kilku lat pojawia się coraz więcej publikacji naukowych o możliwym, korzystnym działaniu trimetazydyny u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca. Niektóre doniesienia sugerują, że lek ten dodany do standardowej terapii niewydolności serca może przyczynić się do poprawy funkcji skurczowej lewej komory, wydolności fizycznej, a nawet do redukcji liczby hospitalizacji z powodu zaostrzeń i zmniejszenia śmiertelności sercowo-naczyniowej. Zbyt mała liczba prospektywnych badań z randomizacją wciąż nie pozwala na precyzyjne określenie miejsca trimetazydyny w terapii niewydolności serca. W artykule przedstawiono przegląd piśmiennictwa na temat zastosowania trimetazydyny w przewlekłej niewydolności serca.

Forum Medycyny Rodzinnej 2015, tom 9, nr 4, 311–317

słowa kluczowe: niewydolność serca, trimetazydyna

### ABSTRACT

Trimetazidine, a piperazine derivative, has been used in patients with coronary artery disease for many years. It blocks metabolism of free fatty acid and promotes glucose oxidation in cardiomyocytes. There have been many reports concerning possible, favourable treatment with trimetazidine in chronic heart failure patients. Some reports suggest that addition of trimetazidine to standard heart failure treatment may improve left ventricle systolic function, exercise capacity and reduce the number of hospitalizations due to heart failure exacerbation and cardiovascular mortality. Precise determination of trimetazidine role in heart failure therapy is still not possible due to lack of prospective randomized studies. In this article we present a literature review concerning trimetazidine treatment in chronic heart failure.

Forum Medycyny Rodzinnej 2015, tom 9, nr 4, 311–317

key words: heart failure, trimetazidine

Michał Bohdan,  
Marcin Gruchała

I Katedra i Klinika Kardiologii,  
Gdański Uniwersytet Medyczny

### Adres do korespondencji

Ilek. Michał Bohdan  
I Katedra i Klinika Kardiologii,  
Gdański Uniwersytet Medyczny  
ul. Dębinki 7, 80–952 Gdańsk  
tel.: (058) 349 25 00, faks: (058) 349 12 01  
e-mail: mbohdan@gumed.edu.pl

**WSTĘP**

Narastająca w ostatnich latach liczba pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (PNS) stała się istotnym problemem medycznym i społecznym w krajach uprzemysłowionych. Szacuje się, że **PNS występuje u około 2% populacji ogólnej, a wśród chorych po 70. roku życia odsetek ten wzrasta do 10%** [1]. Obecnie PNS stanowi znaczącą przyczynę śmiertelności sercowo-naczyniowej oraz wiąże się z częstą potrzebą hospitalizacji z powodu kolejnych zaostżeń. Sytuacja ta powoduje ogromny wzrost nakładów finansowych na leczenie pacjentów. W Stanach Zjednoczonych roczne wydatki ponoszone z tego tytułu przekraczają 39,2 miliarda dolarów [1]. W Polsce według raportu Gierczyńskiego i wsp. [2] niewydolność serca jest obecnie najczęstszą przyczyną hospitalizacji w grupie pacjentów po 65. roku życia, a koszty świadczeń u pacjentów hospitalizowanych z powodu tego schorzenia w 2012 roku przekroczyły 635 milionów złotych.

Na przestrzeni ostatnich 50 lat dokonał się znaczący postęp w leczeniu PNS. Niestety wskaźniki śmiertelności wśród chorych są nadal niezadowalające i wynoszą około 20% w pierwszym roku i wzrastają do około 40–54% po pięciu latach trwania choroby [3]. Obserwacje Rywika i wsp. wskazują na 50% spadek liczby zgonów w Polsce z powodu niewydolności serca w latach 1980–2005 [4]. Warto jednak zauważyć, że od 2006 roku odnotowuje się w naszym kraju niewielki stały wzrost śmiertelności. Może to przynajmniej częściowo być związane z obserwowaną w ostatnich latach zmianą dominującego mechanizmu zgonów w populacji pacjentów z niewydolnością serca. W przeszłości dominującym mechanizmem śmierci był nagły zgon sercowy o mechanizmie arytmicznym, występujący częściej u pacjentów z PNS w klasie czynnościowej NYHA I i II. Szerokie wprowadzenie do terapii inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE-I), antagonistów receptora dla angiotensyny II,  $\beta$ -adrenolityków oraz antagonistów aldosteronu, jak również coraz szersze stosowanie

implantowanych urządzeń, takich jak kardioverter–defibrylator (ICD), stymulator resynchronizujący (CRT) w połączeniu z leczeniem kardiochirurgicznym, przyczyniły się do poprawy rokowania pacjentów z PNS, głównie przez redukcję częstości nagłych zgonów arytmicznych. Obecnie wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że **wśród pacjentów z PNS dominują zgony w mechanizmie hemodynamicznym, wynikające z niewydolności serca jako pompy i powikłań narządowych z tym związanych**. Przedłużona aktywacja układu renina-angiotensyna-aldosteron i układu współczulnego prowadzą do patologicznej przebudowy mięśnia sercowego i w konsekwencji do rozwoju niewydolności serca jako pompy. W zaawansowanej PNS dochodzi do hipoperfuzji wielonarządowej. Zgony na tym etapie przewlekłej niewydolności serca są spowodowane głównie rozwojem niewydolności nerek i innych narządów, powikłaniami infekcyjnymi oraz incydentami zakrzepowozatorowymi. Na podstawie przeprowadzonej przez Mehta i wsp. 10-miesięcznej obserwacji pacjentów z niewydolnością serca, wykazano, że w grupie tej dominowały zgony hemodynamiczne (52% wszystkich zgonów), a tylko 21% miało charakter arytmiczny [5].

Obecnie poszukuje się wspomagających metod terapeutycznych, które pozwoliłyby zarówno na dalszą redukcję objawów PNS, jak i poprawę rokowania. Dlatego też duże nadzieje daje lek modulujący metabolizm kardiomiocytów — trimetazydyna.

**PATOFIZJOLOGIA NIEWYDOLNOŚCI SERCA**

Serce jest narządem o dużym zapotrzebowaniu energetycznym. W zdrowym mięśniu sercowym około 60–90% acetylo-CoA pochodzi z utleniania kwasów tłuszczowych, a 10–40% z utleniania pirogronianu, który powstaje w równym stopniu z glikolizy i utleniania mleczanów [6]. Metabolizm kwasów tłuszczowych jest procesem bardziej kosztownym z punktu widzenia zapotrzebowania na tlen, w porównaniu z utlenianiem glukozy, i wyma-

**Tabela 1**

**Mechanizmy komórkowego działania trimetazydyny w kardiomiocytach**

- Selektywne hamowanie  $\beta$ -oksydacji kwasów tłuszczowych
- Utrzymanie wewnątrzkomórkowego poziomu fosfokreatyny i ATP
- Zmniejszenie kwasicy komórkowej
- Zmniejszenie przeładowania komórek jonami wapnia i sodu
- Ochrona przed uszkodzeniami przez wolne rodniki wytwarzane w niedokrwionym mięśniu sercowym

ATP — adenylozotrójfosforan. Zaadaptowano i zmodyfikowano na podstawie Chruściel i wsp. [27]

ga 11–12% więcej tlenu na cząsteczkę wyprodukowanego ATP [7]. W trakcie rozwoju PNS pojawiają się niekorzystne zmiany metaboliczne w kardiomiocytach. W zaawansowanej PNS miokardium zawiera mało ATP z powodu obniżonej zdolności jej generowania podczas fosforylacji oksydacyjnej i stąd też kardiomiocyt nie może skutecznie wykorzystywać energii chemicznej na skurcz. W miarę rozwoju niewydolności serca zmniejsza się ekspresja i aktywność enzymów biorących udział w mitochondrialnym utlenianiu kwasów tłuszczowych. Jak wykazano w niektórych badaniach, u pacjentów z PNS występuje zwiększenie o 20–50% poziomu krążących kwasów tłuszczowych [8, 9]. Procesowi temu w kardiomiocytach początkowo towarzyszy nasilenie wychwyty glukozy i zwiększenie glikolizy [10]. Przetawienie metabolizmu na utlenianie glukozy w PNS jest mechanizmem adaptacyjnie korzystnym, natomiast może też wywoływać działanie toksyczne, które jest dodatkowo nasilane przez krążące kwasy tłuszczowe [11]. W ciężkiej PNS aktywność enzymów utleniających kwasy tłuszczowe i glukozę ulega dalszemu zmniejszeniu, a kardiomiocyty w warunkach obciążenia produkują kwas mlekowy, który powoduje kwasicę wewnątrzkomórkową [12]. Obserwacje te sugerują, że nadrzędnym celem modulacji metabolicznej powinno być utrzymanie zdolności kardiomiocytów do przeprowadzania procesu utleniania oraz do optymalnego wykorzystania dostępnych substratów.

**MECHANIZM DZIAŁANIA TRIMETAZYDYNY**

Trimetazydyna, pochodna piperazyiny, jest lekiem od wielu lat stosowanym u pacjen-

tów z chorobą wieńcową. Jej skuteczność w chorobie wieńcowej została potwierdzona między innymi w badaniu TRIMPOL II [13]. Wykazano w nim, że lek ten podawany razem z metoprololem przez 12 tygodni pacjentom ze stabilną chorobą wieńcową powodował istotną poprawę parametrów w teście wysiłkowym i zmniejszenie nasilenia objawów dławicowych, w porównaniu z placebo połączonym z metoprololem. W innym badaniu udowodniono, że trimetazydyna oddziałuje korzystnie na kardiomiocyty poprzez utrzymanie wewnątrzkomórkowego poziomu fosfokreatyny i ATP oraz zmniejszenie kwasicy komórkowej, przeładowania komórek jonami wapnia i chroni przed uszkodzeniami przez wolne rodniki wytwarzane w niedokrwionym mięśniu sercowym [14]. Działanie to wynika przede wszystkim z selektywnego blokowania przez lek aktywności mitochondrialnej długociąguchowej tiolazy 3-ketoacylo koenzymu A, to jest ostatniego enzymu biorącego udział w procesie  $\beta$ -oksydacji kwasów tłuszczowych. Powoduje to zmniejszenie utleniania kwasów tłuszczowych i promuje metabolizm glukozy w mięśniu sercowym. Główne mechanizmy komórkowego działania trimetazydyny przedstawiono w tabeli 1.

**TRIMETAZYDYNA U PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ NIEWYDOLNOŚCIĄ SERCA**

W ostatnich latach pojawiło się wiele wyników badań oceniających działanie trimetazydyny w populacji pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca. W otwartym badaniu randomizowanym z grupą kontrolną, przeprowadzonym u 65 pacjentów z niewydolnością

serca wykazano, że zastosowanie trimetazydyny skutkowało istotnym zmniejszeniem objętości końcowoskurczowej lewej komory serca (z  $98 \pm 36$  ml do  $89 \pm 27$  ml;  $p = 0,04$ ), zwiększeniem frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) (z  $34 \pm 7\%$  do  $41 \pm 6\%$ ;  $p < 0,001$ ) oraz zmniejszeniem stężenia BNP (z  $683 \pm 362$  pg/ml do  $349 \pm 211$  pg/ml) [15]. Nie zaobserwowano podobnych różnic w grupie kontrolnej. W kolejnej pracy, Fragasso i wsp. przeanalizowali wpływ stosowania trimetazydyny u 44 pacjentów ze skurczową niewydolnością serca [16]. W grupie otrzymującej trimetazydynę stwierdzono zmniejszenie dolegliwości ocenianych w skali NYHA (z  $2,7 \pm 0,7$  do  $1,9 \pm 0,6$ ;  $p < 0,0001$ ), redukcję wymiaru końcowoskurczowego lewej komory (z  $102 \pm 39$  do  $89 \pm 32$  ml;  $p = 0,024$ ) i poprawę jakości życia ocenianą za pomocą skali wzrokowo-analogowej (z  $55 \pm 12$  do  $70 \pm 13$  punktów). W 2011 roku Gao i wsp. przedstawili wyniki metaanalizy 17 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją [17]. Do analizy włączono raporty obejmujące 955 chorych z niewydolnością serca. Zaobserwowano, że stosowanie trimetazydyny wiązało się z istotnym wzrostem LVEF, w porównaniu z chorymi z grupy kontrolnej (średnia ważona różnic — [WMD, *weighted mean difference*]  $7,49\%$ ;  $95\%$  CI:  $6,26$  do  $8,78$ ;  $p < 0,01$ ). Co interesujące, poprawa LVEF występowała nie tylko u pacjentów z niewydolnością serca o etiologii niedokrwiennej (WMD  $7,37\%$ ;  $95\%$  CI:  $6,05$  do  $8,7$ ;  $p < 0,01$ ), ale także u chorych z PNS o etiologii niewieńcowej (WMD  $8,72\%$ ;  $95\%$  CI:  $5,51$  do  $11,92$ ;  $p < 0,01$ ). Ponadto zaobserwowano zmniejszenie objętości końcowo-skurczowej lewej komory w grupie pacjentów otrzymujących trimetazydynę (WMD  $-10,37$  ml;  $95\%$  CI:  $-15,46$  do  $-5,29$ ;  $p < 0,01$ ), podczas gdy objętość końcoworozkurczowa nie uległa zmianie (WMD  $-4,7$  ml;  $95\%$  CI:  $-11,07$  do  $1,67$ ;  $p = 0,15$ ). Inną, ważną obserwacją była redukcja śmiertelności całkowitej w grupie pacjentów otrzymujących trimetazydynę

( $7,5\%$ ;  $14/187$  chorych v.  $27,5\%$ ;  $52/189$  chorych z grupy otrzymującej placebo) oraz zmniejszenie częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych i hospitalizacji (RR  $0,42$ ;  $95\%$  CI:  $0,30-0,58$ ;  $p < 0,001$ ). W 2013 roku opublikowano wyniki randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania z grupą kontrolną [18], do którego włączono 80 pacjentów z cukrzycą i idiopatyczną kardiomiopatią rozstrzeniową. Po sześciu miesiącach w grupie pacjentów otrzymujących trimetazydynę zaobserwowano wzrost LVEF (z  $36 \pm 7,5\%$  do  $46 \pm 9,8\%$ ;  $p < 0,05$ ), brak zmian parametrów stanu zapalnego (wyjściowo  $2,5$  mg  $\pm$   $1,4$  mg/l i  $2,7 \pm 1,5$  mg/l po sześciu miesiącach v.  $2,4 \pm 1,6$  mg/l wyjściowo i  $4,2 \pm 1,7$  mg/l po sześciu miesiącach w grupie kontrolnej;  $p < 0,05$ ), zmniejszenie stężenia NT-proBNP (z  $683 \pm 262$  pg/ml do  $349 \pm 211$  pg/ml;  $p < 0,05$ ) i wydłużenie dystansu w teście 6-minutowego marszu ( $271,1 \pm 119,6$  m v.  $210,2 \pm 122,4$  m w grupie kontrolnej;  $p < 0,05$ ). Zhang i wsp. [19] objęli metaanalizą 16 badań randomizowanych oceniających pacjentów z niewydolnością serca. Trimetazydynę przyjmowało 459 pacjentów, a grupę kontrolną stanowiło 425 chorych. W metaanalizie tej wykazano, że stosowanie trimetazydyny wiązało się z poprawą frakcji wyrzutowej lewej komory (WMD  $6,46\%$ ;  $p < 0,0001$ ), zmniejszeniem dolegliwości ocenianych w skali NYHA (WMD:  $-0,57$ ;  $p = 0,0003$ ) oraz wydłużeniem całkowitego czasu wysiłku (WMD:  $63,75$  s;  $p < 0,0001$ ). Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie śmiertelności. W retrospektywnym badaniu kohortowym opublikowanym w 2013 [20] przebadano 669 pacjentów z niewydolnością serca. Wykazano, że u chorych, którzy otrzymywali trimetazydynę, nastąpiła redukcja: częstości hospitalizacji z powodów sercowo-naczyniowych (HR  $0,524$ ;  $95\%$  CI:  $0,352-0,781$ ;  $p = 0,001$ ), śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR  $0,072$ ;  $95\%$  CI:  $0,019-0,268$ ;  $p = 0,0001$ ) oraz śmiertelności ogólnej (HR  $0,102$ ;  $95\%$  CI:  $0,046-0,227$ ;  $p = 0,0001$ ).

**Tabela 2**

**Charakterystyka wyników wybranych badań klinicznych oceniających działanie trimetazydyny u pacjentów z PNS**

Autorzy	Rok	Liczba pacjentów	Dawka trimetazydyny	Follow up	Wyniki u pacjentów z PNS przyjmujących trimetazydynę, w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo
Fragasso i wsp. [16]	2011	44	3 × 20 mg dziennie	3 miesiące	Zwiększenie LVEF (z 35 ± 8% do 42 ± 11% v. z 35 ± 7% do 36 ± 6%; p = 0,02) Redukcja w klasie czynnościowej NYHA i poprawa jakości życia (p < 0,0001) Zmniejszenie REE (z 1677 ± 264 do 1580 ± 263 kcal/d.)
Gao i wsp. [17]	2011	955	Różna w zależności od protokołu	Badania obejmujące okres od 1966 do maja 2010	Zwiększenie LVEF zarówno u pacjentów z PNS wieńcowopochodną (WMD: 7,37%; 95% CI: 6,05–8,70; p < 0,01), jak i PNS niewieńcowopochodną (WMD: 8,72%; 95% CI: 5,51–11,92; p < 0,01) Zmniejszenie LVESV (WMD: 10,37 ml; 95% CI: 15,46–5,29; p < 0,01) Redukcja w klasie NYHA (WMD: 0,41; 95% CI: 0,51–0,31; p < 0,01) Zwiększenie czasu trwania wysiłku (WMD: 30,26 s; 95% CI: 8,77–51,75; p < 0,01) Zmniejszenie całkowitej śmiertelności (RR 0,29; 95% CI: 0,17–0,49; p < 0,00001), zdarzeń sercowo-naczyniowych i hospitalizacji (RR 0,42; 95% CI: 0,30–0,58; p < 0,00001)
Zhang i wsp. [19]	2012	884	Różna w zależności od protokołu	16 badań obejmujących okres od 1990 do 2010 roku	Zwiększenie LVEF (WMD: –6,46%, p < 0,0001) Zmniejszenie: LVESD (WMD: 6,67 mm; p < 0,0001), LVEDD (WMD: –6,05 mm; p < 0,0001), LVEDV (SMD: –0,38; p = 0,1) Redukcja w klasie NYHA (WMD: –0,57; p < 0,0003) i wydłużenie czasu wysiłku (WMD: 63,75 s; p < 0,0001) Zmniejszenie częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych (RR: 0,43; p = 0,03)
Fragasso i wsp. [20]	2013	669	3 × 20 mg lub 2 × 35 mg dziennie	38,76 ± 15,66 miesięcy w grupie z trimetazydyną	Zmniejszenie częstości hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR: 0,524; 95% CI: 0,352–0,781; p = 0,001) Zmniejszenie śmiertelności sercowo-naczyniowej (HR: 0,072; 95% CI: 0,019–0,268; p = 0,0001) Zmniejszenie śmiertelności całkowitej (HR: 0,189; 95% CI: 0,079–0,454; p = 0,0002)

CI (*confidence interval*) — przedział ufności; HR (*hazard ratio*) — ryzyko względne; LVEDD (*left ventricular end diastolic diameter*) — wymiar końcowo-rozkurczowy lewej komory; LVEDV (*left ventricular end diastolic volume*) — objętość końcowo-rozkurczowa lewej komory; LVEF (*left ventricular ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa lewej komory; LVESD (*left ventricular end systolic diameter*) — wymiar końcowo-skurczowy lewej komory; LVESV (*left ventricular end systolic volume*) — objętość końcowo-skurczowa lewej komory; PNS — przewlekła niewydolność serca; NYHA — *New York Heart Association*; REE (*resting energy expenditure*) — spoczynkowy wydatek energetyczny; RR (*relative risk*) — ryzyko względne; SMD (*standardized mean difference*) — standaryzowana średnia różnic; WMD (*weighted mean difference*) — średnia ważona różnic. Zaadaptowano i zmodyfikowano na podstawie Chruściel i wsp. [27]

W 2014 roku ukazała się praca Winter i wsp. [21], w której przeanalizowano wyniki stosowania trimetazydyny w grupie pacjentów z niewydolnością serca o etiologii niewieńcowej. Do prospektywnego, randomizowanego badania włączono 60 pacjentów. Wykazano, że trimetazydyna dodana do standardowego leczenia niewydolności serca nie powodowała istotnej poprawy funkcji lewej komory, tolerancji wysiłku czy jakości życia. Ponadto stosowanie trimetazydyny nie wiązało się ze zmianą wychwytu glukozy przez kardiomiocyty, zmniejszeniem stanu zapalnego, poziomu

amin katecholowych, stresu oksydacyjnego czy funkcji śródbłonna.

W tabeli 2 przedstawiono główne wyniki wybranych badań klinicznych oceniających działanie trimetazydyny u pacjentów z niewydolnością serca.

**TRIMETAZYDYNA W STABILNEJ CHOROBIE WIEŃCOWEJ**

W metaanalizie Danchin i wsp. ocenili działanie przeciwdławicowe trimetazydyny. Do analizy włączono dane z 218 badań obejmujących 19 028 pacjentów. Wykazano, że trimetazydy-

**Tabela 3**

**Przeciwwskazania i najczęstsze działania niepożądane trimetazydyny**

**Przeciwwskazania do stosowania trimetazydyny:**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą  
Choroba Parkinsona, objawy parkinsonizmu, drżenie, zespół niespokojnych nóg, inne zaburzenia ruchowe  
Istotne zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min)

**Działania niepożądane trimetazydyny:**

Zawroty głowy, ból głowy  
Ból brzucha  
Biegunka  
Nudności i wymioty  
Wysypka, świąd, pokrzywka  
Astenia  
Zaburzenia hematologiczne: agranulocytoza, małopłytkowość, plamica małopłytkowa

na, w porównaniu z placebo, powodowała zarówno istotne wydłużenie całkowitego czasu trwania wysiłku fizycznego, czasu do obniżenia odcinka ST o 1 mm, jak i czasu do początku dolegliwości dławicowych [22]. W aktualnych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących leczenia stabilnej choroby wieńcowej dopuszczono możliwość stosowania trimetazydyny w ramach terapii przeciwdławicowej drugiego rzutu u chorych wykazujących złą tolerancję standardowej farmakoterapii (klasa zaleceń IIb, poziom wiarygodności danych B) [23].

**DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE  
I PRZECIWWSKAZANIA DO STOSOWANIA  
TRIMETAZYDYNY**

Do niedawna lek ten był powszechnie uważany za bezpieczny i dobrze tolerowany, jednak w ostatnich latach zwrócono uwagę na rzadkie występowanie przypadków parkinsonizmu (drżenie, bezruch, hipertonia) u osób przyjmujących trimetazydynę [24, 25]. Wykazano, że **trimetazydyna może bezpośrednio odpowiadać za zaburzenia pozapiramidowe i parkinsonizm zarówno u pacjentów w podeszłym wieku, jak i u osób młodych**. Dlatego też trimetazydyna jest przeciwwskazana u pacjentów z wyżej wymienionymi objawami (tab. 3). W badaniach klinicznych zaobser-

wowano, że objawy neurologiczne ustępowały zwykle po zaprzestaniu przyjmowania leku. Należy także pamiętać, że stosowanie trimetazydyny jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkim upośledzeniem funkcji nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min). U chorych z umiarkowaną dysfunkcją nerek (klirens kreatyniny 30–60 ml/min) zalecana dawka dobową wynosi 35 mg. U osób w podeszłym wieku należy dostosować dawkowanie do funkcji nerek z zachowaniem należytej ostrożności. Najczęstsze działania niepożądane trimetazydyny przedstawiono w tabeli 3. Obecnie towarzystwa naukowe oraz Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) zalecają stosowanie preparatów trimetazydyny zgodnie z jej podstawowym wskazaniem rejestracyjnym u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową.

**PODSUMOWANIE**

Trimetazydyna ma wciąż status leku eksperymentalnego u pacjentów z niewydolnością serca, a obserwacje sugerujące możliwe korzystne działanie wyżej wymienionego leku są oparte na badaniach o małej liczebności i często retrospektywnych. Niewystarczająca liczba danych klinicznych skutkuje brakiem zaleceń dotyczących stosowania trimetazydyny w wytycznych Europejskiego Towarzystwa

Kardiologicznego dotyczących rozpoznania i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca [26]. Konieczne są zatem prospektywne, wieloośrodkowe badania z randomizacją w celu określenia miejsca trimetazydyny w farmakoterapii chorych z PNS.

## PIŚMIENNICTWO

- Ashrafian H., Neubauer S. Metabolic modulation in heart failure: high time for a definite clinical trial. *Heart* 2011; 97: 267–268.
- Gierczyński J., Gryglewicz J., Karczewicz E., Zaleska H. Red: Gałęska-Sobotka M. Niewydolność serca — analiza kosztów ekonomicznych i społecznych. Uczelnia Łazarskiego. Warszawa 2013.
- Lloyd-Jones D., Adams R.J., Brown T.M. i wsp. Heart disease and stroke statistics — 2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121: e46–215.
- Rywik T.M., Koziarek J., Piotrowski W. i wsp. Trends in heart failure mortality in Poland between 1980 and 2010. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2013; 123: 664–671.
- Mehta P.A., Dubrey S.W., McIntyre H.F. i wsp. Mode of death in patients with newly diagnosed heart failure in the general population. *Eur. J. Heart. Fail.* 2008; 10: 1108–1116.
- Gertz E.W., Wisneski J.A., Stanley W.C., Neese R.A. Myocardial substrate utilization during exercise in humans. Dual carbon-labeled carbohydrate isotope experiments. *J. Clin. Invest.* 1988; 82: 2017–2025.
- Stanley W.C., Recchia F.A., Lopaschuk G.D. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol. Rev.* 2005; 85: 1093–1129.
- Lommi J., Kupari M., Koskinen P. i wsp. Blood ketone bodies in congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 28: 665–672.
- Lommi J., Kupari M., Yki-Järvinen H. Free fatty acid kinetics and oxidation in congestive heart failure. *J. Am. Cardiol.* 1998; 81: 45–50.
- Okere I.C., Young M.E., McElfresh T.A. i wsp. Low carbohydrate/high-fat diet attenuates cardiac hypertrophy, remodeling and altered gene expression in hypertension. *Hypertension* 2006; 48: 1116–1123.
- Razeghi P., Young M.E., Ying J. i wsp. Downregulation of metabolic gene expression in failing human heart before and after mechanical unloading. *Cardiology* 2002; 97: 203–209.
- Lionetti V., Stanley W.C., Recchia F.A. Modulating fatty acid oxidation in heart failure. *Cardiovasc. Res.* 2011; 1: 202–209.
- Szwed H., Sadowski Z., Elikowski W. i wsp. 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.
- Lavanchy N., Martin J., Rossi A. Anti-ischemia effects of trimetazidine: P-NMR spectroscopy in the isolated rat heart. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 1987; 286: 97–110.
- Fragasso G., Pallosi A., Puccetti P. i wsp. A randomized clinical trial of trimetazidine, a partial free fatty acid oxidation inhibitor, in patients with heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48: 992–998.
- Fragasso G., Salerno A., Lattuada G. i wsp. Effect of partial inhibition of fatty acid oxidation by trimetazidine on whole body energy metabolism in patients with chronic heart failure. *Heart* 2011; 97: 1495–1500.
- Gao D., Ning N., Niu X., Hao G., Meng Z. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. *Heart* 2011; 97: 278–286.
- Zhao P., Zhang J., Yin X-G. i wsp. The effect of trimetazidine on cardiac function in diabetic patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Life Sci.* 2013; 92: 633–638.
- Zhang L., Lu Y., Jiang H. i wsp. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59: 913–922.
- Fragasso G., Rosano G., Baek S.H. i wsp. Effect of partial fatty acid oxidation inhibition with trimetazidine on mortality and morbidity in heart failure: results from an international multicenter retrospective cohort study. *Int. J. Cardiol.* 2013; 163: 320–325.
- Winter J.L., Castro P.F., Quintana J.C. i wsp. Effects of trimetazidine in nonischemic heart failure: a randomized study. *J. Card. Fail.* 2014; 20: 149–154.
- Danchin N., Marzilli M., Parkhomenko A., Ribeiro J.P. Efficacy comparison of trimetazidine with therapeutic alternatives in stable angina pectoris: a network meta-analysis. *Cardiology* 2011; 120: 59–72.
- Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. i wsp. 2013 Guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2013; 34: 2949–3003.
- Martí Massó J.F., Martí I., Carrera N., Poza J.J., López de Munain A. Trimetazidine induces parkinsonism, gait disorders and tremor. *Therapie* 2005; 60: 419–422.
- Masmoudi K., Masson H., Gras V., Andrejak M. Extrapyrmidal adverse drug reactions associated with trimetazidine: a series of 21 cases. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2012; 26: 198–203.
- McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D. i wsp. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 1787–1847.
- Chrusciel P., Rysz J., Banach M. Defining the role of trimetazidine in the treatment of cardiovascular disorders: some insights on its role in heart failure and peripheral artery disease. *Drugs* 2014; 74: 971–980.