Trimetazidin v léčbě stabilní anginy pectoris. TRIADA – (TRImetazidine in stable Angina twice DAily)

V. Chaloupka

Interní kardiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC

Souhrn: Primárním cílem národní studie TRIADA bylo zhodnocení účinnosti a snášenlivosti Preductalu MR (trimetazidin) v dávce 2krát 35 mg, který byl přidán k stávající léčbě maximálně dvěma antianginózními léky. Výsledky byly hodnoceny po 12 týdnech léčby a porovnávaly se s hodnotami před zahájením léčby. Zařazeno bylo 74 nemocných se stabilní námahovou anginou pectoris (AP), kteří měli pozitivní zátěžový test. Ke stávající léčbě maximálně dvěma léky byl přidán trimetazidin v dávce 2krát 35 mg denně (Preductal MR). Studie TRIADA potvrdila, že použití trimetazidinu v nové lékové formě je účinné a v léčbě anginy pectoris velmi dobře tolerované. Studie také potvrdila příznivý vliv trimetazidinu na výskyt záchvatů anginy pectoris i objektivní projevy ischemie při zátěžovém testu. Holterovské sledování jasně ukázalo, že metabolická léčba přidaná ke standardní antianginózní léčbě sníží výskyt symptomatické i asymptomatické ischemie. Navíc 12týdenní léčba trimetazidinem vedla ke zlepšení ve všech sledovaných ukazatelích kvality života pacientů s anginou pectoris, hodnocených s použitím dotazníku pro nemocné s anginou pectoris (The Seattle Angina Questionnaire).

Klíčová slova: angina pectoris – antianginózní léčba – kvalita života – trimetazidin

Trimetazidine in the treatment of stable angina pectoris TRIADA – (TRImetazidine in stable Angina twice Daily)

Abstract: The primary objective of the national study TRIADA was to evaluate the efficacy and tolerability of Preductal MR (trimetazidine) at a dose of 35 mg twice daily which was added to current therapy involving the maximum of two antianginal drugs. The outcome was evaluated after 12 weeks of therapy and compared with baseline data. The study included 74 patients with stable exertional angina pectoris (AP) and positive exercise testing results. Trimetazidine (Preductal MR) at a dose of 35 mg twice daily was added to their current therapy involving two drugs at most. TRIADA confirmed that the use of trimetazidine in a new pharmacological form is effective and well tolerated in the treatment of angina pectoris. The study also confirmed a beneficial effect of trimetazidine on the incidence of angina pectoris paroxysms and objective manifestations of ischaemia during exercise testing. Holter monitoring clearly showed that metabolic therapy added to standard antianginal therapy would reduce the incidence of symptomatic and asymptomatic ischaemia. In addition, 12-week therapy with trimetazidine helped improve all end points of quality of life of AP patients evaluated using a questionnaire for AP patients (The Seattle Angina Questionnaire).

Key words: Angina pectoris – Antianginal therapy – Quality of life – Trimetazidine

Úvod

Prakticky jediným v klinické praxi používaným lékem ze skupiny metabolických modulátorů je trimetazidin (TMZ), derivát piperazinu. I když je metabolická léčba stále pokládaná za relativně novou, byl trimetazidin uveden na trh již v roce 1980 a v současnosti je používán ve 46 zemích světa [1].

Podstatou účinku trimetazidinu je selektivní inhibice enzymu β oxidace mastných kyselin v mitochondriích – 3-ketoacyl-CoA-thiolázy (3-KAT). Výsledem je parciální inhibice oxidace mastných kyselin a stimulace oxidace glukózy [2]. Oxidací mastných kyselin vzniká sice více ATP, ale oxidace glukózy je energeticky výhodnější. Pro buňku je však zásadní snížení acidózy, které nejspíše vysvětluje kardioprotektivní účinky trimetazidinu. Trimetazidin nemá žádné hemodynamické účinky, neovlivňuje tedy hodnoty krevního tlaku a tepové frekvence v klidu ani při zátěži [2,3]. Cytoprotektivní účinky TMZ chrání proti důsledkům hypoxie a ischemie. Trimetazidin brání poklesu intracelulární koncentrace ATP, zajišťuje správnou funkci iontových pump a pomáhá zachovat buněčnou homeostázu.

Trimetazidin má prokazatelné antiischemické a antianginózní účinky v monoterapii i v kombinační léčbě u nemocných se stabilní anginou

Tab. 1. Klinická charakteristika souboru.

	počet	vyjádřeno v %
diabetes mellitus	17	23,0
hypertenze	51	68,9
dyslipidemie	59	79,7
kouření	4	5,4
infarkt myokardu v anamnéze	33	44,6
ejekční frakce ≤ 40 %	7	10,4
ejekční frakce > 40 %	60	89,6
CABG	30	58,8
PTCA	33	64,7

Tab. 2. Farmakologická léčba anginy pectoris při vstupu do studie.

	počet	vyjádřeno v %
beta-blokátory	64	86,5
nitráty	32	43,2
molsidomin	2	2,7
antagonisté Ca kanálů	11	14,9

pectoris. V řadě klinických studií potvrdil vyšší klinický přínos v kombinaci s hemodynamickým lékem, než je tomu u vzájemné kombinace 2 nebo 3 hemodynamických léků [4,5].

Největší z provedených studií představuje studie TRIMPOL II, která zkoušela účinnost trimetazidinu u 426 nemocných s námahovou AP léčených metoprololem 100 mg denně. Při srovnání se samotným metoprololem zlepšilo přidání trimetazidinu významně toleranci zátěže při zátěžové elektrokardiografii, čas dosažení 1 mm deprese ST, čas do objevení se stenokardie, maximální deprese ST i klinickou symptomatologii [6].

K podobným výsledkům dospěli i autoři společných českých a slovenských studií TRIKET I a II. Zařazeno bylo 320 nemocných se stabilní námahovou AP, kteří měli pozitivní zátěžový test a byli nedostatečně léčeni konvenčním antianginózním lékem. K této léčbě byl přidán trimetazidin v dávce 3krát 20 mg denně [7].

Primárním cílem národní studie TRIADA bylo zhodnocení účinnosti a snášenlivosti Preductalu (trimetazidin) v nové lékové formě MR v dávce 2krát 35 mg, který byl přidán k stávající léčbě maximálně dvěma antianginózními léky. Výsledky byly hodnoceny po 12 týdnech léčby a porovnávaly se s hodnotami před zahájením léčby.

Soubor nemocných a metodika

Jednalo se o multicentrickou otevřenou studii, do které bylo zařazeno 84 nemocných se stabilní námahovou AP a pozitivním zátěžovým testem. 10 nemocných nebylo zařazeno do statistického hodnocení pro velkou odchylku od protokolu. Hodnoceno bylo 74 nemocných (65 mužů a 9 žen) průměrného věku 62 ± 7,5 roků. Klinickou charakteristiku souboru ukazuje tab. 1. Zastoupení jednotlivých lékových skupin farmakologické léčby AP je zobrazeno v tab. 2.

Hlavním vstupním kritériem byla pozitivita zátěžového elektrokardiografického testu mezi 3. a 10. minutou protokolu, která byla definována jako a) vznik stenokardie spolu s horizontální nebo descendentní depresí úseku ST ≥ 1 mm 80 ms za bodem J minimálně ve dvou svodech ve srovnání s klidovým EKG, nebo b) depresemi úseků ST ≥ 1,5 mm i bez stenokardie. Klinická stabilita AP byla ověřena dvěma zátěžovými testy v odstupu jednoho týdne vstupního období (T-1 a T0), při nichž se celková doba tolerované zátěže nelišila o více než 20 %. Nemocným, kteří splňovali vstupní kritéria a neměli žádná vylučovací kritéria, byl přidán k jejich stávající léčbě na dobu 12 týdnů trimetazidin (Preductal MR) v dávce 2krát 35 mg denně. Na konci 12. týdne byl proveden třetí zátěžový test podle jednotného protokolu.

Všechny zátěžové testy se prováděly v dopoledních hodinách stejným lékařem, ve stejnou hodinu u daného pacienta za 2–4 hodiny po ranním užití studované léčby a bazální antianginózní terapie. Krátkodobě působící nitráty nesměly být podány méně než 2 hodiny před testem. Ve stejném období nesměl nemocný kouřit. Před zátěžovým testem se měřily klidová srdeční frekvence a krevní tlak. Krevní tlak byl měřen každé 3 minuty rtuťovým sfygmomanometrem během zátěže a na vrcholu zátěže. Srdeční frekvence byla měřena každou minutu. Elektrokardiogram se monitoroval nepřetržitě alespoň ve 3 svodech (aVF, V_1 a V_5) a 12 standardních svodů elektrokardiogramu (EKG) bylo zaznamenáváno každou minutu po dobu 15 vteřin. Odpočinek vsedě po zátěži trval deset minut nebo k počátečním hodnotám srdeční frekvence.

Pro posouzení efektu léčby se měřily následující proměnné: čas trvání zátěže (sec), čas do nástupu stenokardie (sec), čas do vzniku deprese ST úseku o 1 mm (sec), čas do objevení se deprese úseku ST ≥ 1,5 mm (sec), maximální deprese ST úseku (mm), celková vynaložená práce (Ws), srdeční frekvence, krevní tlak, příčiny ukončení zátěžového testu.

44 nemocných bylo zařazeno do podstudie 24hodinového monitorování EKG. Provádělo se před návštěvou T0 a před návštěvou T12, maximální doba před provedením zátěžových testů (ZT0 a ZT12) byla 2 ± 1 dny od návštěvy T0, resp. T12. 24hodinové sledování EKG se provádělo za standardních podmínek, stejnou osobou.

Nemocný byl poučen, jak podrobně má zaznamenávat aktivity a všechny potenciální bolesti na hrudi nebo pocity poruch rytmu (bušení srdce, přeskakování) během sledování, aby mohla být odlišena symptomatická a asymptomatická ischemie na 24hodinovém záznamu EKG. Hodnocené byly následující parametry: celkový počet a délka deprese ST úseku, celková délka němé ischemie a jiné změny úseku ST-T, hodnocení počtu, délky a typu arytmií.

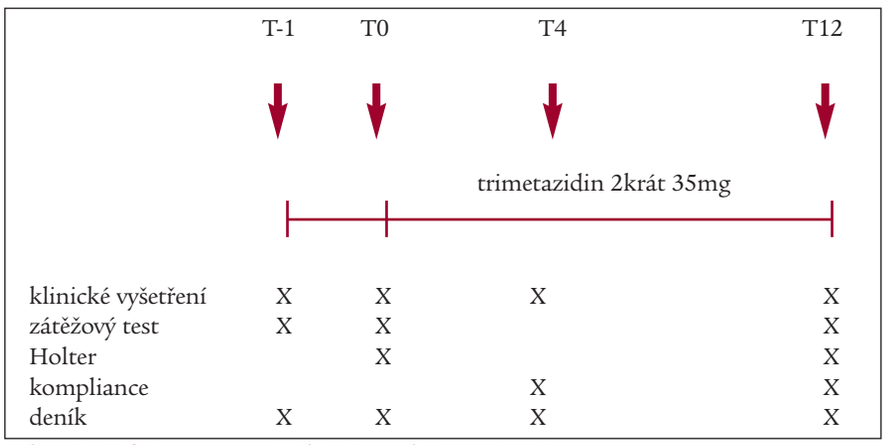
Při návštěvě T-1 obdržel nemocný deník a byl poučen, jak zaznamenávat údaje o počtu záchvatů anginy pectoris, spotřebě nitrátů, závažnosti bolesti (stupeň 1 = mírná, neomezující, 2 = střední, omezující pohyb, 3 = vážná, znemožňující pohyb). Záznam pacient prováděl po celou dobu trvání studie a na každé kontrolní návštěvě (T0, T4, T12) předal deník lékaři.

Součástí studie TRIADA bylo i hodnocení kvality života podle validovaného dotazníku The Seattle Angina Questionnaire (SAQ) [8]. Jedná se o dotazník s 11 otázkami vytvořený specificky pro pacienty se stabilní anginou pectoris. Otázky jsou zaměřeny na činnosti vedoucí k fyzickému omezení, na stabilitu onemocnění, na četnost bolestí, na spokojenost s léčbou i otázky zaměřené na vnímání nemoci (strach ze srdeční příhody nebo smrti).

Schéma uspořádání studie ukazuje obr. 1. Ve všech zúčastněných centrech byla studie schválena multicentrickou etickou komisí a lokálními etickými komisemi ve všech centrech. Všichni nemocní, kteří se studie zúčastnili, podepsali informovaný souhlas.

Statistické hodnocení

Data jsou zpracována deskriptivní statistikou a vyjádřena jako průměrná hodnota ± směrodatná odchylka. Účinnost trimetazidinu byla hodnocena s použitím párového t-testu za předpokladu normálního rozložení



Obr. 1. Schéma uspořádání studie TRIADA.

Tab. 3. Příčiny přerušení zátěžového testu.

	T-1		T0		T12	
	počet	%	počet	%	počet	%
Deprese ST ≥ 1 mm se stenokardií	65	89	65	89	29	39,7
Deprese ST > 1,5 mm bez stenokardie	8	11	8	11	15	20,5
Jiné	0	0	0	0	29	39,7

proměnné, a v ostatních případech s použitím Wilcoxova pořadového testu. Pro hodnocení účinnosti byl jako výchozí hodnota použit průměr ze dvou ergometrií ve vstupním období, které sloužily k ověření klinické stability nemocných (T-1 a T0). Rozdíly jsme pokládali za statisticky významné, jestliže nulová hypotéza byla zamítnuta na 5% hladině významnosti. V případech, kdy se u nemocného při závěrečné ergometrii (T12) neobjevila stenokardie nebo deprese úseků ST ≥ 1 mm ve srovnání s klidovým EKG, byla pro čas do objevení vzniku stenokardie a objevení se depresí úseků ST o 1 mm použita metoda odhadu, která se používá při hodnocení cenzurovaných údajů.

Výsledky

Tolerance zátěže

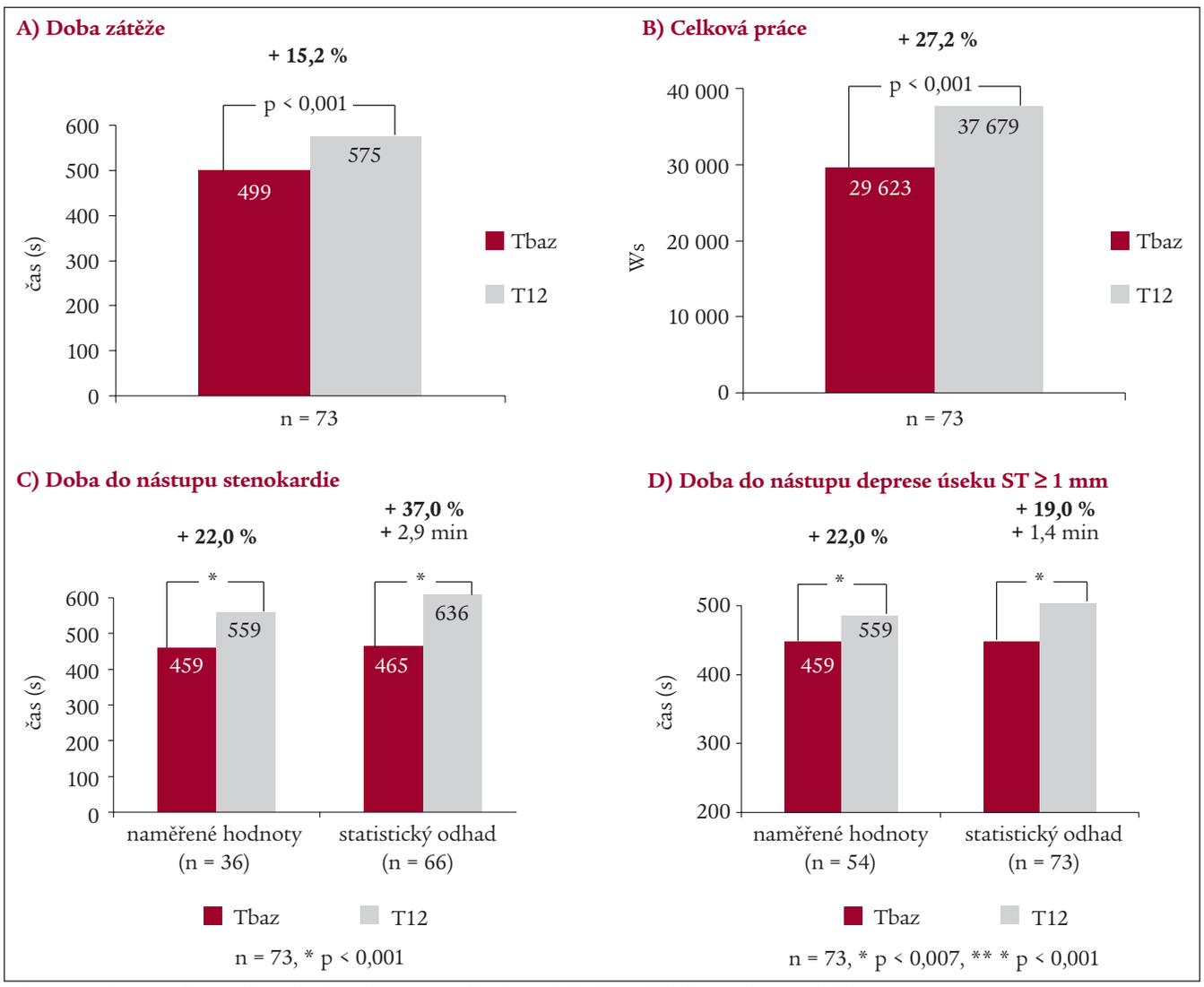
Celkový čas tolerované zátěže při ergometrickém testu se po 12 týdnech užívání trimetazidinu prodloužil z 499 ± 105 na 575 ± 119 s (15,2 %, p < 0,001), tj. o 76 s (obr. 2a). Celková vykonaná práce se prodloužila z 29 623 ± 10096 na 37 679 ± 13 168 Ws (p < 0,001), tj. o 8056 Ws (p < 0,001) (obr. 2b).

Antianginózní a antiischemické účinky

Průměrný čas do nástupu stenokardie při zátěžovém testu se po 12 týdnech užívání trimetazidinu prodloužil z 465 ± 98 na 636 ± 126 s (37 %, p < 0,001), tj. o 2,9 minut (obr. 2d). Čas do nástupu 1 mm deprese ST úseku se prodloužil z 448 ± 100 na 534 ± 125 s (19 %, p < 0,001), tj. o 1,4 minuty (obr. 2c). U 19 nemocných se deprese ST na konci studie neobjevily. Na začátku studie dosáhlo stenokardie 66 nemocných (90,4 %) a při návštěvě T12 pouze 36 nemocných (49,3 %).

Významně se změnily důvody ukončení zátěžového testu. Zatímco před přidáním trimetazinu byl test ukončen u 65 nemocných (89 %) pro limitující stenokardie, na konci studie to bylo pouze u 29 nemocných (39,7 %) (tab. 3).

Průměrný počet anginózních záchvatů klesl při léčbě trimetazidi-



Obr. 2. Ukazatele antianginózního a antiischemického účinku trimetazidinu.

nem z původních 3,7 ± 4,4 na 1,6 ± ± 2,5 záchvatů za týden (p < 0,001). Podobně i spotřeba nitroglycerinu klesla z původních 2,1 ± 3,5 na 0,7 ± 1,5 dávek/týden (p < 0,001).

Významně se také snížil stupeň klasifikace AP podle Kanadské kardiovaskulární společnosti (CCS). Zatímco před léčbou trimetazidinem bylo klasifikováno prvním stupněm pouze 7 nemocných (9,5 %), po 12 týdnech léčby trimetazidinem to bylo 31 nemocných (42,5 %).

Hemodynamické účinky

Trimetazidin neovlivnil klidové hodnoty systolického a diastolického krevního tlaku a srdeční frekvence. Léčba neovlivnila ani hodnoty dvojproduktu při maximální zátěži. Průměrná klidová srdeční frekvence byla 72 ± 13,4 min^{-1} a po 3měsíční léčbě trimetazidinem 71 ± 12,7 min^{-1}. Průměrná klidová hodnota systolického TK byla 136 ± 14,7 mm Hg a po léčbě trimetazidinem 135 ± 18,2 mm Hg, diastolického tlaku 81 ± 7,1 mm Hg a po léčbě trimetazidinem 82 ± ± 8,9 mm Hg. Průměrná hodnota dvojproduktu při maximální zátěži byla 20 540 ± 4 586 mm Hg. min^{-1} a po léčbě trimetazidinem 20 975 ± ± 4 673 mm Hg. min^{-1} (p = 0,343).

24hodinové monitorování EKG

V průběhu léčby trimetazidinem došlo k významnému snížení počtu úseků i celkového trvání symptomatické i asymptomatické ischemie (tab. 4 a 5). V obou případech se snížil i počet nemocných, u kterých se symptomatická nebo asymptomatická ischemie vyskytla. Statistické hodnocení poruch rytmu se neprovádělo pro jejich nízký výskyt.

Vliv trimetazidinu na kvalitu života nemocných se stabilní anginou pectoris

Dotazník The Seattle Angina Questionnaire nemá celkové skóre, jsou vyhodnoceny skupiny otázek a ty jsou převedeny na stupnici 0 (nejhorší) až 100 (nejlepší) podle návodu dotazníku. Obr. 3 ukazuje, že 12týdenní léčba trimetazidinem vedla ke zlepšení ve všech sledovaných ukazatelích kvality života pacientů s anginou pectoris.

Vedlejší účinky trimetazidinu

Nežádoucí účinky se ve studii TRIADA vyskytly u pěti nemocných (6,8 %), ale žádný z nich nebyl dáván do souvislosti s léčbou trimetazidinem (viróza, zvýšené pocení, diabetes mellitus po léčbě kortikoidy, hypertenze, trombóza výdutě a. poplitea, dyspepsie, tlak v epigastriu).

Diskuse

K dlouhodobé farmakologické léčbě nemocných s anginou pectoris (AP) se tradičně používají léky s hemodynamickým účinkem, jako jsou nitráty, beta-blokátory a antagonisté kalciových kanálů. Všechny tyto léky vedou, byť různými hemodynamickými účinky, k obnovení rovnováhy nabídky a spotřeby kyslíku v ischemickém myokardu. Snižují srdeční práci snížením afteroladu, preloadu, kontraktility nebo srdeční frekvence, nebo zvyšují dodávku kyslíku koronární vazodilatací, redistribucí krve a prodloužením diastoly [9]. V roce 2001 proběhl v České republice jako součást evropského projektu ATP průzkum (Angina Treatment Patterns Survey), který si kladl za cíl zjistit, jak jsou v Evropě léčeni nemocní s anginou pectoris. Průzkum prokázal, že nejčastěji se používá kombinační léčba a nejvíce požívanými léky byly nitráty. Na jednoho nemocného vycházelo v průměru 2,14 antianginózních léků [10].

Obecně by se měly v léčbě anginy pectoris více využívat beta-blokátory s dostatečně dlouhodobým účinkem, kardioselektivní bez vnitřní sympatomimetické aktivity, které jsou nejen velmi účinné v profylaxi ischemie, ale zásadním způsobem také ovlivňují prognózu. V této souvislosti je zajímavé a pozitivní zjištění, že při vstupu do studie TRIADA nebyly nejčastěji používanými léky nitráty, ale beta-blokátory (86,5 %).

Některé práce ukázaly, že kombinace hemodynamických léků antianginózní a antiischemický účinek proti monoterapii zvyšuje málo nebo vůbec [11,12]. Naproti tomu přidání trimetazidinu k hemodynamickému léku má zřetelný klinický efekt [6,7,13].

Většina dosavadních prací testovala trimetazidin IR (3krát 20 mg denně). V současné době je k dispozici trimetazidin MR (modified release) s dávkováním 2krát 35 mg denně. Studie TRIADA potvrdila, že použití trimetazidinu v nové lékové formě (Preductal MR) je v léčbě anginy pectoris účinné a velmi dobře tolerované. Studie také potvrdila příznivý vliv trimetazidinu na výskyt záchvatů anginy pectoris i objektivní projevy ischemie při zátěžovém testu.

Srovnáme-li studii TRIADA s předchozími studiemi, vidíme, že použití nové a pro nemocného výhodnější lékové formy s dávkováním 2krát denně vedlo k podobným výsledkům.

Tab. 4. Změny výskytu symptomatické ischemie u podstudie s 24hodinovým monitorováním EKG (n = 44).

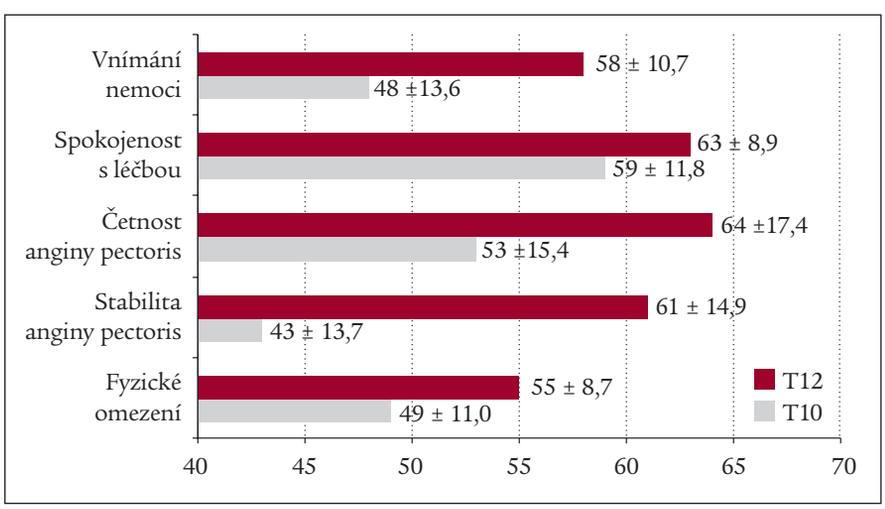
	T0	T12	p
počet nemocných se SI (n)	13 (29,5 %)	3 (6,8 %)	–
počet úseků SI (n)	3,7 ± 4,9	0,3 ± 0,6	0,003
celkové trvání SI (min)	47 ± 102	4 ± 14,4	0,017
maximální deprese ST při SI (mm)	1,6± 1,0	0,6 ± 1,2	0,074

SI – symptomatická ischemie, T0 – začátek studie, T12 – konec studie, po 12 týdnech léčby trimetazidinem

Tab. 5. Změny výskytu asymptomatické ischemie u podstudie s 24hodinovým monitorováním EKG (n = 44)

	T0 (n)	T12 (n)	p
počet nemocných se ASI (n)	21 (47,7 %)	14 (31,8 %)	–
počet úseků ASI (n)	17,8 ± 30,7	1,1 ± 1,8	0,005
celkové trvání ASI (min)	110 ± 278,4	46 ± 207,2	0,001
maximální deprese ST při ASI (mm)	1,3 ± 0,9	1,0 ± 1,1	0,28

ASI – asymptomatická ischemie, T0 – začátek studie, T12 – konec studie, po 12 týdnech léčby trimetazidinem



Obr. 3. Vliv léčby trimetazidinem na kvalitu života pacientů se stabilní anginou pectoris dle Seattle Angina Questionnaire (výsledky studie TRIADA) (T0 – začátek studie, T12 – konec studie po 3 měsících léčby trimetazidinem). U všech parametrů p < 0,001.

Důležitým ukazatelem účinnosti antianginózních léků je doba do nástupu 1 mm deprese ST se stenokardií, nebo 1,5 mm deprese ST na elektrokardiogramu bez stenokardie.

U podskupiny 238 nemocných, u kterých se deprese ST o 1 mm při závěrečném zátěžovém testu ve studii TRIKET I a II objevily a doba do jejich objevení byla změřena, a nikoliv odhadnuta metodou pro cenzurované údaje, bylo prodloužení o 68 s (17,2 %) [7].

Ve studii TRIADA se doba do nástupu 1 mm deprese ST úseku prodloužila o 1,4 minuty (19 %). Podobné výsledky byly i u ostatních sledovaných parametrů. Celkový čas tolerované zátěže při ergometrii se po 12 týdnech užívání trimetazidinu ve studii TRIKET I a II prodloužil o 61 sekund (11,7 %) a celková vykonaná práce se zvýšila o 6 372 Ws (21,4 %) [7]. Ve studii TRIADA se celkový čas tolerované zátěže prodloužil o 76 sekund (15,2 %) a celková vykonaná práce se zvýšila o 8 056 Ws.

Co ukázala studie TRIADA nového? Nové je především holterovské sledování na začátku a na konci studie, které jasně ukázalo, že metabolická léčba přidaná ke standardní antianginózní léčbě sníží výskyt symptomatické i asymptomatické ischemie.

Nové je i použití dotazníku pro nemocné s anginou pectoris (The Seattle Angina Questionnaire), který pomáhá objektivizovat změnu klinického stavu v průběhu léčby a pacientovo vnímání nemoci. I v tomto případě se ukázalo, že přidání trimetazidinu zlepšilo všechny sledované ukazatele.

Za cenné lze pokládat, že do studie TRIADA byly na rozdíl od předchozích studií zařazeni nejen nemocní léčení monoterapií hemodynamickým lékem, ale i nemocní léčení kombinací dvou léků z této skupiny. Zřetelné zlepšení objektivních i subjektivních ukazatelů léčby ukazuje na silný aditivní účinek, který lze těžko, vzhledem k současným znalostem o kombinační léčbě, očekávat od přidání dalšího léku z hemodynamické skupiny. Použití trimetazidinu nabízí účinnou alternativu u nemocných, u kterých není chirurgický nebo katetrizační revaskularizační zákrok vhodný nebo možný.

Je samozřejmě nutno přihlížet k menšímu počtu zařazených nemocných do studie TRIADA a také brát úvahu, že se podobně jako např. ve studii TRIKET jednalo o studii otevřenou.

Závěr

Otevřená multicentrická klinická studie TRIADA prokázala, že přidání trimetazidinu (Preductal MR 2krát 35 mg) ke stávající léčbě maximálně dvěma antianginózními léky má u nemocných se stabilní anginou pectoris výrazný aditivní antianginózní a antiischemickým efekt. Přidání trimetazidinu vedlo k významnému zvýšení tolerance zátěže a prodloužení času do výskytu objektivních i subjektivních známek ischemie myokardu. Trimetazidin působní na buněčné úrovni, nemá hemodynamické účinky a je nemocnými velmi dobře tolerován.

Literatura

1. Lopaschuk GD. Pharmacologic rationale for trimetazidine in the treatment of ischemic heart disease. Am J Cardiovasc Drugs 2003; 3(Suppl I): 21–26.
2. Kantor P, 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.
3. Marzilli M, Klein WW. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. Cor Artery Dis 2003; 14: 171–179.
4. Manchanda SC, Krishnaswami S. Combination treatment with trimetazidine and diltiazem in stable angina pectoris. Heart 1997; 78: 353–357.
5. Levy S and Group of South of France Investigators. Combination therapy of trimetazidine with diltiazem in patients with coronary artery disease. Am J Cardiol 1995; 76: 12B–16B.
6. Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol. Results of randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II). Eur Hear J 2001; 22: 2267–2274.
7. Hradec J, Filipová J. TRIKET I a II (TRImetazidin v Kombinaci s Existující Terapií). Výsledky české a slovenské multicentrické studie u 320 nemocných se stabilní námahovou anginou pectoris. Cor Vasa 2001; 43: 436–442.
8. Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA et al. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1995; 25: 333–341.
9. Bultas J. Léčba anginy pectoris. Jak dnes, jak zítra? Medicína po promoci 2004; 5: 14–30.
10. Hradec M, Chaloupka V, Sachová M. Angina Treatment Patterns Survey: Současný stav diagnostiky a léčby nemocných se stabilní anginou pectoris v České republice. Cor Vasa 2003; 45: 173–180.
11. Packer M. Combined beta-adrenergic and calcium-entry blockade in angina pectoris. N Engl J Med 1989; 320: 709–718.
12. Savonitto S, Ardissino D, Egstrup K et al. Combination therapy with metoprolol and nifedepine versus monotherapy in patients with stable angina pectoris. International Multicenter Angina Exercise (IMAGE) Study. J Am Coll Cardiol 1996; 27: 311–316.
13. Kolbel F, Bada V. Trimetazidine in geriatric patients with stable angina pectoris: The Tiger Study. Int J Clin Pract 2003; 57: 867–870.

Seznam lékařů, kteří se studie TRIADA účastnili:

MUDr. Tomáš Brabec, Brno; MUDr. Petr Bouchal, Brno; MUDr. Ivana Pirochtová, Brno; MUDr. Milan Dunaj, Litomyšl; MUDr. Ladislav Fábik, Písek; MUDr. Petr Heinc, Olomouc; MUDr. Eduard Kroupa, Hořovice; MUDr. Alexander Mezírka, Krnov; MUDr. Jana Píšová, Hradec Králové; MUDr. Lubomír Polák, Opava; MUDr. Pavel Rataj, Kroměříž; MUDr. Karel Šesták, Tábor; MUDr. Milan Štěrbák, Plzeň

doc. MUDr. Václav Chaloupka, CSc.
www.fnbrno.cz
e-mail: vchaloup@fnbrno. cz

Doručeno do redakce: 6. 2. 2006
Přijato po recenzi: 31. 3. 2006