

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

TRIMETAZIDINA EM PACIENTES COM ANGINA ESTÁVEL DE DIFÍCIL
CONTROLE E DIABETES MELITO TIPO 2: UM ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

LETÍCIA WEISS RIBEIRO

Porto Alegre, dezembro de 2005

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

TRIMETAZIDINA EM PACIENTES COM ANGINA ESTÁVEL DE DIFÍCIL
CONTROLE E DIABETES MELITO TIPO 2: UM ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO

LETÍCIA WEISS RIBEIRO

Orientadora: Profa. Dra Carísi Anne Polanczyk

Co-orientador: Prof. Dr. Jorge Pinto Ribeiro

Dissertação de Mestrado: Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Cardiologia

Porto Alegre, novembro de 2005

SUMÁRIO

	<u>Página</u>
SUMÁRIO	<u>3</u>
LISTA DE ABREVIATURAS	<u>4</u>
DEDICATÓRIA	<u>5</u>
AGRADECIMENTOS	<u>6</u>
TÍTULO (português)	<u>8</u>
RESUMO	<u>9</u>
ABSTRACT	<u>10</u>
ARTIGO ORIGINAL (português)	<u>11</u>
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	<u>25</u>
TABELAS E FIGURAS (português)	<u>29</u>
TÍTULO (inglês)	<u>36</u>
ABSTRACT	<u>37</u>
ARTIGO ORIGINAL (inglês)	<u>38</u>
REFERECES	<u>50</u>
TABLES AND FIGURES	<u>54</u>

LISTA DE ABREVIATURAS

DM	Diabetes Melito
PA	Pressão Arterial
ECG	Eletrocardiograma
CCS	Canadian Cardiovascular Society Classification of Effort Angina
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
MAPA	Monitorização Ambulatorial de PA
A1c	Teste A1c

DEDICATÓRIA

Aos meus pais e irmãos

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Profa. Dra. Carísi Anne Polanczyk, pelo modelo de médica, professora e pesquisadora, pela ajuda imprescindível durante toda a minha formação como residente e pela participação constante e disponibilidade em todos os momentos da realização desta pesquisa.

Ao meu co-orientador, Prof. Dr. Jorge Pinto Ribeiro, pelo incentivo e contribuição ativa para o melhor programa de residência em cardiologia, do qual tive o privilégio fazer parte, e fundamental contribuição para finalização do meu mestrado.

À Profa. Dra. Nadine Clausell, por ter despertado em mim, ainda durante a faculdade, o desejo de ser cardiologista e ter contribuído de forma decisiva para minha formação acadêmica, sabendo dosar de forma eficiente as conversas boas e as “difíceis”.

À Dra. Cristiane Bauermann Leitão, um exemplo de médica, de pesquisadora e, principalmente, de amiga e pela ajuda incansável na minha formação como médica e como mestranda, sempre me instigando a estudar mais e produzir mais.

Ao Prof. Dr. Waldomiro Carlos Manfrói, por ter me aceito como aluna de iniciação científica e despertado em mim a vontade de ser pesquisadora.

Ao Dr. Gabriel Grossman, e Dr. Roberto Ludwig, pela confiança na minha capacidade de trabalho e ajuda no início da minha vida profissional.

Aos meus colegas de ambulatório de Cardiopatia Isquêmica, em especial à Dra. Raquel Melchior Roman e ao Dr. Paulo Vicente Sparano Camargo, pela amizade, apoio e pelos momentos de agradável convivência nas intermináveis tardes na zona 18.

Às minhas grandes amigas e companheiras dos bons e maus momentos, Raquel Scherer de Fraga, Tatiana Helena Rech e Paula Blasco Gross, por sempre terem as palavras certas nas horas precisas.

Ao meu pai, por acreditar em mim antes de qualquer pessoa e, dessa forma, me encorajar sempre, sendo o maior responsável por todas as minhas conquistas. Pelo seu bom senso, equilíbrio e honestidade, que são espelho para todos os momentos da minha vida.

À minha mãe, minha amiga, minha fã incondicional e a pessoa mais determinada e corajosa que já conheci. Suas lutas e, freqüentemente, conquistas são uma constante inspiração.

Aos meus irmãos, por estarem sempre comigo, companheiros e amigos de uma vida inteira.

**Trimetazidina em Pacientes com Angina Estável de difícil controle e
Diabetes Melito Tipo 2: um ensaio clínico randomizado**

Título resumido: Trimetazidina em angina refratária

Letícia Weiss Ribeiro

Jorge Pinto Ribeiro

Ricardo Stein

Carísi Anne Polanczyk

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Endereço para correspondência

Carísi A. Polanczyk
Hospital de Clínicas de Porto Alegre,
Rua Ramiro Barcelos 2350, sala 2225
90035-007, Porto Alegre, RS,
Fone: +55 51 21018671
Fax: +55 51 21018657
e-mail: cpolanczyk@hcpa.ufrgs.br

Resumo

Objetivos: Avaliar a eficácia anti-isquêmica e efeito metabólico da trimetazidina em pacientes com angina refratária e diabetes melito (DM) tipo 2, em uso de pelo menos duas medicações de efeito hemodinâmico, sem condições de revascularização. **Métodos:** Ensaio clínico randomizado, cruzado, duplo-cego, conduzido em 10 pacientes com DM tipo 2 e angina estável, em tratamento com pelo menos 2 anti-anginosos clássicos. Pacientes foram randomizados para receber trimetazidina (20 mg 3 vezes ao dia) ou placebo, por períodos de 6 semanas. Avaliação clínica, laboratorial, ergométrica e monitorização de pressão arterial (MAPA) e Holter de 24 horas foram realizadas no início do estudo e ao término de 6 semanas de cada intervenção. **Resultados:** Os pacientes em tratamento com trimetazidina apresentaram melhora significativa na classe funcional da angina ($p < 0,05$), com diminuição significativa no número de episódios de crise anginosa por semana e na dose de nitrato sub-lingual utilizada ($p < 0,05$). O tempo de início da isquemia no teste ergométrico foi maior após o uso da trimetazidina (229 ± 126 s no basal, 276 ± 101 s após o placebo e 348 ± 145 s após a trimetazidina; $p < 0,05$). Não houve diferença nos níveis de pressão arterial, frequência cardíaca e duplo-produto nas 24h, avaliadas concomitantemente com Holter e MAPA, ou no controle glicêmico e lipídico entre as intervenções. **Conclusões:** O uso da trimetazidina mostrou-se eficaz como tratamento coadjuvante da angina estável de difícil manejo em pacientes com DM tipo 2 em uso de múltiplos anti-anginosos, sem alteração de variáveis hemodinâmicas avaliadas nas 24 h. Estes dados ampliam o espectro de emprego da trimetazidina no manejo de pacientes sintomáticos e com limitadas opções de tratamento.

Palavras-chave: Trimetazidina, angina estável, diabetes melito tipo 2, terapia combinada, efeito metabólico, teste ergométrico.

Abstract

Aims: To evaluate the anti-ischemic and metabolic effect of trimetazidine in patients with refractory angina and type 2 diabetes (DM2) not eligible for revascularization and using at least two hemodynamic agents. **Methods:** Randomized, double-blind, crossover clinical trial conducted in 10 patients. Patients were randomized to receive trimetazidine (20 mg 3 times a day) or placebo for 6-week periods. Clinical and exercise evaluations, in addition to 24-h ambulatory blood pressure and Holter monitoring were carried out at baseline and at the end of each 6-week intervention period. **Results:** The patients receiving trimetazidine presented significant improvement in terms of angina functional class ($p<0.05$), with decrease in the number of weekly angina episodes at rest and in the sublingual nitrate dose ($p<0.05$). Time to 1 mm ST-segment depression was increased after trimetazidine use (229.2 ± 126.1 s at baseline, 276.3 ± 100.9 s after placebo and 347.5 ± 144.6 s after trimetazidine; $p<0.001$). No differences were observed between treatments group in terms of 24h-blood pressure, heart rate and rate-pressure product as evaluated concomitantly with ambulatory blood pressure and Holter monitoring, or in terms of glycemic and lipid profile. **Conclusions:** The combined use of trimetazidine and haemodynamic agents was efficient to treat stable refractory angina in DM2 patients, significantly improving clinical and exercise parameters. The present data support the use of trimetazidine in the management of symptomatic patients with limited treatment options.

Keywords: Trimetazidine, angina pectoris, type 2 diabetes mellitus, combination therapy, metabolic agent, exercise testing.

Introdução

A cardiopatia isquêmica, em suas várias apresentações clínicas, representa uma das principais causas de morbimortalidade no Brasil e no mundo todo. A angina estável, caracterizada por episódios de desconforto torácico causado pela isquemia miocárdica induzida pelo estresse, requer controle intenso dos fatores de risco, tratamento medicamentoso e/ou intervencionista, a fim de melhorar a qualidade de vida do paciente, diminuindo os episódios dos sintomas de isquemia, além de prevenir infarto agudo do miocárdio (IAM) e morte (1).

Pacientes com diabetes melito tipo 2 (DM2) apresentam prevalência maior de doença arterial coronariana, sendo o risco de IAM semelhante ao de pacientes não-diabéticos com infarto prévio (2). Nestes pacientes a cardiopatia, com frequência, se apresenta de forma mais agressiva, difusa e de difícil abordagem.

Embora muita ênfase seja despendida na avaliação de diferentes formas de revascularização de lesões coronarianas, é conhecido que pacientes com doença aterosclerótica coronariana frequentemente apresentam episódios de angina recorrente, devido à progressão da doença e reestenose pós-procedimento (3). Em ensaios clínicos randomizados que compararam diferentes estratégias de revascularização, um número expressivo de pacientes apresentava angina e permanecia em uso de medicação antianginosa após 1 ano de acompanhamento (4,5), perfazendo até 62% após cirurgia e 81% dos pacientes após procedimento percutâneo (6). Apesar do uso de fármacos anti-anginosos tradicionais, como beta-bloqueadores, antagonistas do canal de cálcio e nitratos, não é infrequente pacientes com sintomas persistentes e de difícil manejo, para os quais terapias de revascularização não são indicadas, por dificuldades técnicas do procedimento ou por anatomia desfavorável (7).

Nos últimos anos, uma nova classe de anti-anginosos, chamados de agentes metabólicos, têm sido estudada como opção de tratamento (8). A trimetazidina é um

medicamento com mecanismo de ação metabólico, não interferindo com o fluxo sanguíneo coronariano. Ela exerce seu efeito através da diminuição da oxidação dos ácidos graxos no coração, juntamente com o aumento da oxidação da glicose, pela inibição da ação da 3-cetoacil coenzima A tiolase no coração isquêmico; desta forma, modificando o substrato energético cardíaco, tem ação citoprotetora cardíaca direta, sem alterar o consumo miocárdico de oxigênio (9,10).

Diversos estudos têm sugerido que, em pacientes com angina estável, não diabéticos, o tratamento combinado com drogas de ação hemodinâmica (beta-bloqueadores, bloqueadores de canal de cálcio e nitratos) e drogas com ação metabólica (trimetazidina) é mais efetivo e bem tolerado, aumentando o limiar desencadeante dos sintomas isquêmicos e otimizando as variáveis avaliadas pelo teste ergométrico (11,12,13,14). Em uma meta-análise de 12 ensaios clínicos, foi demonstrada redução significativa no número de crises de angina e melhora no tempo de início de isquemia nos pacientes tratados com trimetazidina (15). Entretanto, a maioria dos trabalhos utilizou a trimetazidina como monoterapia (11, 12) ou o segundo medicamento a ser associado para o controle da angina (13,14), incluindo-se aí o grupo de pacientes com DM2. Alguns trabalhos analisaram o sub-grupo de diabéticos em especial, mas também neles o tratamento antianginoso incluía apenas dois medicamentos (16).

Devido à significativa prevalência de pacientes com DM2, sintomáticos do ponto de vista cardiovascular e sem condições de revascularização cirúrgica ou percutânea, e aos possíveis benefícios da utilização da trimetazidina como medicamento adjuvante no tratamento clínico otimizado destes pacientes, foi conduzido um ensaio clínico com objetivo de avaliar a eficácia da trimetazidina no controle da angina em pacientes com DM2 e em uso de pelo menos dois medicamentos antianginosos de efeito hemodinâmico, seu efeito no duplo-produto isquemia limitante e os efeitos metabólicos da medicação nesta população específica.

Métodos

Pacientes

Foi realizado um ensaio clínico randomizado, cruzado, duplo-cego em pacientes com cardiopatia isquêmica estável e DM2, em atendimento no ambulatório do Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Foram incluídos pacientes com DM2 e razoável controle glicêmico, e que apresentassem angina estável classe II ou III da Classificação Canadense de Angina (CCS) caracterizada após entrevista clínica, em uso de pelo menos dois medicamentos antianginosos com efeito hemodinâmico, com terapia plena anti-isquêmica segundo a equipe, com teste de esforço inicial demonstrando infra-desnivelamento de segmento ST e que concordassem em participar do estudo. Os pacientes não apresentavam mudança nos esquemas terapêuticos nos últimos quatro meses. Em todos os casos, cineangiocoronariografia foi revisada para afastar possibilidade de procedimento de revascularização miocárdica percutânea ou cirúrgica.

Foram excluídos pacientes com impossibilidade de realizar exercício físico por quaisquer motivos limitantes e história de quadros de instabilização clínica, como angina instável, infarto agudo do miocárdio ou procedimentos de revascularização nos últimos três meses de acompanhamento. Também não foram considerados elegíveis indivíduos com expectativa de vida reduzida pela presença de outras doenças e co-morbidades. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição e todos participantes assinaram termo de consentimento informado antes da sua inclusão.

Randomização e Intervenção

Após o preenchimento de consentimento informado, os pacientes foram randomizados de modo cruzado para dois grupos: placebo ou trimetazidina, por dois períodos de seis

semanas. O método de randomização foi conduzido de modo aleatório e consecutivo para estabelecer o grupo inicial de tratamento. O estudo foi duplo-cego, nem os pacientes ou os investigadores sabiam do fármaco administrado.

Antes do fármaco/placebo ser dispensado, os pacientes foram submetidos a diferentes testes propedêuticos: teste ergométrico e colocação de Holter de 24 horas, para quantificação de isquemia cardíaca. Monitorização ambulatorial de pressão arterial (MAPA), bem como coleta de sangue para posterior análise bioquímica (perfil lipídico, glicose de jejum e teste A1c). O tratamento convencional com, pelo menos, dois antianginosos clássicos foi mantido, bem como as demais medicações, e os pacientes e médicos responsáveis foram orientados a não modificarem o uso dos fármacos durante o período do estudo.

Após a coleta de dados basais, os pacientes recebiam frascos padronizados contendo 126 cápsulas, sendo orientados a tomar uma cápsula três vezes ao dia (a cada 8 horas). Os comprimidos de trimetazina foram doados pelo laboratório Servier do Brasil e foram encaminhados para elaboração de cápsulas em uma farmácia de manipulação, com a produção de respectivos placebos, idênticos em aparência, odor e paladar.

Cada período de intervenção foi de seis semanas, após o qual os pacientes foram reavaliados do ponto de vista clínico, laboratorial e submetidos a novo teste ergométrico, Holter de 24 horas e MAPA. Ao término da primeira intervenção, foi realizado um período de retirada (*wash-out*) de duas semanas e cruzamento para o outro grupo, seguidos por mais seis semanas de intervenção e nova reavaliação completa ao final deste período (Figura 1).

Desfechos

O desfecho primário de interesse foi o tempo de exercício para início da isquemia. Como medidas secundárias foram considerados sintomas de angina, alterações

eletrocardiográficas e da pressão arterial de 24 horas, além de parâmetros metabólicos. Após os períodos de 6 semanas de intervenção, pacientes eram submetidos a uma avaliação clínica, com coleta de informações sobre classe funcional, necessidade de uso de dinitrato de isossorbida sub-lingual, demais medicações em uso, tolerabilidade e adesão ao fármaco em estudo.

A ergometria foi realizada após a randomização e após as seis semanas do uso de trimetazidina e/ou de placebo (em dois momentos, antes e após o cruzamento). O protocolo utilizado na ergometria foi o de Bruce (equipamento Imbramed, programa ErgoPC 2,0), e o teste foi definido como positivo quando observado infra-desnivelamento retificado ou descendente de, no mínimo, 1,0 mm do segmento ST 0,06 segundos após o ponto J em, pelo menos, duas derivações ou na presença de sintoma compatível com angina (17). Os demais parâmetros utilizados na ergometria foram: tempo total de duração do exercício, equivalentes metabólicos (METs) máximos, duplo-produto máximo e duplo-produto de isquemia (quando atingido 1,0 mm de infra-desnivelamento do segmento ST).

A carga total em 24 horas de isquemia foi avaliada pela monitorização eletrocardiográfica (Holter) e da pressão arterial (MAPA) simultânea. A avaliação eletrocardiográfica ambulatorial foi realizada por 24 horas, com registro em três canais, através de gravador DMS 300-6 (DMS, Escondido, California, USA). Os registros foram avaliados com utilização do programa CardioScan 8.0. Foi considerado positivo um infra-desnivelamento horizontal do segmento ST de 1,0 mm no canal 1 e de 2,0 mm no canal 2 (18).

Para todas medidas da pressão arterial foi avaliada concomitantemente a frequência cardíaca, calculado o duplo produto e a presença ou não de alterações isquêmicas no traçado eletrocardiográfico de 24 horas.

A pressão arterial das 24 horas foi medida por oscilometria (Spacelabs 90207), com intervalos de 15 minutos durante o dia e 20 minutos durante a noite. Pacientes foram orientados

a manter suas atividades habituais durante as monitorizações de Holter e MAPA e anotarem em um diário os horários de medicações, refeições, hora de dormir e quaisquer sintomas que apresentassem. As médias de pressão arterial de 24 horas diurnas e noturnas foram analisadas (19).

No início do estudo e após cada período de intervenção, foram dosadas glicemia de jejum sérica, hemoglobina glicada (HbA1c), colesterol total, HDL-colesterol e triglicerídeos. A medida do teste A1c foi realizado por cromatografia de alta precisão HPLC (high performance liquid chromatography) em aparelho Merck-Hitachi 9100 por método de coluna com troca de cátions e os valores de referência serão 2,7-4,3%. A glicemia foi medida pelo método enzimático colorimétrico glicose-peroxidase (Biodiagnóstica). O LDL-colesterol foi calculado usando a equação de Friedewald. O perfil lipídico foi medido pelo método enzimático colorimétrico. Todos testes bioquímicos foram dosados conforme rotina do Laboratório Central de Patologia Clínica da instituição.

Análise estatística

Foi realizado cálculo de tamanho da amostra considerando-se uma diferença no tempo total de esteira de 60 seg entre as intervenções, com poder de 80% e erro alfa de 5%, com um número de pacientes incluídos (n) de 12 (20). Foi realizada uma análise interina após a inclusão do décimo paciente, e o estudo foi interrompido devido ao benefício encontrado nos pacientes em uso de trimetazidina. O efeito da trimetazidina no controle dos sintomas anginosos (classe funcional) foi comparado pelo teste qui-quadrado. Para análise das variáveis contínuas (tolerância ao exercício, duplo-produto, carga isquêmica, episódios de angina e números de comprimidos de nitrato sublingual/semana), os grupos foram comparados através de análise de variância para medidas repetidas, usando modelos lineares (PROC GLM), sendo considerado

significativo um $P < 0,05$. Os dados foram analisados em programa estatístico SPSS para Windows, versão 11.5.

Resultados

Dez pacientes foram incluídos no estudo e todos relataram adesão total ao medicamento ou ao placebo. Todos completaram as avaliações clínicas, laboratoriais e ergométricas, mas dois pacientes foram excluídos das análises de MAPA e Holter por dificuldade de leitura dos aparelhos durante os seguimentos (não toleraram as medições periódicas). Na Tabela 1 estão descritas as características clínicas e laboratoriais basais dos pacientes e a Tabela 2 apresenta as medicações em uso. A idade variou entre 53 e 74 anos; 60% apresentavam DM2 há menos de 10 anos e 70% não faziam uso de insulina. Vinte por cento estava em uso de insulina e antidiabético oral. Os pacientes apresentavam cardiopatia isquêmica grave, com tempo total de esteira variando entre 176 seg. e 600 seg. alcançando, em média 6,0 METs. Encontravam-se com máximo tratamento antianginoso tolerado, evidenciado pelos níveis de pressão arterial e frequência cardíaca em repouso. Oitenta por cento dos pacientes apresentavam revascularização miocárdica prévia (70% revascularização percutânea) e estavam em uso de tratamento antianginoso combinado, utilizando, preferencialmente, nitratos e beta-bloqueadores (60% dos pacientes). Trinta por cento encontrava-se em uso das três drogas antianginosas e 10% em uso de nitrato e bloqueador de canais de cálcio. Oitenta por cento dos pacientes também estavam em tratamento para dislipidemia (Tabela 2).

Classe funcional e teste de esforço

Durante o período de uso da trimetazidina os pacientes relataram uma melhora significativa da classe funcional. Na análise basal, todos os indivíduos estavam em classe

funcional II e III, que permaneceu inalterada com o placebo, mas foi reduzida para 30% com uso da trimetazidina ($p < 0,01$) (Figura 2). Não houve diferença entre estes achados naqueles pacientes que receberam inicialmente trimetazidina ou placebo. As demais variáveis clínicas também apresentaram melhora significativa após o uso da trimetazidina, quando comparada com o placebo: o número de episódios semanais de crises de angina reduziu de $2,2 \pm 1,0$ episódios para $0,4 \pm 0,7$ com trimetazidina ($p < 0,01$) e $1,5 \pm 0,8$ após placebo ($p < 0,05$).

O consumo de nitrato sub-lingual semanal também seguiu a mesma tendência, diminuindo de $1,5 \pm 1,2$ mg para $0,1 \pm 0,3$ mg *versus* $1,4 \pm 0,7$ mg ($p < 0,001$), respectivamente.

As medidas da pressão arterial e frequência cardíaca em repouso e no pico máximo do esforço durante a ergometria foram semelhantes nos três momentos. Conseqüentemente, o duplo produto máximo e a estimativa de consumo de oxigênio (MET) não diferiram entre os momentos (Tabela 3). Entretanto, após o uso da trimetazidina ocorreu um aumento no tempo total de esteira em comparação com placebo e com os valores basais.

Parâmetros metabólicos

Não foi observada alteração no controle glicêmico dos pacientes após uso de trimetazidina ou placebo, mantendo-se semelhante em relação aos valores basais. A glicemia em jejum média foi de 145 ± 53 mg/dL no basal, 156 ± 46 mg/dL após trimetazidina e 135 ± 32 mg/dl após placebo; e a hemoglobina glicada foi de $5,5 \pm 1,4\%$, $5,9 \pm 1,4\%$, $6,2 \pm 1,5\%$, respectivamente. O controle do perfil lipídico também permaneceu inalterado durante o estudo após cada intervenção.

Monitorização ambulatorial da pressão arterial e frequência cardíaca de 24 horas

Na Figura 3 estão ilustrados os resultados médios da monitorização de 24 horas no basal e após cada terapia. Os valores de frequência cardíaca e pressão arterial de 24 horas foram muito semelhantes entre os pacientes em uso de placebo ou trimetazidina. Não houve modificação significativa nas médias de duplo-produto dentro das 24 horas analisadas, tanto sob uso de trimetazidina quanto placebo. A análise de alteração do segmento ST (carga de isquemia) nas 24 horas mostrou que apenas dois pacientes apresentaram infradesnívelamento considerado positivo, ambos apenas na avaliação basal, não sendo possível a análise deste parâmetro.

Discussão

Os resultados encontrados neste estudo mostram que os pacientes com angina estável diabéticos tipo 2 e com limitações à revascularização se beneficiam da associação da trimetazidina aos medicamentos usuais, sem que haja dificuldade de tolerância a uma droga adicional, como ocorre frequentemente quando tenta-se aumentar progressivamente as doses de beta-bloqueadores, nitratos ou bloqueadores de cálcio ou fazer múltiplas combinações entre estes. Além disso, tais opções trazem consigo algumas potenciais limitações como bradicardia sintomática, hipotensão, mal estar, muitas vezes tornando intolerável a continuidade do tratamento. A adição da trimetazidina resultou em melhora significativa na qualidade de vida dos pacientes, traduzida pela melhora na classe funcional da angina, com 70% dos pacientes encontrando-se em classe I após a associação da trimetazidina, diminuição significativa de episódios de dor anginosa em repouso, bem como a dose de nitrato sub-lingual utilizada. O estudo também encontrou aumento no tempo total de exercício e no tempo para início de isquemia, avaliados pelo teste ergométrico. Tanto na análise dos parâmetros ergométricos

quanto na avaliação de 24 horas com Holter e MAPA não foi observada diferença significativa nas médias hemodinâmicas entre os grupos; esse achado era esperado, sendo a trimetazidina um antianginoso com efeito metabólico.

O manejo da cardiopatia isquêmica, em especial da angina refratária, em pacientes com DM2 é um desafio para o clínico cardiologista. Apesar dos notáveis avanços tanto na área da terapêutica clínica quanto na intervencionista, incluindo as novas opções de stents recobertos, esses pacientes permanecem com elevados índices de mortalidade e morbidade como consequência de aterosclerose acelerada mesmo após revascularização cirúrgica ou percutânea. Em ensaios clínicos randomizados de revascularização, a mortalidade descrita foi de até 19,6% após cirurgia e 35% após angioplastia para esta população (4). Os índices de reestenose pós-procedimento diminuíram consideravelmente após o advento dos stents recobertos, mas ainda chegam a 7% após um ano de seguimento (21). Opções terapêuticas alternativas têm sido estudadas, mas ainda não demonstraram melhora significativa com relação ao tratamento clínico, como é o caso da revascularização trans-miocárdica por laser ou uso de dispositivos externos de contra-pulsão. O uso da angiogênese ainda continua em avaliação experimental e os resultados dos ensaios clínicos realizados até a presente data não foram nada auspiciosos. Considerando as limitações associadas aos tratamentos convencionais e alternativos, parece atrativo e útil o potencial benefício de uma droga adicional, a qual apresenta um ótimo perfil de segurança, ao tratamento com fármacos tradicionais.

Vários trabalhos foram publicados avaliando o potencial efeito da trimetazidina como antianginoso, sendo a maioria em pacientes não diabéticos; inicialmente ela foi utilizada como monoterapia e comparada ao tratamento com antianginosos clássicos como nifedipina (11) e propranolol (12). Ao final dos estudos a avaliação dos parâmetros ergométricos não encontrou diferença significativa entre os grupos, e a trimetazidina mostrou ter o mesmo poder anti-

isquêmico que os fármacos clássicos avaliados. Posteriormente, a associação da trimetazidina como segundo medicamento foi avaliada em diversos estudos. Levy e col. (13) avaliaram a associação da trimetazidina com diltiazem em pacientes com angina estável e ergometria positiva e encontraram melhora significativa nos limiares de isquemia (tempo total de esteira, tempo de início de isquemia) no grupo tratado com a associação de trimetazidina. Resultado semelhante foi demonstrado no estudo TRIMPOL II, onde a associação de trimetazidina com metoprolol mostrou melhora significativa nos testes de estresse quando comparado com metoprolol como monoterapia (14). Mais recentemente o estudo TACT encontrou melhora significativa no tempo total de esteira, tempo de início de isquemia e número de crises de angina por semana com a associação de trimetazidina ao tratamento convencional com beta-bloqueadores ou nitratos de longa ação (22). Dados similares também foram descritos em uma análise de sub-grupo do TRIMPOL II em 94 pacientes revascularizados e ainda sintomáticos sob uso de metoprolol (23). A associação do beta-bloqueador com trimetazidina trouxe melhora significativa tanto nos parâmetros clínicos quanto nos ergométricos, semelhante aos achados deste estudo. Em todos estes estudos não foi encontrada diferença significativa nos valores de duplo-produto avaliados pelo teste ergométrico. Em nosso estudo, além deste achado semelhante, avaliamos adicionalmente os valores de PA e FC através do MAPA e Holter simultâneos de 24 horas, confirmando o efeito metabólico e não hemodinâmico da trimetazidina. Em uma meta-análise incluindo 12 ensaios clínicos a trimetazidina mostrou diminuir significativamente o número de crises anginosas semanais e melhorou o tempo de início de angina no teste ergométrico, mas não o tempo total de exercício, dados encontrados também em nosso estudo (15).

A literatura é bem mais escassa com relação aos efeitos da trimetazidina na população de pacientes com angina em tratamento com dois medicamentos, tendo ou não DM tipo2. Em

uma avaliação de 13 pacientes com DM2 e miocardiopatia isquêmica, a trimetazidina melhorou significativamente a função ventricular, avaliada pelo ecocardiograma, e a classe funcional da angina. Não foram encontradas, nesse estudo, diferenças significativas nos parâmetros ergométricos avaliados (24). Mais recentemente, um estudo prospectivo avaliou a associação da trimetazidina ao tratamento convencional da cardiopatia isquêmica em pacientes com DM tipo 2. Após 6 meses de seguimento, o estudo DIETRIC demonstrou que a associação com a trimetazidina melhorou tanto parâmetros clínicos, os mesmos avaliados pelo nosso estudo, quanto ergométricos, incluindo naquele o tempo total de esteira (25). Pouco se sabe sobre o efeito da trimetazidina no perfil do metabolismo de glicose e perfil lipídico dos pacientes. No estudo de Fragasso (24) houve uma diminuição significativa nos níveis de glicemia de jejum após o uso da trimetazidina. Nenhuma alteração significativa foi encontrada nos parâmetros laboratoriais entre os grupos em nosso estudo, bem como no estudo DIETRIC.

Em fase avançada de coleta de dados, o estudo VASCO pretende arrolar mais de 1600 pacientes com angina estável em 21 países. Este ensaio clínico multicêntrico (fase III) tem como objetivo acessar a eficácia anti-isquêmica e a segurança da trimetazidina MR 35 mg de 12 em 12 horas em associação com atenolol 50 mg ao dia, em comparação com placebo (estudo de superioridade). Os principais critérios são ergométricos, além do número de ataques anginosos por semana e consumo de nitrato semanal.

Ainda não foi completamente elucidado o mecanismo através do qual a trimetazidina exerce seu efeito metabólico antiisquêmico. O metabolismo energético durante o período de isquemia miocárdica está intimamente ligado à função cardíaca. Estudos já demonstraram que a otimização deste metabolismo no coração é um modo efetivo de diminuir os sintomas associados à isquemia miocárdica. Este efeito poderia ser atribuído à estimulação da oxidação da glicose e diminuição da oxidação dos ácidos graxos, através da inibição da atividade da

cadeia longa da 3-cetoacil coenzima A tiolase, causada pela trimetazidina, beneficiando, assim, o coração isquêmico (10). Outros mecanismos descritos são a diminuição dos níveis de radicais livres ou a inibição da ativação de neutrófilos, como sugeridos em estudos experimentais prévios (27,28).

Neste pequeno ensaio clínico cruzado, o tempo de seguimento foi relativamente curto, e a realização do teste ergométrico pode ter resultado em condicionamento ou facilitado a execução de exames subseqüentes, na medida que os tempos médios da ergometria também aumentaram com o placebo. Apesar de ser um grupo sintomático, poucos pacientes apresentaram alterações isquêmicas nas atividades habituais avaliados pela monitorização ECG contínua. Por este motivo, não foi possível estabelecer com precisão valores de duplo produto durante períodos de isquemia.

Em conclusão, este ensaio clínico avaliou uma população de pacientes com angina estável e com DM2, de difícil controle com a terapia convencional, a qual não havia sido testada o uso da trimetazidina, demonstrando que a associação do seu efeito anti-anginoso metabólico é efetivo e de relevância clínica, devendo ser uma opção terapêutica a ser incluída no arsenal medicamentoso para o tratamento da cardiopatia isquêmica em pacientes com DM2.

Conflito de interesse

Nada a declarar.

Agradecimentos

À fundação de Incentivo a Pesquisa (FIPE) do Hospital de clínicas de Porto Alegre (HCPA), que financiou essa pesquisa. Ao laboratório Servier do Brasil, por fornecer o medicamento em estudo. À Farmaderme, farmácia de manipulação, pela elaboração das

cápsulas de placebo e trimetazidina utilizadas no estudo. Ao Dr. Ruy S Moraes por auxiliar na interpretação dos Holter e contribuir para execução deste estudo. À Dra. Cristiane Bauermann Leitão, por ajudar a revisar este trabalho.

Referências Bibliográficas

- 1) Abrams J. Chronic Stable Angina. *N Eng J Med* 2005; 352: 2524-33.
- 2) Haffner SM, Lehto S, Ronnema T. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior history of myocardial infarction. *N Eng J Med* 1998; 339: 229-234.
- 3) Lemos PA, Hoyer A, Serruys W. Recurrent angina after revascularization: an emerging problem for the clinician. *Coron Artery Dis* 2004; 15 (suppl 1): S11-S15.
- 4) Alderman EL, Andrews K, Bost J, Bourassa M, Chaitman BR, Detre K, Faxon DP, Follmann D, Frye RL, Jones RH, Kelsey SF, Rogers WJ, Rosen AD, Schaff H, Sellers MA, Sopko G, Tyrrell KS, Williams DO. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease (BARI). *N Eng J Med* 1996; 335: 217-225.
- 5) Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, Phil D, César AM, Luz PL, Puig LB, Martinez EM, Oliveira SA, Ramires JA. The medicine, angioplasty or surgery study (MASS II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1743-51.
- 6) Serruys PW, Unger F, Sousa JE, Jatene A, Bonnier HJ, Schonberger JP, Buller N, Bonser R, Van Der Brand MJB, Herwender LA, Morel MA, Van Hout B. Comparison of coronary artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Eng J Med* 2001; 344: 1117-1124.
- 7) Abaci A, Oghuzan A, Kahraman S, Eryol NK, Unal S, Arinc H, Ergin A. Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. *Circulation* 1999; 99: 2239-2242.

- 8) Lopaschuk, GD. Treating ischaemic heart disease by pharmacologically improving cardiac energy metabolism. *Am J Cardiol* 1998; 82: 14K-17K.
- 9) Desideri A, Celegon L. Metabolic management of ischemic heart disease. *Am J Cardiol* 1998; 82: 50K-53K.
- 10) 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: 580-588.
- 11) Dalla-Volta S, Maraglino G, Della-Valentina P, Viena P, Desideri A. Comparison of trimetazidine with nifedipine in effort angina: a double blind crossover study. *Cardiovasc Drug Ther* 1990; 4: 853-860.
- 12) Detry JM, Sellier P, Pennaforte S, Cokkinos D, Dargie H, Mathes P. Trimetazidine: a new concept in treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 37: 279-288.
- 13) Levy S. Combination therapy of trimetazidine with diltiazem in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 76: 12B-16B.
- 14) Szwed H, Sadowski Z, Elicowski W, Koronkiewicz A, Mamcarz A, Orszulak W, Skibinska E, Szymzak K, Swiatek J, Winter M. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol (TRIMPOL II). *Eur Heart J* 2001; 22: 2267-2274.
- 15) 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(2): 171-9.

- 16) 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 Drug Ther* 1999; 13: 217-222.
- 17) Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, Mark DB, McCallister BD, Mooss AN, Winters WL et al. ACC/AHA 2002 Guidelines Update for Exercise Testing: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (committee on Exercise Testing). *Circulation* 2002; 106: 1883-1892.
- 18) Crawford MH, Chair FACC, Bernstein SJ et al. ACC/AHA guidelines for Ambulatory Electrocardiography: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revisa the Guidelines for Ambulatory Eletrocardiography). *Circulation* 1999; 100: 886-893).
- 19) Perloff D, Socolow M, Cowan R. The prognostic value of Ambulatory Blood Preassure. *JAMA* 1983; 249: 2792-8.
- 20) Chaitman BR, Stone PH, Knatterud GL et al. Asymptomatic Cardiac Ischemic Pilot (ACIP) Study: Impact of Anti-Ischemia Therapy on 12-week Rest Electrocardiogram and Exercise Test Outcomes. *JACC* 1995; 26: 585-93.
- 21) Moses JW, Leon MB, Popma JJ. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in native coronary artery. *N Eng J Med* 2003; 349: 1315-23.
- 22) Chazov EI, Lepakchin VK, Zharova EA, Fitilev SB, Levin AM, Rumiantzeva EG, Fitileva TB. 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(1): 35-42.

- 23) Ruzyllo W, Szwed H, Sadowski Z, Elizowski W, Grzelak-Szafranska H, Orszulak W, Szymczak K, Winter M. Efficacy of trimetazidine in patients with recurrent angina: a subgroup analysis of the TRIMPOL II study. *Curr Med Res Opin* 2004; 20 (9): 1447-54.
- 24) Fragasso M, Piatti PM, Monti L, Pallosi A, Setola E, Piccetti P, Calori G, Lopashuk GD, Margonato A. Short and long beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2003; 146: 1-8.
- 25) Rodriguez PL, Bellido CM, Martin MV, Polo BG. A prospective study on trimetazidine effectiveness and tolerability in diabetic patients in association to the previous treatment of their coronary disease (DIETRIC study). *Rev Clin Esp* 2005; 205(2): 57-62.
- 26) Castedo E, Segovia J, Escudero C, Olmedilla B, Granado F, Blas C, Guardiola JM. Ischemia-reperfusion injury during experimental heart transplantation. Evaluation of trimetazidine cytoprotective effect. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58: 941-950.
- 27) Tritto I, Wang P, Kuppusamy P, Giraldez R, Zweier JL, Ambrosio G. The anti-anginal drug trimetazidine reduces neutrophil-mediated cardiac reperfusion injury. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005; 46: 89-98.
- 28) Detry JM, Leclercq BS. Trimetazidine european multicenter study versus propranolol in stable angina pectoris: contribution of Holter electrocardiographic ambulatory monitoring. *Am J Cardiol* 1995; 76: 8B-11B.

Tabela 1. Características clínicas e laboratoriais basais, n=10.

Idade (anos)	62 ± 8
Duração do DM2 ≥ 10 anos (%)	40
Homens (%)	60
Branco (%)	50
Tabagismo ativo (%)	10
Hipertensão arterial sistêmica (%)	100
Pressão arterial sistólica (mmHg)	133 ± 15
Pressão arterial diastólica (mmHg)	80 ± 7
Frequência cardíaca (bpm)	67 ± 10
IMC (kg/m ²)	27,9 ± 3,2
Infarto do miocárdio prévio (%)	70
Cirurgia de revascularização prévia (%)	60
Revascularização percutânea prévia (%)	70
Fração de ejeção (%)	56 ± 9
Glicemia de jejum (mg/dl)	145 ± 53
Teste A1c (%)	5,4 ± 1,4
Colesterol total (mg/dl)	170 ± 34
LDL-colesterol (mg/dl)	91 ± 35
HDL-colesterol (mg/dl)	37 ± 7
Triglicerídeos (mg/dl)	212 ± 146

As variáveis contínuas estão representadas por média ± DP e as categóricas por % dos casos

Tabela 2. Medicações em uso na randomização *.

Medicação em uso	% (dose média diária, mg)
Nitrato fixo	100 (92)
Betabloqueador	90
Propranolol	30 (160)
Atenolol	30 (167)
Metoprolol	30 (200)
Bloqueador de canal de cálcio (dose diária média, mg)	50
Nifedipina	10 (40)
Amlodipina	20 (7,5)
Verapamil	10 (240)
Diltiazem	10 (240)
Diurético	70
Hidroclortiazida	60 (33)
Furosemida	10 (40)
AAS	100 (100)
Estatina	80 (33,7)
Insulina NPH	30 (50 U)
Metformina	80 (1440)
Glibenclamida	30 (8,3)
Inibidores de ECA/Antagonista do receptor de angiotensina	100
Captopril	30 (132)
Enalapril	50 (24)
Losartan	10 (50)

*As doses dos medicamentos não foram alteradas de forma significativa ao longo do estudo.

Tabela 3. Respostas clínicas e ergométricas das intervenções.

	Basal	Placebo	Trimetazidina
Episódios de angina por semana	2,2 ± 1,0	1,5 ± 0,8 *	0,4 ± 0,7 *†
Número de nitrato sublingual / semana	1,5 ± 1,2	1,4 ± 0,7	0,1 ± 0,3 *†
Repouso			
Frequência cardíaca (bpm)	67 ± 9	67 ± 7	66 ± 6
Pressão arterial sistólica (mmHg)	133 ± 14	132 ± 9	129 ± 10
Duplo produto (mmHg*min)	8853 ± 1245	8861 ± 1175	8614 ± 1219
Pico esforço			
Frequência cardíaca (bpm)	116 ± 15	118 ± 11	121 ± 19
Pressão arterial sistólica (mmHg)	171 ± 21	168 ± 28	161 ± 23
Duplo produto (mmHg*min)	20018 ± 4473	19848 ± 4125	20114 ± 5308
Tempo total de esteira (s)	346 ± 116	366 ± 123 *	379 ± 127 *
MET máximo	6,0 ± 1,1	6,1 ± 1,0	6,1 ± 1,0
Tempo de início de isquemia (s)	229 ± 126	276 ± 101*	348 ± 145*†
Duplo produto de isquemia	17142 ± 3786	17642 ± 2864	18537 ± 4711

* p <0,05 para comparação com basal

† p <0,05 para comparação trimetazidina versus placebo

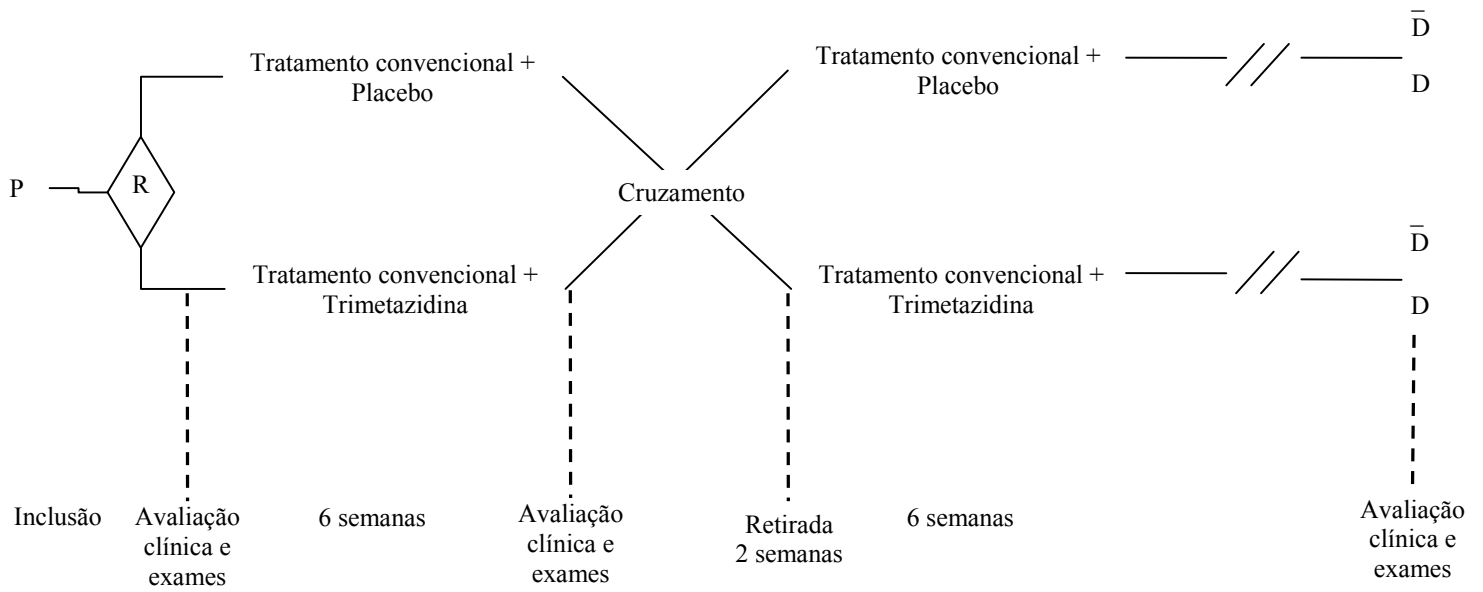


Figura 1. Delineamento do estudo

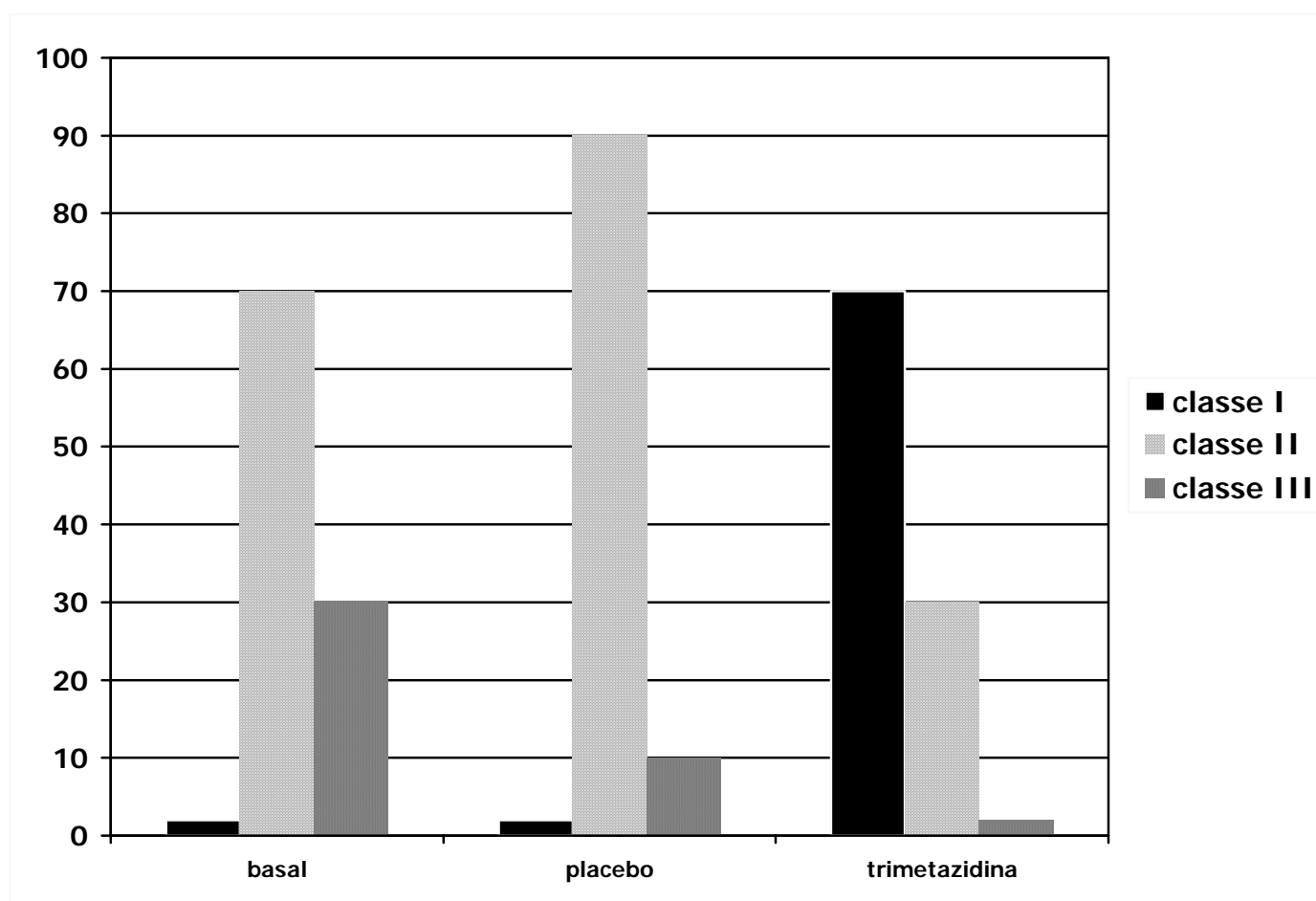


Figura 2. Avaliação da classe funcional (CCS)

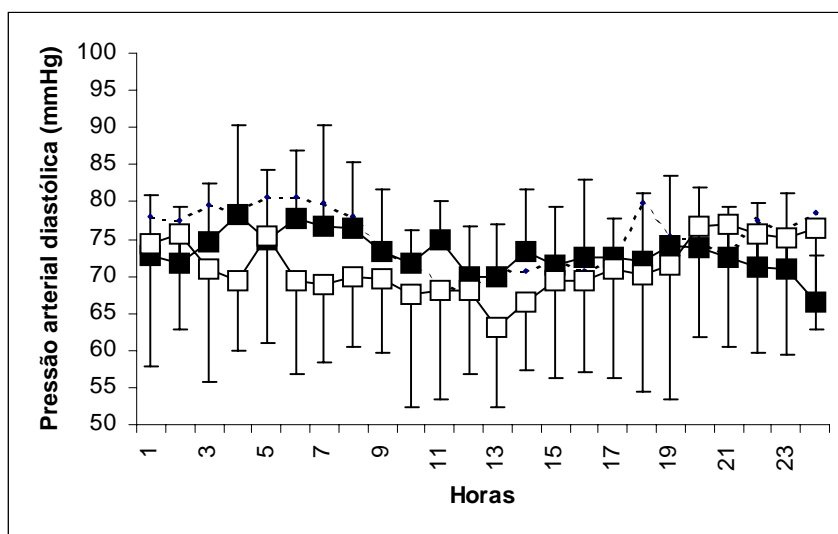
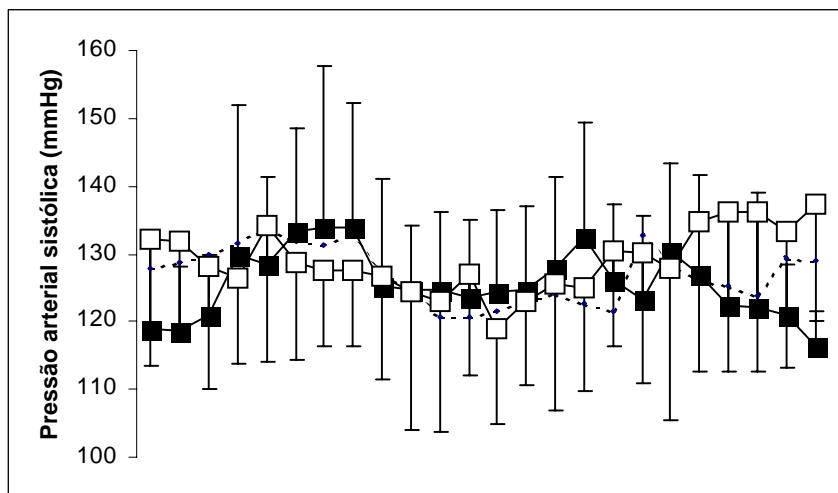
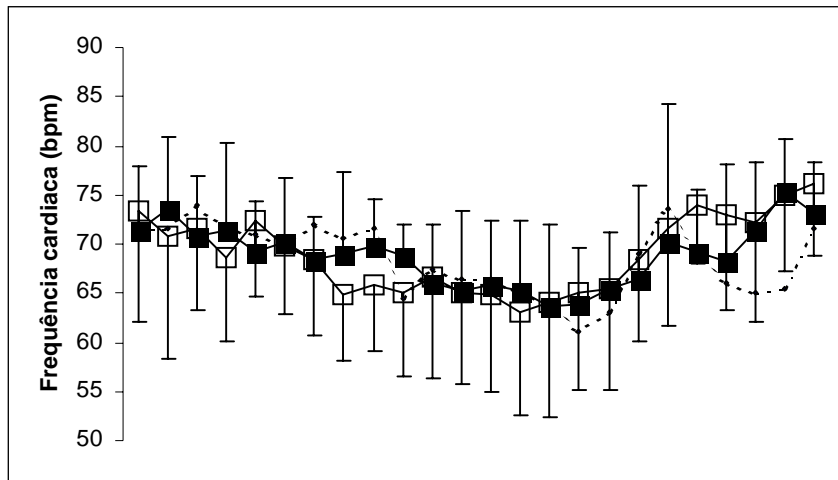


Figura 3. Parâmetros de monitorização da frequência cardíaca e pressão arterial de 24 horas, médias e DP, nos momentos basal (---), com placebo (□) e com trimetazidina (■)

**Trimetazidine in patients with refractory angina and type 2 diabetes:
a randomized clinical trial**

Leticia Weiss Ribeiro, MD

Jorge Pinto Ribeiro, MD, ScD

Ricardo Stein, MD, ScD

Carísi Anne Polanczyk, MD, ScD

Post-graduate Program in Cardiology and Cardiovascular Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul and Cardiology Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

Address for correspondence:

Carísi A. Polanczyk
Hospital de Clínicas de Porto Alegre,
Rua Ramiro Barcelos 2350, sala 2225
90035-007 – Porto Alegre, RS, Brazil
Phone: +55 51 21018671
Fax: +55 51 21018657
e-mail: cpolanczyk@hcpa.ufrgs.br

Abstract

Aims: To evaluate the anti-ischemic and metabolic effect of trimetazidine in patients with refractory angina and type 2 diabetes (DM2) not eligible for revascularization and using at least two hemodynamic agents. **Methods:** Randomized, double-blind, crossover clinical trial conducted in 10 patients. Patients were randomized to receive trimetazidine (20 mg 3 times a day) or placebo for 6-week periods. Clinical and exercise evaluations, in addition to 24-h ambulatory blood pressure and Holter monitoring were carried out at baseline and at the end of each 6-week intervention period. **Results:** The patients receiving trimetazidine presented significant improvement in terms of angina functional class ($p < 0.05$), with decrease in the number of weekly angina episodes at rest and in the sublingual nitrate dose ($p < 0.05$). Time to 1 mm ST-segment depression was increased after trimetazidine use (229.2 ± 126.1 s at baseline, 276.3 ± 100.9 s after placebo and 347.5 ± 144.6 s after trimetazidine; $p < 0.001$). No differences were observed between treatments group in terms of 24h-blood pressure, heart rate and rate-pressure product as evaluated concomitantly with ambulatory blood pressure and Holter monitoring, or in terms of glycemic and lipid profile. **Conclusions:** The combined use of trimetazidine and haemodynamic agents was efficient to treat stable refractory angina in DM2 patients, significantly improving clinical and exercise parameters. The present data support the use of trimetazidine in the management of symptomatic patients with limited treatment options.

Keywords: Trimetazidine, angina pectoris, type 2 diabetes mellitus, combination therapy, metabolic agent, exercise testing.

Introduction

Ischemic heart disease, in its several clinical presentations, is one of the main causes of morbidity and mortality in both Brazil and the worldwide. Stable angina, characterized by episodes of chest discomfort due to effort-induced myocardial ischemia, requires intensive monitoring of risk factors as well as drug and surgical treatment to improve quality of life, decrease the occurrence of angina attacks and prevent acute myocardial infarction (AMI) and death (1). The prevalence of coronary artery disease is increased in patients with type 2 diabetes mellitus (DM), whose risk for AMI is similar to that of non-diabetic individuals with previous myocardial infarction (2). In type 2 DM patients, coronary artery disease is frequently more aggressive, diffuse and difficult to manage.

Although much emphasis has been placed on the assessment of different forms of revascularization for treatment of coronary lesions, it is known that patients with coronary atherosclerotic disease frequently present recurrent angina episodes due to the progression of disease and restenosis (3). Randomized clinical trials comparing different revascularization strategies have reported that a significant proportion of patients who are still symptomatic and requiring antianginal drugs after one year follow-up (4,5), reaching 62% after bypass surgery and 81% after percutaneous intervention (6). In addition, many patients treated with traditional antianginal drugs, such as beta-blockers, calcium-channel antagonists and nitrates, still present with recurrent anginal symptoms that are difficult to manage. In these individuals, revascularization is not indicated due to technical difficulties associated with the procedure or to unfavorable anatomy (7).

In the past years, a new class of antianginal drugs, known as metabolic agents, has been investigated as a treatment option (8). Trimetazidine is a metabolic agent with antianginal efficacy that does not reduce coronary blood flow. It increases glucose oxidation and decreases

fatty acid oxidation through inhibits long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase in the heart. Thus, shifting the energy metabolism substrate, trimetazidine provides direct cytoprotection with no effect on myocardial oxygen consumption (9,10).

Several studies have suggested that in non-diabetic patients with stable angina, combined treatment including hemodynamic (beta-blockers, calcium channel blockers and nitrates) and metabolic agents (trimetazidine) is well-tolerated and more effective, increasing the threshold of ischemic symptoms and optimizing exercise testing parameters (11,12,13,14, 15). A meta-analysis evaluating 12 controlled trials showed that trimetazidine significantly reduced the number of weekly angina attacks and improved time to 1mm segment depression (15). However, most trials so far have focused on the use of trimetazidine alone (11, 12) or as a second drug to be associated for the control of anginal symptoms (13,14), including the subgroup of diabetic patients (16).

Since a significant proportion of type 2 DM patients with cardiovascular disease is still symptomatic and is not suitable for surgical revascularization or percutaneous intervention, and the potential benefits of the association of trimetazidine to the standard antianginal treatment we carried out a clinical trial to evaluate three aspects: the efficacy of trimetazidine to control angina in type 2 DM patients using at least two hemodynamic antianginal agents, the anti-ischemic effectiveness, and the metabolic impact of trimetazidine in this specific population.

Methods

Patients

A randomized, double-blind, crossover clinical trial was carried out in patients with stable angina and type 2 DM managed at the Cardiology Outpatient Clinic at Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Inclusion criteria were: type 2 DM with reasonable glycemic control; class II or III of the Canadian Cardiovascular Classification Society of Effort Angina (CCS) as determined in a clinical interview; use of at least two antianginal hemodynamic agents; full anti-ischemic treatment, as verified by the medical team; positive baseline exercise testing; and agreement to participate in the study. Patients whose drug treatment scheme had been changed in the past four months were not included. In all cases, the eligibility for bypass surgery or percutaneous interventions was ruled out after reviewing all cineangiocoronariography exams.

Exclusion criteria were impossibility to perform physical exercise due to any limitations and history of instability events such as unstable angina, acute myocardial infarction or revascularization in the three months preceding the study. In addition, individuals with reduced life expectancy due to other diseases and comorbidities were not considered to be eligible. The study was approved by the institution's Research Ethics Committee and all participants signed an informed consent form before inclusion in the study.

Randomization and interventions

After filling out the informed consent form the patients were randomized into two groups: placebo or trimetazidine, for two 6-week periods. Randomization was conducted in a consecutive manner to establish the first treatment group. In this double-blind study neither the patients nor the investigators were aware of the drug being provided to the participants.

Before starting the treatment, the patients underwent an exercise testing, 24-hour Holter monitoring for quantification of ischemia, ambulatory blood pressure monitoring and blood samples for later biochemical analysis (lipid profile, fasting glucose and A1c test). Conventional treatment with at least two antianginal drugs was continued, as well as all other medications. Patients and their physicians were guided not to make any changes to drug regimens during the study period.

After collection of baseline data patients received standardized bottles containing 126 capsules. They were instructed to take one capsule three times a day. Trimetazidine was donated by Servier of Brasil and forwarded to a pharmacy for preparation of capsules. Placebo capsules of identical color, smell and taste were prepared at the same pharmacy.

Each intervention period lasted 6 weeks, after which patients underwent a new clinical and laboratory evaluation, exercise testing, and 24-hour Holter and ABP monitoring. A 2-week washout followed the first intervention period. After that, patients were crossed over to the other 6-week intervention group. At the end of the second 6-week period, patients underwent another full evaluation (Figure 1).

Outcomes

The primary outcome was time to 1 mm ST depression. Secondary outcomes were angina symptoms, electrocardiographic changes and 24-hour arterial pressure, and metabolic parameters. After each 6-week intervention, patients were submitted to a clinical evaluation to assess functional class, need for use of sublingual isosorbide dinitrate tablets, medications being used and adherence to trimetazidine treatment.

The exercise testing was performed after randomization and after each 6-week intervention period. The protocol used was BRUCE (ergoPC, imbramed), and the test was

considered to be positive when 1mm ST segment depression (horizontal or descending) evaluated 0.06 seconds after the J point was observed, at least in two leads, or in the presence of angina symptoms (17). The other parameters assessed in the exercise testing were: total work and exercise duration, maximal metabolic equivalents (METs), rate-pressure product at peak and at moment of ischaemia.

The 24-hour total ischemic burden was evaluated through simultaneous ABPM and 3-channel Holter monitoring. The tapes containing the 24-h electrocardiographic analysis were evaluated by software to quantify the changes in the ST segment (DMS 300-6, DMS, Escondido, California, USA). A horizontal downslope of 1.0 mm in channel 1 and 2.0 mm in channel 2 were considered positive (18). All arterial pressure measurements were evaluated concomitantly with heart rate, with rate-pressure product evaluation. The presence of ischemic alterations in the 24-h electrocardiogram was also investigated.

Oscillometry (Spacelabs 90207) was used for 24h-hour arterial pressure measurements at 15-min intervals during the day and 20-min intervals at night. Patients were instructed to perform their usual activities during Holter and ABP monitoring and to record in a diary times of medication intake, meals, time they went to sleep and the occurrence of any symptoms. Mean 24h-day and night arterial pressure was analyzed (19).

At the beginning of the study and after each intervention period, serum fasting glucose, glycated hemoglobin (HbA1c), total cholesterol, HDL-cholesterol and triglycerides were measured at the institution's clinical pathology laboratory. The A1c test was performed using cation-exchange high performance liquid chromatography (HPLC, Merck-Hitachi 9100). Reference values were 2.7-4.3%. Glycemia was measured using the glucose oxidase/oxidase method using a kit (Biodiagnóstica). LDL-cholesterol was calculated using the Friedewald equation. The lipid profile was determined using an enzymatic colorimetric method.

Statistical analysis

Sample size was calculated to detect a difference of 60 seconds in total exercise duration time between groups, with 80% power and alpha error of 5% (20). For that, 12 patients would be required. An interim analysis was carried out after the inclusion of the 10th patient, and the study was stopped because of the beneficial effect of trimetazidine.

The effect of trimetazidine for the control of anginal symptoms (functional class) was compared using the chi-square test. For analysis of continuous variables (exercise tolerance, rate-pressure product, ischemic burden, angina episodes and number of sublingual nitrate tablets per week). The groups were compared using analysis of variance for repeated measures, using linear models (PROC GLM), with significance established at $p < 0.05$. Data were analyzed using SPSS for Windows, version 11.5.

Results

Ten patients were included in the study. All the patients reported full adherence to the study drug prescribed. All completed the clinical, laboratory and exercise evaluations, but two patients were excluded from the analyses of ABPM and Holter monitoring because they did not tolerate the periodical measurements. Table 1 describes the baseline clinical and laboratory characteristics of the patients. Age ranged from 53 to 74 years; 60% had type 2 DM for less than 10 years and 70% did not use insulin. Insulin combined with an oral antidiabetic drug was used by 20% of the patients. Patients presented severe ischemic disease, with total exercise testing ranging from 176 s to 600 s and 6.0 METs on average. Patients were receiving the maximal tolerated antianginal treatment, which was evident from the levels of arterial pressure

and resting heart rate. Eighty per cent of the patients had had previous myocardial revascularization (70% percutaneous) and were using combined antianginal treatment, especially nitrates and beta-blockers (60% of all patients). Thirty percent were using three combined antianginal drugs and 10% were on nitrate and calcium channel blockers therapy. Eighty percent of the patients were also being treated for dyslipidemia (Table 2).

Functional class and exercise testing

During the period of trimetazidine treatment a significant improvement in functional class was observed. At baseline, all individuals were categorized as functional class II and III. This remained unaltered with the use of placebo. With trimetazidine, most patients reached class I, with only 30% remaining in class II or III ($p < 0.01$) (Figure 2). There was no difference concerning this finding between the groups receiving trimetazidine or placebo first. All other clinical variables showed significant improvement after trimetazidine use when compared with placebo: the number of weekly angina episodes was reduced from 2.2 ± 1.0 to 0.4 ± 0.7 with trimetazidine ($p < 0.01$) vs. 1.5 ± 0.8 with placebo ($p < 0.05$).

The weekly consume of sublingual nitrate followed the same trend, decreasing from 1.5 ± 1.2 mg to 0.1 ± 0.3 mg *versus* 1.4 ± 0.7 ($p < 0.001$), respectively.

Arterial blood pressure and heart rate measures at rest and peak effort during the exercise testing were similar at the three moments considered (baseline and at the end of each 6-week intervention period). The rate-pressure product and the estimated oxygen consumption (METs) was not different between groups (Table 3). After trimetazidine use, however, an increase in total exercise duration was observed in relation to placebo and baseline values.

Metabolic parameters

Glycemic control was not changed in relation to baseline values after trimetazidine or placebo use. Mean fasting glycemia was 145 ± 53 mg/dL at baseline, 156 ± 46 mg/dL after trimetazidine and 135 ± 32 mg/dl after placebo; and glycated hemoglobin was $5.5\pm 1.4\%$, $5.9\pm 1.4\%$, and $6.2\pm 1.5\%$, respectively. The lipid profile was also unaltered during the study period.

24-h ambulatory blood pressure and heart rate monitoring

Figure 3 shows the mean results of 24-hour monitoring at baseline and after each treatment period. The values for 24h-arterial pressure and heart rate were similar in patients using placebo or trimetazidine. There were no significant changes in the mean rate-pressure product within the 24 hours of monitoring for either trimetazidine or placebo. The analysis of ST segment changes (ischemic burden) in 24 hours showed a positive ST downslope in only two patients at baseline, so that we were unable to evaluate this parameter.

Discussion

The results of the present study show that type 2 DM patients with stable angina and not eligible for revascularization may benefit from the use of trimetazidine associated with their usual medications, without any limitations in terms of tolerance, as often occurs when the dose of beta-blockers, nitrates or calcium channel blockers is progressively increased or when these drugs are combined. Hemodynamic agents have been associated with symptomatic bradycardia, hypotension, and unwellness, sometimes causing the interruption of treatment. The association of trimetazidine promoted a significant improvement in quality of life, with 70% of the patients reaching functional class I, significant reduction in the number of episodes of resting angina, and reduction in the sublingual nitrate dose. We also observed an increase in total

exercise duration and time to 1 mm ST segment depression evaluate on exercise testing. Exercise testing parameters and 24-h Holter and ABP monitoring did not reveal significant differences in hemodynamic means between the groups. This was expected, since trimetazidine has metabolic rather than hemodynamic effect.

The management of ischemic heart disease, especially refractory, in patients with type 2 DM is a challenge for cardiologists. Despite the noteworthy advancements in clinical and invasive therapies, including the new drug-eluting stents, these patients still present high levels of morbidity and mortality as a consequence of accelerated atherosclerosis even after percutaneous or surgical revascularization. Randomized clinical trials have reported a mortality of more than 19.6% after surgery and 35% after angioplasty in this population (4). The rates of restenosis have decreased considerably after the introduction of drug-eluting stents, but still reach 7% after 1 year (21). Alternative treatment options have been studied, but no significant improvement has been observed in terms of clinical treatments, such as transmyocardial laser revascularization or use of external counterpulsation devices. Angiogenesis is still an experimental technique. Taking into consideration the limitations associated with both conventional and alternative treatments, identifying a safe drug that can be associated with traditional ones to improve clinical treatment is an attractive alternative.

Many papers have been published evaluating the benefits of trimetazidine as an antianginal drug, mostly in non-diabetic patients. Initially, the drug was used alone and its effects were compared to those obtained with classical antianginal agents such as nifedipine (11) and propranolol (12). At the end of these studies, the evaluation of exercise testing parameters did not reveal a significant difference between groups, and the antiischemic power of trimetazidine was the same as that of the classical drugs assessed.

Later, the association of trimetazidine as a second drug was evaluated in many studies. Levy et al. (13) tested the combined use of trimetazidine and diltiazem in patients with stable angina and positive exercise testing and found a significant improvement in the ischemic threshold (total exercise duration and time to 1mm ST segment depression) in the group treated with associated trimetazidine. A similar result was described in the TRIMPOL II study, in which the combined use of trimetazidine and metoprolol resulted in significant improvement in stress testing in comparison to metoprolol monotherapy (14). More recently, the TACT study reported significant improvement in total exercise duration, time to 1 mm ST segment depression and number of weekly angina episodes with the combined use of trimetazidine and beta-blockers or long-acting nitrates (22). Similar results were described in an analysis of a subgroup of the TRIMPOL II study, including 94 revascularized patients who remained symptomatic with the use of metoprolol (23). The combination of beta-blockers with trimetazidine resulted in significant improvement in both clinical and exercise parameters, similarly to what is described in the present study. None of the studies found any significant difference in rate-pressure product assessed by the exercise testing. That was also true for the present study. In addition, we evaluated the values of arterial pressure and heart rate through simultaneous 24-h ABP and Holter monitoring, confirming the metabolic, non-hemodynamic, effect of trimetazidine. A meta-analysis covering 12 clinical trials showed that trimetazidine significantly decreased the number of weekly angina episodes and improved the time to 1mm ST segment depression and total work at peak exercise, but not the total exercise duration, in accordance with the present results (15).

Less information is available concerning the effects of trimetazidine in the population of symptomatic patients with frequent angina and using two drugs, with or without type 2 DM. In an evaluation of 13 patients with type 2 DM and ischemic myocardial disease, trimetazidine

significantly improved functional class and ventricular function as evaluated by echocardiography. That study did not report significant differences in the exercise parameters evaluated (24). More recently, a prospective study evaluated the association between trimetazidine and conventional treatment for ischemic heart disease in type 2 DM patients. After 6 months of follow-up, the DIETRIC study showed that the addition of trimetazidine improved clinical parameters (the same as those presently evaluated) and exercise parameters, including total treadmill time (25). Little is known about the effect of trimetazidine on the glucose metabolism and lipid profile of patients. One study (24) reported a significant decrease in fasting glycemia levels after trimetazidine use. As in the DIETRIC study, we did not observe significant alterations in laboratory parameters between our study groups.

The VASCO trial, a multicentric study involving 21 countries, including our center, (phase III) will evaluate the efficacy and tolerability of trimetazidine MR 35 mg twice a day (12 h interval) combined with atenolol 50 mg comparing to placebo. The main endpoints are exercise testing parameters and clinical parameters.

The mechanism through which trimetazidine exerts its antiischemic metabolic effect has not yet been elucidated. Energy metabolism during the period of myocardial ischemia is closely related to cardiac function. Studies have shown that the optimization of cardiac energy metabolism is an effective way to decrease the symptoms associated with myocardial ischemia. This could be attributed to a decrease in metabolism from free fatty acid oxidation in favor of glucose oxidation as a result of mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase inhibition by trimetazidine, benefiting the ischemic heart (10). Other proposed mechanisms include a decrease in the levels of free radicals and the inhibition of neutrophil activation, as suggested by previous experimental studies (27,28).

The present study is a randomized clinical trial carried out in a single center and including a small number of patients. The follow-up period was relatively short and the performance of the exercise test may have resulted in conditioning or facilitated the execution of subsequent tests, since the mean exercise testing parameters also improved with placebo. Despite this being a symptomatic group, few patients presented ischemic changes during their usual activities as assessed by continuous ECG monitoring. For this reason, it was not possible to precisely establish rate-pressure product during ischemia periods.

In conclusion, this clinical trial evaluated a population of type 2 DM patients with stable angina refractory to conventional therapy which had not been previously tested for the use of trimetazidine. The association of metabolic agent trimetazidine showed to be clinically relevant, warranting the use of this association to the conventional treatment of ischemic heart disease in patients with type 2 DM.

Conflict of interest

Nothing to declare.

Acknowledgments

We are grateful to the Research Incentive Foundation (FIPE) at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) for providing financial support and to laboratory Servier of Brazil for providing trimetazidine free of charge. We are also grateful to Farmaderme pharmacy, which prepared the placebo and trimetazidine capsules used in this study. Finally, we thank Dr. Cristiane Bauermann Leitão for carefully revising this work.

References

- 1) Abrams J. Chronic Stable Angina. *N Eng J Med* 2005; 352: 2524-33.
- 2) Haffner SM, Lehto S, Ronnema T. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior history of myocardial infarction. *N Eng J Med* 1998; 339: 229-234.
- 3) Lemos PA, Hoye A, Serruys W. Recurrent angina after revascularization: an emerging problem for the clinician. *Coron Artery Dis* 2004; 15 (suppl 1): S11-S15.
- 4) Alderman EL, Andrews K, Bost J, Bourassa M, Chaitman BR, Detre K, Faxon DP, Follmann D, Frye RL, Jones RH, Kelsey SF, Rogers WJ, Rosen AD, Schaff H, Sellers MA, Sopko G, Tyrrell KS, Williams DO. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease (BARI). *N Eng J Med* 1996; 335: 217-225.
- 5) Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, Phil D, César AM, Luz PL, Puig LB, Martinez EM, Oliveira SA, Ramires JA. The medicine, angioplasty or surgery study (MASS II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1743-51.
- 6) Serruys PW, Unger F, Sousa JE, Jatene A, Bonnier HJ, Schonberger JP, Buller N, Bonser R, Van Der Brand MJB, Herwender LA, Morel MA, Van Hout B. Comparison of coronary artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Eng J Med* 2001; 344: 1117-1124.
- 7) Abaci A, Oghuzan A, Kahraman S, Eryol NK, Unal S, Arinc H, Ergin A. Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. *Circulation* 1999; 99: 2239-2242.

- 8) Lopaschuk, GD. Treating ischaemic heart disease by pharmacologically improving cardiac energy metabolism. *Am J Cardiol* 1998; 82: 14K-17K.
- 9) Desideri A, Celegon L. Metabolic management of ischemic heart disease. *Am J Cardiol* 1998; 82: 50K-53K.
- 10) 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: 580-588.
- 11) Dalla-Volta S, Maraglino G, Della-Valentina P, Viena P, Desideri A. Comparison of trimetazidine with nifedipine in effort angina: a double blind crossover study. *Cardiovasc Drug Ther* 1990; 4: 853-860.
- 12) Detry JM, Sellier P, Pennaforte S, Cokkinos D, Dargie H, Mathes P. Trimetazidine: a new concept in treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 37: 279-288.
- 13) Levy S. Combination therapy of trimetazidine with diltiazem in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 76: 12B-16B.
- 14) Szwed H, Sadowski Z, Elicowski W, Koronkiewicz A, Mamcarz A, Orszulak W, Skibinska E, Szymzak K, Swiatek J, Winter M. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol (TRIMPOL II). *Eur Heart J* 2001; 22: 2267-2274.
- 15) 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(2): 171-9.

- 16) 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 Drug Ther* 1999; 13: 217-222.
- 17) Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, Mark DB, McCallister BD, Mooss AN, Winters WL et al. ACC/AHA 2002 Guidelines Update for Exercise Testing: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (committee on Exercise Testing). *Circulation* 2002; 106: 1883-1892.
- 18) Crawford MH, Chair FACC, Bernstein SJ et al. ACC/AHA guidelines for Ambulatory Electrocardiography: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revisa the Guidelines for Ambulatory Eletrocardiography). *Circulation* 1999; 100: 886-893).
- 19) Perloff D, Socolow M, Cowan R. The prognostic value of Ambulatory Blood Preassure. *JAMA* 1983; 249: 2792-8.
- 20) Chaitman BR, Stone PH, Knatterud GL et al. Asymptomatic Cardiac Ischemic Pilot (ACIP) Study: Impact of Anti-Ischemia Therapy on 12-week Rest Electrocardiogram and Exercise Test Outcomes. *JACC* 1995; 26: 585-93.
- 21) Moses JW, Leon MB, Popma JJ. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in native coronary artery. *N Eng J Med* 2003; 349: 1315-23.
- 22) Chazov EI, Lepakchin VK, Zharova EA, Fitilev SB, Levin AM, Rumiantzeva EG, Fitileva TB. 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(1): 35-42.

- 23) Ruzyllo W, Szwed H, Sadowski Z, Elizowski W, Grzelak-Szafranska H, Orszulak W, Szymczak K, Winter M. Efficacy of trimetazidine in patients with recurrent angina: a subgroup analysis of the TRIMPOL II study. *Curr Med Res Opin* 2004; 20 (9): 1447-54.
- 24) Fragasso M, Piatti PM, Monti L, Pallosi A, Setola E, Piccetti P, Calori G, Lopashuk GD, Margonato A. Short and long beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2003; 146: 1-8.
- 25) Rodriguez PL, Bellido CM, Martin MV, Polo BG. A prospective study on trimetazidine effectiveness and tolerability in diabetic patients in association to the previous treatment of their coronary disease (DIETRIC study). *Rev Clin Esp* 2005; 205(2): 57-62.
- 26) Castedo E, Segovia J, Escudero C, Olmedilla B, Granado F, Blas C, Guardiola JM. Ischemia-reperfusion injury during experimental heart transplantation. Evaluation of trimetazidine cytoprotective effect. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58: 941-950.
- 27) Tritto I, Wang P, Kuppusamy P, Giraldez R, Zweier JL, Ambrosio G. The anti-anginal drug trimetazidine reduces neutrophil-mediated cardiac reperfusion injury. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005; 46: 89-98.
- 28) Detry JM, Leclercq BS. Trimetazidine european multicenter study versus propranolol in stable angina pectoris: contribution of Holter electrocardiographic ambulatory monitoring. *Am J Cardiol* 1995; 76: 8B-11B.

Table 1. Baseline clinical and laboratory characteristics of patients, n=10.

Age (years)	62 ± 8
DM2 duration ≥ 10 years (%)	40
Men (%)	60
White (%)	50
Active smokers (%)	10
Systemic arterial hypertension (%)	100
Systolic arterial pressure (mmHg)	133 ± 15
Diastolic arterial pressure (mmHg)	80 ± 7
Heart rate (bpm)	67 ± 10
BMI (kg/m ²)	27.9 ± 3.2
Previous myocardial infarct (%)	70
Previous revascularization surgery (%)	60
Previous percutaneous intervention (%)	70
Ejection fraction (%)	56 ± 9
Fasting glycemia (mg/dl)	145 ± 53
A1c test (%)	5.4 ± 1.4
Total cholesterol (mg/dl)	170 ± 34
LDL- cholesterol (mg/dl)	91 ± 35
HDL- cholesterol (mg/dl)	37 ± 7
Triglycerides (mg/dl)	212 ± 146

Continuous variables are expressed as mean ± SD and categorical variables as % of cases

Table 2. Drugs in use during randomization*

Drugs in use	% (mean daily dose, mg)
Fixed nitrate	100 (92)
Beta-blocker	90
Propranolol	30 (160)
Atenolol	30 (167)
Metoprolol	30 (200)
Calcium channel blocker (mean daily dose, mg)	50
Nifedipine	10 (40)
Amlodipine	20 (7.5)
Verapamil	10 (240)
Diltiazem	10 (240)
Diuretics	70
Hydrochlorothiazide	60 (33)
Furosemide	10 (40)
ASA	100 (100)
Statin	80 (33.7)
NPH insulin	30 (50 U)
Metformin	80 (1440)
Glibenclamide	30 (8.3)
Angiotensin converting enzyme inhibitors/Angiotensin receptor antagonist	100
Captopril	30 (132)
Enalapril	50 (24)
Losartan	10 (50)

*The drug doses were not significantly changed during the study period.

Table 3. Clinical and exercise responses during the interventions

Variable	Basal	Placebo	Trimetazidine
Weekly angina episodes	2.2 ± 1.0	1.5 ± 0.8 *	0.4 ± 0.7 *†
Number of sublingual nitrate tablets / week	1.5 ± 1.2	1.4 ± 0.7	0.1 ± 0.3 *†
Rest			
Heart rate (bpm)	67 ± 9	67 ± 7	66 ± 6
Arterial systolic blood pressure (mmHg)	133 ± 14	132 ± 9	129 ± 10
Double-product (mmHg*min)	8853 ± 1245	8861 ± 1175	8614 ± 1219
Peak effort			
Heart rate (bpm)	116 ± 15	118 ± 11	121 ± 19
Arterial systolic blood pressure (mmHg)	171 ± 21	168 ± 28	161 ± 23
Double-product (mmHg*min)	20018 ± 4473	19848 ± 4125	20114 ± 5308
Total treadmill time (s)	346 ± 116	366 ± 123 *	379 ± 127 *
Maximal MET	6.0 ± 1.1	6.1 ± 1.0	6.1 ± 1.0
Time to ischemia onset (s)	229 ± 126	276 ± 101*	348 ± 145*†
Double-product	17142 ± 3786	17642 ± 2864	18537 ± 4711

* p <0.05 for comparison basal measurements.

† p <0.05 for trimetazidine vs. placebo.

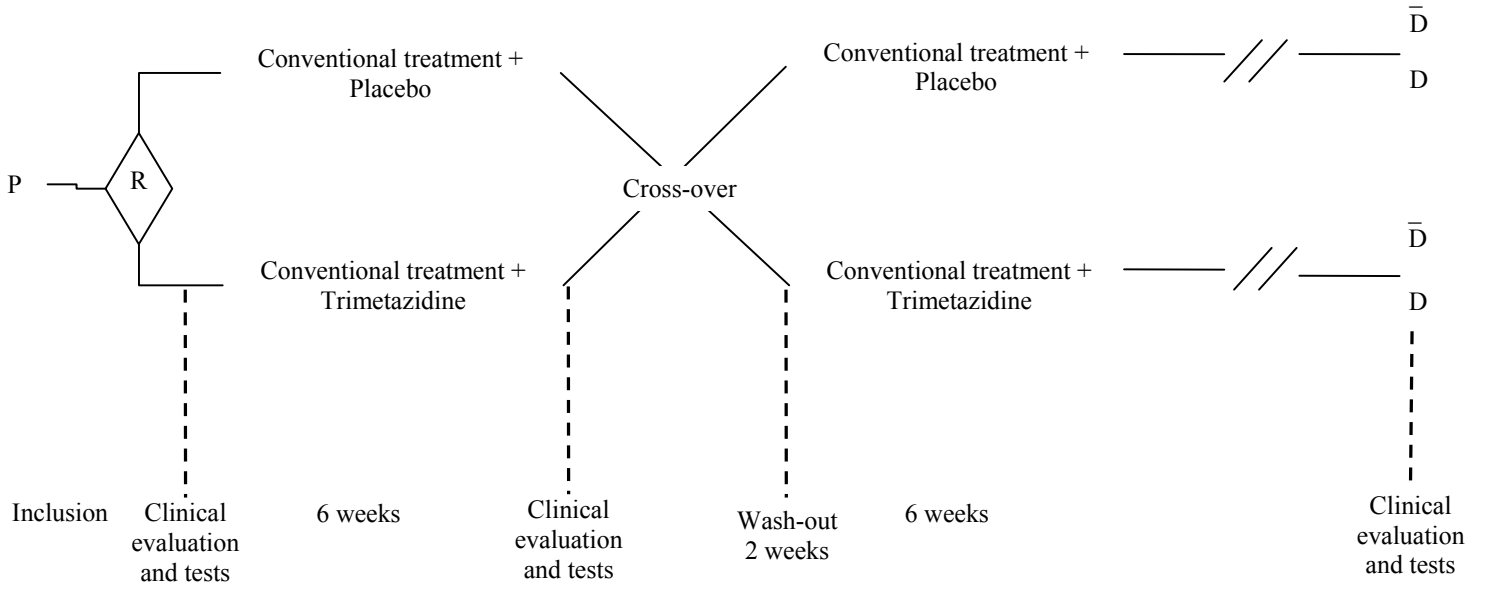


Figure 1. Study desing

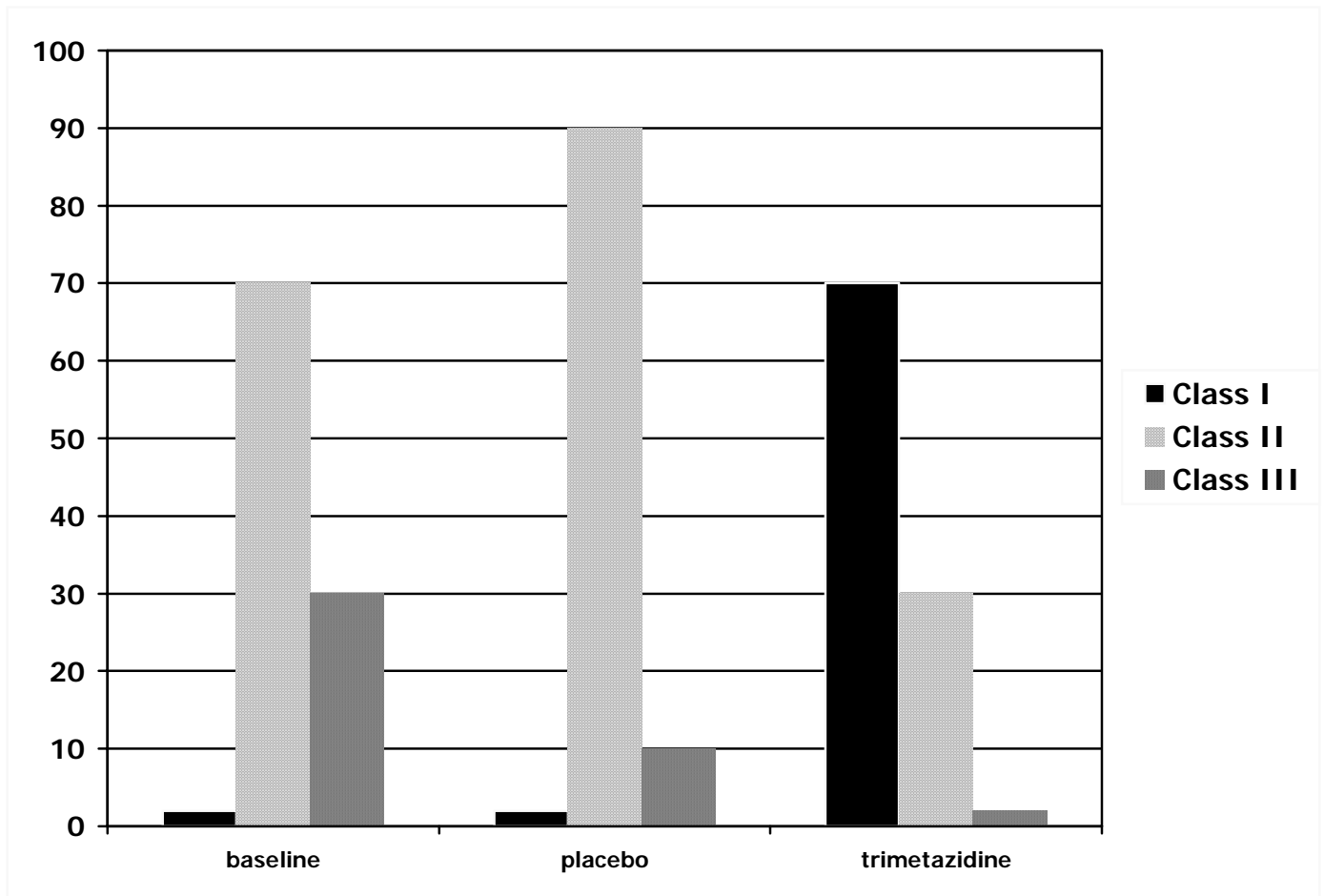


Figure 2. Evaluation of functional class (Canadian Cardiovascular Society Classification of Effort Angina)

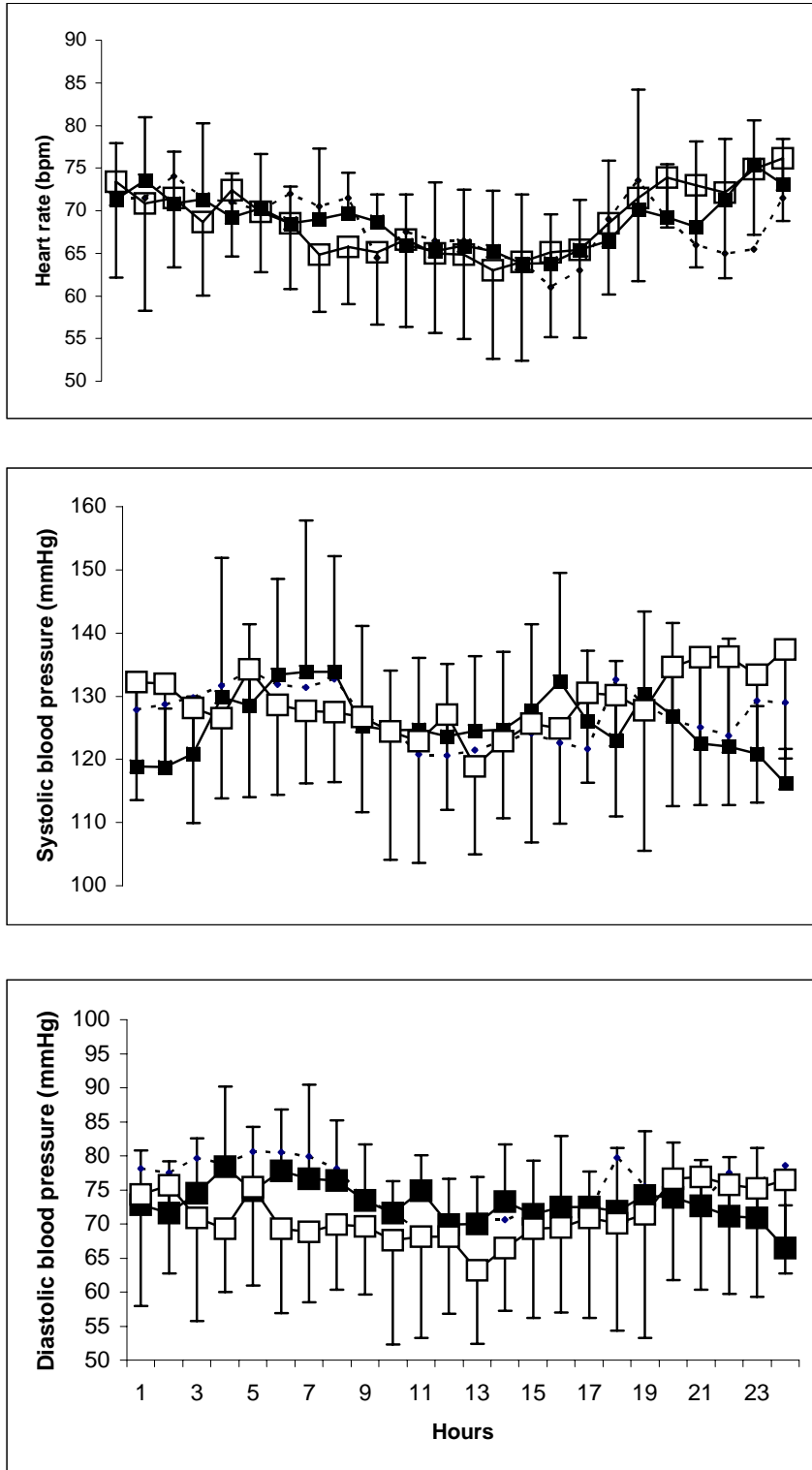


Figure 3. 24-h heart rate and arterial pressure monitoring parameters at baseline (---) trimetazidine(■) placebo (□)