



# Trimetazidin hatása a primer perkután koronáriaintervención átesett akut koronáriszindrómás betegekben. Szisztematikus irodalmi áttekintés és metaanalízis

Babocsay Dóra, Horváth Iván, Szokodi István, Makszin Lilla, Magyar Balázs, Kittka Bálint, Schönfeld Kristóf, Szapáry László

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Szívgyógyászati Klinika, Pécs

Levelezési cím:

Dr. Szapáry László Botond, 7624 Pécs, Ifjúság u. 13. E-mail: szapary.laszlo.botond@pte.hu

**Célok:** Kutatásunk célja a trimetazidin hatásának vizsgálata egy metaanalízis keretein belül azon akut koronáriszindrómás (ACS) betegekben, akik primer perkután koronáriaintervención (PCI) estek át. Az ACS kezelése során alkalmazott trimetazidin, mint addicionális terápia hatásáról vizsgálatunk megkezdésének időpontjáig nem állt rendelkezésre egyértelmű evidencia.

**Módszertan és eredmények:** Metaanalízisünk a PRISMA-protokoll pontjait követi és megfelel minden kritériumának. Három tudományos adatbázisban végeztük el a keresést a következő kulcsszó-kombináció (coronar\* OR heart disease OR acs) AND (trimetazidin) felhasználásával. 917 publikáció került összegyűjtésre, amelyek közül kilenc randomizált, kontrollált klinikai tanulmány (RCT) volt alkalmas statisztikai elemzésre. Három eredményt elemeztünk átlagdifference (MD) számításával, amelyek a bal kamrai ejekciós frakció (BKEF), a kardiális troponin I (cTnI) és az ultraszenzitív C-reaktív fehérje (hs-CRP) változásai voltak. A BKEF esetében szignifikáns növekedést figyeltünk meg a trimetazidinnel kezelt csoportban (MD: 3,4%, CI: 1,393–5,408,  $p=0,001$ ). Szignifikáns javulás volt tapasztalható a cTnI szintjében poszt-procedurálisan a beavatkozás előttihez viszonyítva (MD: 0,426, CI: 0,060–0,791,  $p=0,022$ ). Nem szignifikáns javulást mértünk a hs-CRP szintjének változásában (MD: 1214, CI: –0,122–2,549,  $p=0,075$ ).

**Következtetések:** Metaanalízisünk eredményei alapján elmondható, hogy az ACS-ben szenvedő betegek primer PCI-jének kezelésében kiegészítő terápiaként alkalmazott trimetazidin szignifikáns eredményeket hozott a három általunk vizsgált paraméter közül kettőben, amelyek az BKEF javulása és a cTnI változása voltak, míg a harmadik paraméter, a hs-CRP esetében nem szignifikáns változás volt mérhető. Eredményeink értékelésekor azonban figyelembe vettük, hogy az alanyok nem vagy nem teljes mértékben részesültek optimális gyógyszeres terápiában (OMT) illetve számos korlátozó tényező befolyásolta a vizsgálatot.

**Kulcsszavak:** perkután koronáriaintervención, akut koronáriszindróma, trimetazidin

## Effect of trimetazidine in patients with acute coronary syndrome, undergoing primary percutaneous coronary intervention. Systematic review and meta-analysis

**Aims:** The aim of our study is to review and meta-analytically analyze data from studies published comparing patients with acute coronary syndrome who have undergone primary PCI and received trimetazidin additionally to the optimal medical therapy or placebo during the reperfusion procedure.

**Methods and results:** Our meta-analysis follows the points of PRISMA protocol and meets all of their criteria. We managed a search in three scientific database using the following keyword combination (coronar\* OR heart disease ORacs) AND (trimetazidine). 917 publications were collected and a statistical analysis was performed on nine randomized-controlled trials (RCT). Three outcomes was analyzed by mean difference calculation, changes in left ventricle ejection fraction (LVEF), cardiac troponin I (cTnI) and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels. For the LVEF a significant increase was observed in the trimetazidin group (MD: 3.4%, CI: 1.393–5.408, P=0.001). There was significant improvement in the level of cTnI compared pre- and post-procedurally. (MD: 0.426, CI: 0.060–0.791, P=0.022). Non-significant improvement was measured in the hs-CRP level (MD: 1,214, CI: –0.122–2.549, P=0.075).

**Conclusions:** Based on the results of our meta-analysis it can be suggested that the trimetazidine administered as adjunctive therapy in the treatment of primary PCI in patients with ACS yielded significant results in two of the three parameters we studied, which were improvement in LVEF and change in cTnI, while the third parameter, in the case of hs-CRP not-significant change was measurable. In evaluating our results, we took into account whether the participants did or did not fully receive optimal medical therapy (OMT) and numerous limiting factors.

**Keywords:** percutan coronary intervention, acute coronary syndrome, trimetazidine

## Bevezetés

Napjainkban az ACS kezelésének stratégiáját nagyban befolyásolja a panaszok megjelenésétől eltelt idő, illetve a diagnosztikus vizsgálatok eredménye. STEMI kezelésének gold standard terápiája a minél hamarabb elvégzett Perkután Koronária Intervenció (PCI). Az ACS kezelése élethosszig tartó szekunder prevencióval folytatódik, amelynek alapja a thrombocytaaggregáció-gátló és statinkezelés mellett a társbetegségek eredményes kezelése (1, 2, 4, 5). Az ACS mellett krónikus koronáriszindrómáról (CCS) is beszélhetünk, amelyben egyénre szabott antiiszkémiás kezelést kell alkalmazni. A trimetazidin megfontolandó azoknál a betegeknél, akinknél az elsővonalbeli szerek, illetve a hosszú hatású nitrát kontraindikált vagy nem tolerálható (6). Ellentétben a többi antianginás szerrel, a trimetazidinnak nincs hemodinamikai hatása, helyette az iszkémiás szívizom metabolikus hatékonyságát növeli. A szer szelektíven gátolja a zsírsavak béta-oxidációjához szükséges 3-keto-acil-CoenzimA-tioláz enzimet, így e hatása révén az anyagcserét abba az irányba mozdítja el, hogy az energiatermelés glükózoxidációval történjen béta-oxidációja helyett. A szív teljesítménye és energiatermelése javul ezáltal. Különböző vizsgálatok igazolták, hogy kedvező hatással van az iszkémiás balkamra-diszfunkcióra anélkül, hogy a hemodinamikai paraméterek változtak volna. A trimetazidin tehát olyan citoprotektív szer, amely alkalmas lehet az ACS-es betegek kezelésének kiegészítésére (7–11). Experimentális, állatkísérletes vizsgálatok eredményei alapján csökkenti az infarktus kiterjedésének nagyságát, csök-

kenti a thrombocytaaggregációt és mérsékli a leukocytabeáramlást az infarktusz zónába (12). 2020 augusztusában az ATPCI-tanulmány (Efficacy and Safety of trimetazidin after percutaneous coronary intervention) vizsgálta a trimetazidin hatását és biztonságos alkalmazhatóságát PCI-n átesett, döntően CCS- és optimális gyógyszeres terápián (OMT) lévő betegeken (13). Ugyanakkor a trimetazidin hatásáról ACS- és OMT-terápián nem lévő betegeken, a cikkünk megírásának időpontjáig nem állt rendelkezésre egyértelmű evidencia.

## Módszertan

A metaanalízis tematikája a Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) protokollra épül, annak minden kritériumának megfelelő (14). A vizsgálat kérdésének alapjául szolgáló PICO-formátum a következő: A „P” (Patients/Problem) betű takarja a betegpopulációt, jelen esetben az ACS-ben szenvedő betegeket, az I (Intervention) jelöli a beavatkozást, itt ez a primer PCI-t jelenti kiegészítve trimetazidin gyógyszeres kezeléssel, a C (Control) összehasonlítási alapként szolgál az I (Intervention) számára, amely itt a PCI-t jelenti. Végül az O (Outcome) a kimeneteleket, a vizsgált paramétereket takarja.

## Keresési stratégia

A témával foglalkozó szakirodalom áttekintését három adatbázisban végeztük el, a kezdetektől 2020. májusig

bezárólag. Két személy a felhasználható cikkek összegyűjtéséhez a következő kereső kombinációt használta: (coronar\* OR heart disease OR acs) AND (trimetazidine). A beválogatott és hasznosnak vélt cikkek irodalomjegyzéke is átolvasásra került annak érdekében, hogy a szelekciós hibalehetőséget minimalizáljuk. A fent említett adatbázisokban 917 publikációt találtunk a keresőkulcs alapján.

## Beválogatási és kizárási kritériumok

Beválogatásra került minden olyan klinikai vizsgálatról szóló publikáció, ahol ACS-ben szenvedő betegekben PCI-t végeztek és rendelkezésre álltak adatok egy kezelés (PCI + trimetazidin adása) és egy ezzel összevethető kontrollcsoportban (PCI elvégzése). Kizárásra kerültek esetleírások, duplikátumok, illetve a nem humán klinikai vizsgálatok.

### A cikkek kiválasztása

A metaanalízishez az EndNote X8.2 (Clarivate Analytics, Philadelphia, PA, United States) nevű programot használtuk. A PRISMA-protokoll előírása szerint a szelekciós folyamatot, csakúgy, mint a keresést két ember végezte a kiválasztási hibák elkerülése érdekében.

### Adatok kigyűjtése

Numerikus és szöveges adatok egyaránt kigyűjtésre kerültek egy 2016-os Excel táblázatba (Office 365, Microsoft, Redmond, WA, United States). A következő információk kerültek kigyűjtésre: a cikk szerzője/szerzői, a megjelenés dátuma, a vizsgálat geográfiai helyszíne, típusa, a résztvevő személyek száma a kezelt és a kontrollcsoportban, az alanyok életkora, kórtörténete, a trimetazidinen kívül kapott gyógyszeres kezelés, a trimetazidin egyszeri, illetve összdózisa, az ACS klinikai manifesztációja, az ACS-ben érintett artériák, az intervenció során beültetett stentek száma, hossza, átmérője, a PCI során előforduló komplikációk, a vizsgált paraméterek a beavatkozás előtt és után. Az adatok kigyűjtését két személy végezte egymástól függetlenül, majd a táblázatokat egy harmadik fél ellenőrizte.

### Statisztikai analízis

Statisztikai analízisünkben a csak PCI-vel kezelt kontrollcsoport, valamint a kombinált kezelésben (PCI kiegészítve trimetazidin adásával) részesülő betegek végpontjait vetettük össze. Összesen három paraméter volt alkalmas statisztikai vizsgálatra, a bal kamrai ejekciós frakció (BKEF), a kardiális troponin I (cTnI) és az ultraszenzitív C-reaktív fehérje (hs-CRP). A felhasznált tanulmányokban szereplő adatok azonos mértékegységben voltak megadva, így ezek eredményét átlagdifferenciában (MD) adtuk meg. 95%-os konfidencia-intervallum mellett értékeltük az eredményeinket, így amennyiben a  $p < 0,05$ , akkor az eredmény szig-

nifikánsnak tekinthető. A felhasznált adatok átlaggal és szórással kerültek feltüntetésre. A számításokat a Comprehensive Meta-Analysis v.3 statisztikai programmal végeztük. A vizsgálatba beválogatott tanulmányok közti heterogenitást Cochran's Q and  $I^2$ -tesztekkel vizsgáltuk. A Cochran-irányelvek alapján az  $I^2$ -érték 25 és 50% között alacsony, 51 és 75% között közepes és 76% vagy afeletti érték esetén magas fokú heterogenitásra utal. A Q-teszt pedig azt vizsgálja, hogy a tanulmányokban az adatok heterogenitása magasabb fokú-e annál, minthogy egy véletlenszerű hiba alapján magyarázható volna. A Q-teszt eredménye szignifikánsnak tekinthető, amennyiben a p-értéke  $< 0,1$ . Amennyiben a kapott grafikonokon szemmel látható kiugrás volt látható, annak okát megvizsgáltuk, annak érdekében, hogy a publikációs torzítást kizárhassuk (15).

### Minőségi elemzés

A randomizált kontrollált vizsgálatok (RCT) minőségi elemzésére használatos az úgynevezett JADAD score rendszer, másnéven az Oxford quality scoring (16, 17). Azok az RCT-k, amelyek 3 vagy annál több pontot kaptak magas minőségűnek tekinthetőek, míg a 3-nál kevesebb pontot szerző vizsgálatok alacsony minőségűek.

### Az evidencia szintje (GRADE)

Az eredmény megbízhatóságára az úgynevezett GRADE score rendszerre, Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation volt szükség, amelyhez a GRADEpro Guideline Development Tool, McMaster University, 2020 (developed by Evidence Prime, Inc.) szoftvert használtuk (18, 19).

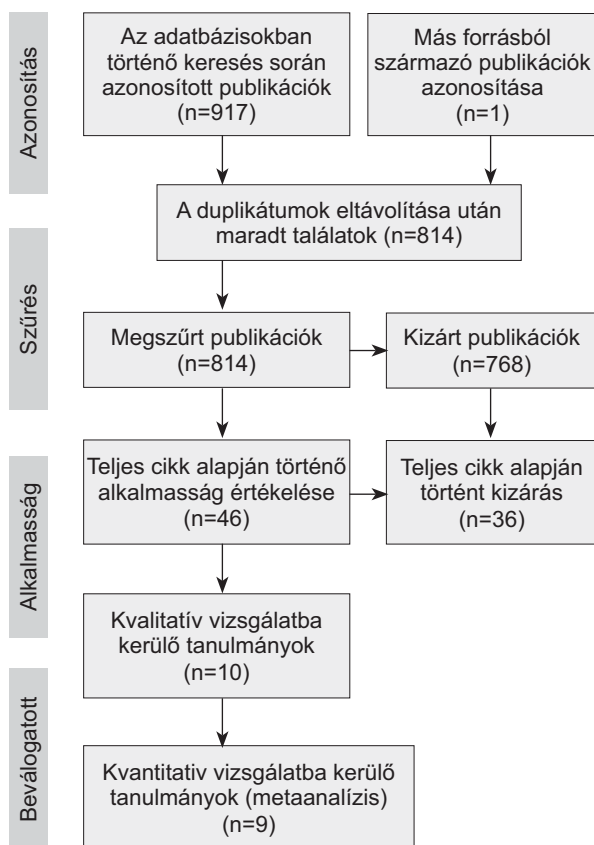
## Eredmények

### A keresési stratégia eredménye

A keresőkulcs alapján, amelyet három adatbázisban alkalmaztunk – az Embase-n, a Pubmed-en és a Cochrane-en – 917 publikációt találtunk. Ezen kívül egyéb forrásból egy cikket sikerült beválogatnunk. A Prisma Flow Chart ábrája szemlélteti a szelekció folyamatát és a publikációk számának alakulását, amely az alábbi 1. ábrán látható. Végül 9 publikáció került kiválasztásra, amely összesen 1135 beteget foglal magába. A klinikai vizsgálatok fontosabb paramétereit az alábbi 1. táblázatban foglaltuk össze.

### A statisztikai analízis eredménye

A kigyűjtött adatokból összesen három paraméter volt alkalmas statisztikai vizsgálatra, a BKEF, a cTnI és a hs-CRP mért értékeit tudtuk összehasonlítani. A beválogatott tanulmányok egyikében sem vizsgálták mindhárom paramétert egyszerre, csak egyet-egyét, kizárólag egy cikk kivétel ez alól (Wang et al. 2017) (25), amelyben szintén csak két érték került összehasonlításra a háromból. Három tanulmány BKEF-értékeit vetettük össze, amely-



1. ÁBRA. Prisma Flow Chart. A cikkek beválogatásának és kizárásának folyamatábrája

nél két különböző időpontban végzett mérés eredményei álltak rendelkezésre, a beavatkozás előtti és 4 héttel azután végzett echokardiográfiás vizsgálat adatai (20, 21, 22). A BKEF szignifikáns javulást mutatott a trimetazidinnel kezelt csoportban. A kapott eredményt átlagdifferentia-számolással kaptuk meg: MD: 3,4%, CI: 1,393–5,408,  $p=0,001$ . A vizsgált cikkek adatai között alacsony fokú heterogenitás mutatkozott a BKEF-számolás során:  $I^2=19,908\%$   $Q=2,497$  heterogenitás  $p=0,287$ . Az eredmény szemléltetése megtekinthető a random effect modell segítségével készített 2. ábrán.

A második vizsgált paraméter a vérplazma troponin I-szintjének változása (3, 23). Vizsgálatunk során három tanulmány cTnI-értékeit tudtuk összehasonlítani, amelyeknél rendelkezésre álltak kiindulási, tehát PCI elvégzése előtti értékek és intervenció ellátás után 24 órával mért értékek (24, 25, 26). Ebben az esetben is átlagdifferentia-számítással tudtuk elvégezni a statisztikai analízist. A cTnI-koncentráció szignifikáns javulást, azaz kisebb mértékű növekedést eredményezett a trimetazidinnel kezelt csoportban a kontrollcsoporttal összevetve: MD: 0,426, CI: 0,060–0,791,  $p=0,022$ . A vizsgált cikkek adatai között közepes mértékű heterogenitás mutatkozott:  $I^2=64,053\%$ ,  $Q=5,564$ , heterogenitás  $p=0,062$ . A kapott adatok ábrázolása megtekinthető a 3. ábrán.

A harmadik paraméter a szérumban mért hs-CRP-szintjének változása volt (27). Metaanalízisünk során három cikkben szereplő hs-CRP-szinteket vizsgáltuk (25, 28, 29). Rendelkezésünkre állt ezeknél a klinikai vizsgálatoknál preprocedurális érték, illetve a PCI-beavatkozást követő mért szintek. Az átlagdifferentia-számítás nem szignifikáns javulást mutatott a trimetazidinnel kezelt csoportban: MD: 1,214, CI: –0,122–2,549,  $p=0,075$ . A cikkekben prezentált eredmények között közepes fokú heterogenitás mutatkozott  $I^2=96,871\%$ ,  $Q=63,921$ , heterogenitás  $p < 0,001$ . A kapott eredmény megtekinthető a 4. ábrán.

## Megbeszélés

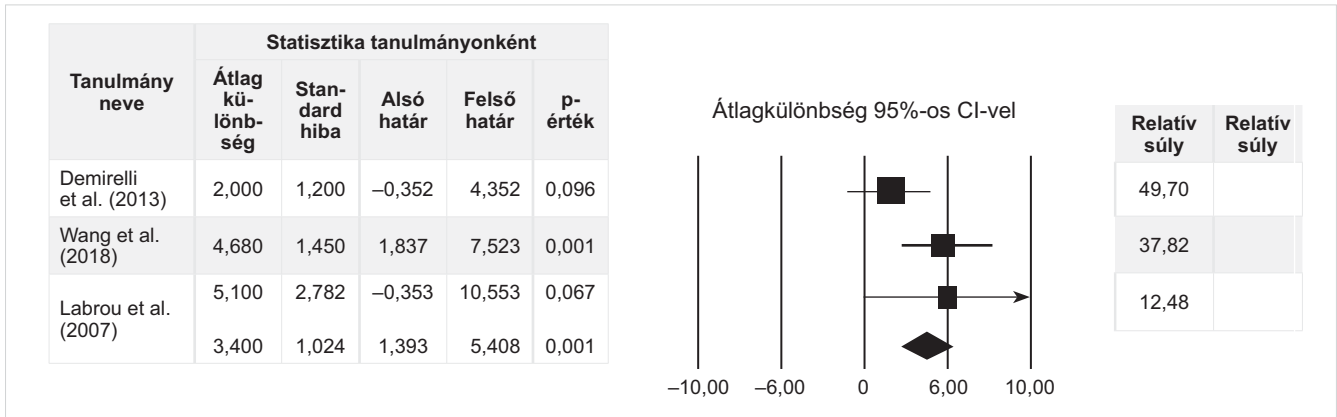
Kutatásunk arra irányult, hogy megvizsgáljuk, az azonnal elkezdett trimetazidinnel kiegészített OMT-nek a kontrollcsoporthoz képest milyen hatása van. Három végpontot tudunk statisztikailag elemezni, ezek a BKEF, a cTnI és a hs-CRP változása voltak. A beválogatott tanulmányok egyikében sem vizsgálták mindhárom paramétert egyszerre. Mindhárom végpont esetében lefuttatott analízis egy adott érték – a PCI-beavatkozás előtt mért érték – alapvonalától történő elmozdulását vizsgálta és hasonlította össze. Elsőként a BKEF-értékek átlagdifferentiáját vizsgáltuk, az eredmény alapján elmondható, hogy szignifikáns volt a javulás a kezelt csoportban, azonban kiemelendő, hogy mindkét csoportban normáltartományban volt a BKEF (20, 21, 22). A második paraméter a cTnI szérumban mért szintjének változása volt, amelyenél szintén szignifikáns javulás történt, a szívspecifikus nekroenzim kisebb mértékben növekedett a trimetazidinnel kezelt csoportban. Fontos megjegyezni, hogy az ACS miatt végzett PCI után mért egy-egy cTnI-szintből a nekrozis mértékére nem lehet következtetni, kizárólag többszöri mintavétel segítségével készített enzimgörbe alapján, erre azonban itt nem volt lehetőség. Így ez a paraméter az általunk vizsgált formában nehezen alkalmazható megbízhatóan egy periprocedurális gyógyszeres terápia hatásosságának megítélésére. Továbbá az eredmények között közepes mértékű heterogenitást találtunk. A vizsgálatba bevett cikkek teljes szövegében nem volt részletes információ arra vonatkozóan, hogy milyen módszerrel végezték a szérumban mért értékek vizsgálatát, így előfordulhat, hogy a kiugró érték okozta heterogenitás oka az eltérő mérési módszer (24, 25, 26). A harmadik végpont esetében, ami a hs-CRP szintjének változása volt, nem szignifikáns javulást mértünk a kezelt csoportban (25, 28, 29). Elmondható, hogy a metaanalízisünk általunk kedvezőnek vélt eredményeket is hozott, a trimetazidin három mért paraméter közül kettő tekintetében szignifikánsan mozdította el a vizsgálatot, azonban nem szabad megelégednünk arról, hogy kutatásunk eredményei nem tekinthetők erős evidenciának, illetve összegezve a vizsgálatunkat, talált eredményeink inkább azt erősítik, hogy a legutóbbi ACS-t érintő guideline-ok

**1. TÁBLÁZAT.** A táblázat a vizsgálatba bevont cikkek karakterisztikáját foglalja össze. Összesen 1135 beteg adatait tartalmazza a vizsgálatok, amelyek közül 571 beteg az eset-, 564 pedig a kontrollcsoportba került. Az ACS típusának tekintetében látható, hogy a vizsgált cikkek közül a leggyakrabban IAP-ban szenvedő betegeket vontak be a kutatásba.

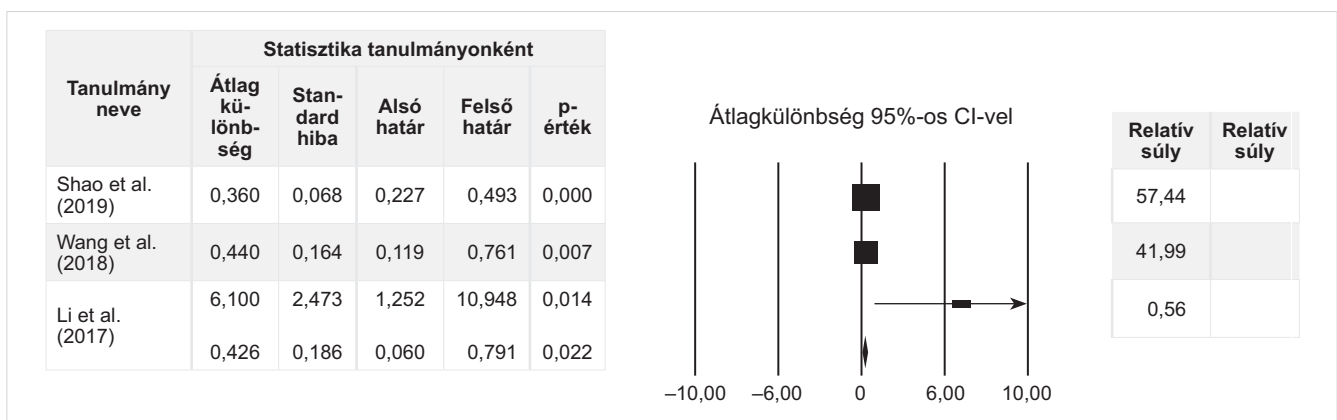
Tanulmány	Tanulmány típusa	Folyóirat	Ország	Paraméter	Betegek		ACS típusa			Érintett koszorúér		
					Eset	Kontroll	STEMI	N-STEMI	IAP	LAD	Cx	RCA
Labrou et al. (2007)	RCT	American J of Cardiovasc Drugs	Görögország	EF	27	25	+	+	+			
Demirelli et al. (2013)	RCT	Korean Circulation Journal	Törökország	EF	22	23		+		23	12	10
P.G Steg et al. (2001)	RCT	International Journal of Cardiology	Franciaország	-	44	50				43	9	42
Su et al. (2017)	RCT	Oncotarget	Kína	CRP	128	124			+	195	101	131
Shao et al. (2019)	RCT	Cardiology Research and Practice	Kína	cTnl	48	49			+			
Wang et al. (2017)	RCT	International J of Cardiovasc Diseases and Diagnosis	Kína	cTnl, CRP	42	40		+	+	63	43	45
Li et al. (2017)	RCT	The American J of Emergency Medicine	Kína	cTnl	89	84				98	40	35
Wang et al. (2018)	RCT	Cardiology Plus	Kína	EF	123	127			+	138	83	102
Hao et al. (2015)	RCT	European Review for Medical and Pharmacological Sciences	Kína	CRP	48	42			+			
Összes					571	564				560	288	365

trimetazidinnel kapcsolatos álláspontja, amely lényegileg mellőzi a szer alkalmazását nem véletlen. Jelenleg csak gyenge evidenciák vannak a trimetazidin puha végpontokat részben kedvezően változtató szerepére, amiket semmiképpen nem lehet biztonsággal prognosztikus jelentőségűnek nevezni. Hasonló betegbevonási szempontok alapján már történt metaanalízis trimetazidinnel kezelt ACS-es betegekben. *Li és munkatársai* 2016-ban publikált tanulmánya a trimetazidin, mint kiegészítő terápia hatékonyságát vizsgálta akut miokardiális infarktusban szenvedő betegekben. Vizsgálatuk eredményeként azt állapították meg, hogy a kiegészítő trimetazidinterápia jelentős hatással volt a teljes MACE (Major Adverse Cardiovascular Events) csökkenésére. Azonban nem mutatkozott szignifikáns hatás a korai/rövid távú, illetve a hosszú távú mortalitásra, az ismétlődő, nem végzetes miokardiális infarktusra, a kórházon belüli nemkívánatos eseményekre. Így logikusan azt a következtetést vonták le, hogy az angina kiújulásának csökkenése és/vagy a szívelégtelenség miatti kórházba kerülés volt a valószínű tényező, ami a teljes MACE csökkenését okozta (30). Egy 2020 augusztusában publikált RCT, az ATPCI vizsgálta a trimetazidin hatását és biztonságos alkalmazha-

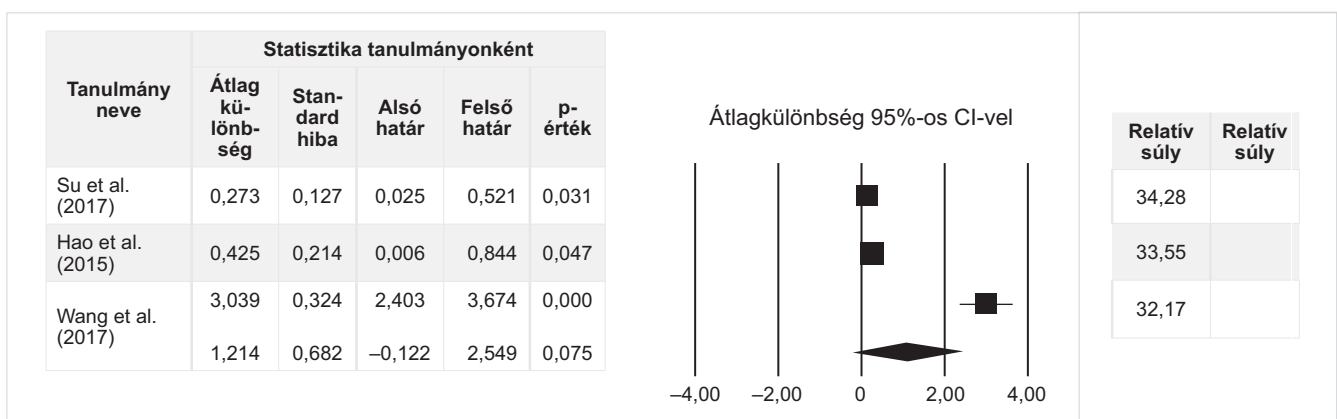
tóságát PCI-n átesett betegekben. A vizsgálatban stabil anginában szenvedő elektív PCI-n áteső, illetve sürgős PCI-ben részesülő IAP-ban, illetve NSTEMI-ben szenvedő betegek lettek bevonva. Az eredmények alapján elmondható, hogy a trimetazidin nem csökkenti a végpontokként fentebb említett szíveredetű események rizikóját, nem mutatkozott szignifikáns különbség a primer végpontok incidenciájában a kontrollcsoportéhoz képest. Felvetődhet kérdésként azonban, hogy milyen eredménnyel zárult volna a vizsgálat abban az esetben, ha a vizsgálati személyek nem részesülnek OMT-ben, illetve ha a trimetazidint periprocedurálisan, esetleg az adagolását a PCI-beavatkozás után nem sokkal kezdik el (13). Tanulmányunknak számos további limitációja van. Mindhárom paraméter esetén három bevitt adattal tudtuk lefuttatni a statisztikai elemzést, így az eredmények evidenciája nem tekinthető erősnek. A JADAD-pontrendszer alapján a cikkek többsége alacsony minőségű, emiatt a konklúzió erőssége csekély. Ahhoz, hogy a procedúrát és a trimetazidinkezelést kísérő esetleges szövődeményeket vizsgálni tudjunk, kevés adat állt rendelkezésre, ebből statisztikát nem tudtunk készíteni. Ugyanez igaz a MACE-re is. A tanulmány csak puha klinikai végpontokat vizsgált,



2. ÁBRA. A BKEF alapvonalától való eltérését prezentálja. Az analízis szignifikáns ( $p=0,001$ ) javulást mutatott a trimetazidinadással kiegészített PCI-n átesettek csoportjában a kontrollcsoporthoz képest MD: 3,4%, (CI: 1,393, 5,408)



3. ÁBRA. A cTnI szérumban mért szintjének változása. Az analízis szignifikáns ( $p=0,022$ ) javulást mutatott a trimetazidinadással kiegészített PCI-n átesettek csoportjában a kontrollcsoporthoz képest MD: 0,426 (CI: 0,060, 0,791)



4. ÁBRA. A hs-CRP szérumban mért szintjének változása a PCI-beavatkozás előtt, illetve nem sokkal utána. Az analízis nem szignifikáns ( $p=0,075$ ) javulást mutatott a trimetazidinadással kiegészített betegek csoportjában a kontrollcsoporthoz viszonyítva MD: 1,214 (CI: -0,122, 2,549)

kemény klinikai végpontokat nem. Egy magas minőségű RCT precízen foglalkozott az elvégzett PCI során bekövetkező klasszikus szövődményekkel, mint a disszekció, a no-reflow, illetve egyéb komplikációk, mint az aritmia, a hipotenzio vagy a vérzés. *Steg és munkatársai* vizsgálták a kutatásuk során ezeket a PCI-hez kapcsolódó eseményeket és elmondható, hogy szinte kivétel nél-

kül nagyon alacsony számban fordultak elő a kezelt és a kontrollcsoportban egyaránt (31). Az angina pectoris előfordulása nem volt a vizsgált végpontok között, amely ugyan egy szubjektív tényező, de az antianginás készítmények hatékonyságának megítélése céljából egy fontos paraméter. A legnagyobb esetszámú tanulmányokat megnézve látható, hogy többnyire csak alacsonyabb rizi-

kóju, „instabil” betegekben folytak a vizsgálatok, bizonyos esetekben az ACS-es betegek kiindulási cTnI-érték is negatív volt, néhol a betegek PCI-je előtt napok teltek el. Így a primer PCI, mint kifejezés, amivel a vizsgálatunkat definiáljuk nem teljesen helytálló.

## Következtetések

A metaanalízisünk eredményei alapján elmondható, a részletezett limitációk és a beválogatott Vizsgálatok minőségi analízisének figyelembevételével, hogy a PCI-ben részesülő akut koronáriaszindrómában szenvedő betegek kezelésében az azonnal megkezdett trimetazidinnel kiegészített OMT két paraméter esetében hatékonyabbnak tűnt a kontrollcsoporthoz viszonyítva, amit alacsony evidencia szintjén értékelhetünk. A trimetazidinnel kombinált terápia hatásosságának részletesebb és megbízhatóbb megismerése érdekében további multicentrikus, nagy betegszámú klinikai vizsgálat volna szükséges, de a trimetazidin, mint addicionális gyógyszer a legutóbbi NSTEMI, illetve a 2017-ben megjelent STEMI ESC-ajánlásban sem szerepel. Ezt a hiányt a jelenlegi metaanalízisünk eredménye is alátámasztja.

## Nyilatkozat

*A szerzők kijelentik, hogy a metaanalízis közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn vele szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.*

## Irodalom

- Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2020; ehaa575. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>
- Ibanez B, James S, Age-wall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39(2): 119–177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018) published correction appears in *Circulation*. 2018 Nov 13; 138(20): e652. *Circulation* 2018; 138(20): e618–e651. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000617>
- Róth E. A szabad gyökös reakciók jelentősége a szívizom ischaemiás-reperfúziós károsodásában és az endogén adaptáció indukálásában. *Orv Hetil* 2015; 156(47): 1908–1911. <https://doi.org/10.1556/650.2015.30304>
- McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985; 312(3): 159–163. <https://doi.org/10.1056/NEJM198501173120305>
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020; 41(3): 407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
- Kantor PF, Lucien A, Kozak R, et al. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ Res* 2000; 86(5): 580–588.
- McCarthy CP, Mullins KV, Kerins DM. The role of trimetazidine in cardiovascular disease: beyond an anti-anginal agent. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2016; 2(4): 266–272. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvv051>
- Kőszegi Zs. A szívizom metabolikus támogatása perkután koronária-intervenciót igénylő betegeknél. *Cardiol Hung* 47(5): 375–380. ISSN 0133-5596

<https://doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2017.47.5.37>

- Brottier L, Barat JL, Combe C, et al. Therapeutic value of a cardioprotective agent in patients with severe ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1990; 11(3): 207–212. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a059685>
- Zámolyi K. A trimetazidin kedvező hatása revaszkularizáció során. *Cardiol Hung* 2008; 38: D1.
- Noble MI, Belcher PR, Drake-Holland AJ. Limitation of infarct size by trimetazidine in the rabbit. *Am J Cardiol* 1995; 76(6): 41B–44B. PMID: 7645528.
- Ferrari R, Ford I, Fox K, et al. Efficacy and safety of trimetazidine after percutaneous coronary intervention (ATPCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2020; 396(10254): 830–838. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31790-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31790-6)
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009; 339: b2535. Published 2009 Jul 21. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2535>
- Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from: URL: <http://handbook-5-1.cochrane.org/>
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17(1): 1–12. [https://doi.org/10.1016/0197-2456\(95\)00134-4](https://doi.org/10.1016/0197-2456(95)00134-4)
- Jadad, Alejandro R, Enkin, Murray (2007). *Randomized Controlled Trials: Questions, Answers and Musings* Blackwell. ISBN 978-1-4051-3266-4.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336(7650): 924–926. <https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>
- Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol* 2013; 66(7): 719–725. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.03.013>
- Demirelli S, Karakelleoğlu S, Gündoğdu F, et al. The Impact of Trimetazidine Treatment on Left Ventricular Functions and Plasma Brain Natriuretic Peptide Levels in Patients with Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Korean Circ J* 2013; 43(7): 462–467. <https://doi.org/10.4070/kcj.2013.43.7.462>
- Wang JY, Chen H, Yan H, et al. Effect of atorvastatin and trimetazidine combination treatment in patients with NSTEMI-ACS undergoing PCI. *Cardiol Plus* 2018; 3: 41–6.
- Labrou A, Giannoglou G, Zioutas D, et al. Trimetazidine administration minimizes myocardial damage and improves left ventricular function after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiovasc Drugs* 2007; 7(2): 143–150. <https://doi.org/10.2165/00129784-200707020-00006>
- Collinson PO, Boa FG, Gaze DC. Measurement of cardiac troponins. *Ann Clin Biochem* 2001; 38(Pt 5): 423–449. <https://doi.org/10.1177/000456320103800501>
- Shao S, Shi Z, Tse G, et al. Effects of Trimetazidine Pretreatment on Endothelial Dysfunction and Myocardial Injury in Unstable Angina Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Cardiol Res Pract* 2019; 2019: 4230948. Published 2019 Sep 2. <https://doi.org/10.1155/2019/4230948>
- Jiang-you Wang, Chen H, Song D, Peng J, Su X, et al. Protective Effect of Trimetazidine on Myocardial Injury in Patients with Non-ST Segment Elevation Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Int J Cardiovasc Dis Diagn* 2017; 2(1): 029–032.
- Li R, Tang X, Jing Q, et al. The effect of trimetazidine treatment in patients with type 2 diabetes undergoing percutaneous coronary intervention for AMI. *Am J Emerg Med* 2017; 35(11): 1657–1661. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2017.05.024>
- Yousuf O, Mohanty BD, Martin SS, et al. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive link? *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(5): 397–408. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.016>
- Su Q, Li L, Zhao J, Sun Y, Yang H. Effects of trimetazidine on periprocedural microRNA-21 expression by CD4+ T lymphocytes in patients with unstable angina pectoris. *Oncotarget* 2017; 8(62): 104992–104999. Published 2017 Sep 18. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20975>
- Hao J, Du H, Li WW, et al. Effects of atorvastatin combined with trimetazidine on myocardial injury and inflammatory mediator in unstable angina patients during perioperative of percutaneous coronary intervention. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19(23): 4642–4646. PMID: 26698263
- Li Y, Wang D, Hu C, Zhang P, Zhang D, Qin S. Efficacy and Safety of Adjunctive Trimetazidine Therapy for Acute Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiology* 2016; 135(3): 188–195. <https://doi.org/10.1159/000446640>
- Steg PG, Grollier G, Galloway P, et al. A randomized double-blind trial of intravenous trimetazidine as adjunctive therapy to primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2001; 77(2–3): 263–273. [https://doi.org/10.1016/s0167-5273\(00\)00443-5](https://doi.org/10.1016/s0167-5273(00)00443-5)