

Os Efeitos da Trimetazidina na Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) em Pacientes com Insuficiência Cardíaca

The Effects of Trimetazidine on Heart Rate Variability in Patients with Heart Failure

Yilmaz Gunes, Unal Guntekin, Mustafa Tuncer, Musa Sahin

Universidade Yuzuncu Yil, Faculdade de Medicina, Departamento de Cardiologia, Van - Turquia

Resumo

Fundamento: Tem sido demonstrado que diminuições na variabilidade da frequência cardíaca (VFC) estão relacionadas com o prognóstico na insuficiência cardíaca (IC). A administração crônica de trimetazidina, além da terapia convencional, tem melhorado a classe funcional e a função ventricular esquerda de pacientes com IC.

Objetivo: Avaliar os efeitos da trimetazidina na VFC em pacientes com IC de origem isquêmica, recebendo tratamento otimizado.

Métodos: Trimetazidina 20 mg 3 vezes/dia foi adicionada à terapia de 30 pacientes com IC tratados com inibidores da enzima conversora de angiotensinogênio ou bloqueadores do receptor da angiotensina, carvedilol, espironolactona, digital e furosemida. A etiologia da IC era doença arterial coronariana em todos os pacientes. Os pacientes foram avaliados através de ecocardiografia e análise da VFC de 24-horas antes e 3 meses depois da adição de trimetazidina.

Resultados: A fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) média aumentou significativamente após a adição da trimetazidina ($33,5 \pm 5,1\%$ para $42,5 \pm 5,8\%$, $p < 0,001$). Dos parâmetros da VFC, o DPNN ($97,3 \pm 40,1$ to $110,5 \pm 29,2$ msecs, $p = 0,049$) e DPTNN ($80,5 \pm 29,0$ to $98,3 \pm 30,5$ msecs) aumentaram significativamente após o tratamento com trimetazidina. O DPNN basal apresentou uma correlação significativa com o FEVE basal ($r = 0,445$, $p = 0,023$, $p = 0,008$) e o incremento no DPNN correlacionou-se com o aumento na FEVE ($r = 0,518$, $p = 0,007$).

Conclusões: A trimetazidina, quando adicionada ao tratamento médico otimizado de pacientes com IC de origem isquêmica, pode melhorar a VFC, além de melhorar a fração de ejeção ventricular esquerda. (Arq Bras Cardiol 2009; 93(2) : 154-158)

Palavras-chave: Trimetazidina / administração e dosagem, frequência cardíaca, insuficiência cardíaca.

Summary

Background: Reduced measures of heart rate variability (HRV) have been shown to be related with prognosis in heart failure. Chronic administration of trimetazidine in addition to the conventional therapy has been shown to improve functional class and left ventricular functions of heart failure patients.

Objective: To assess the effects of trimetazidine on HRV in optimally treated patients with heart failure of ischemic origin.

Methods: Trimetazidine 20 mg three times/day was added to therapy of 30 patients with heart failure being treated with angiotensinogen converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers, carvedilol, spironolactone, digitalis and furosemide. The etiology of heart failure was coronary artery disease in all patients. Patients were evaluated with echocardiography and 24-hour heart rate variability analysis before and 3 months after addition of trimetazidine.

Results: Mean left ventricular ejection fraction (LVEF) significantly increased after the addition of trimetazidine ($33.5 \pm 5.1\%$ to $42.5 \pm 5.8\%$, $p < 0.001$). Of the HRV parameters, SDNN (97.3 ± 40.1 to 110.5 ± 29.2 msec, $p = 0.049$) and SDANN (80.5 ± 29.0 to 98.3 ± 30.5 msec) were significantly increased after trimetazidine treatment. Baseline SDNN was significantly correlated with baseline LVEF ($r = 0.445$, $p = 0.023$, $p = 0.008$) and the increment in SDNN was correlated with increase in LVEF ($r = 0.518$, $p = 0.007$).

Conclusions: Adding trimetazidine to optimal medical therapy in patients with heart failure of ischemic origin may improve heart rate variability in association with improved left ventricular ejection fraction. (Arq Bras Cardiol 2009; 93(2) : 145-148)

Key Words: Trimetazidine / administration and dosage; heart rate; heart failure.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Yilmaz Gunes •

Yuzuncu Yil University, Faculty of Medicine, Cardiology Department, Van, Turkey

E-mail: yilmazleman@yahoo.com

Artigo recebido em 21/04/08; artigo revisado recebido em 17/07/08; aceito em 15/10/08.

Introdução

Pacientes com insuficiência cardíaca crônica (ICC) apresentam disfunção autonômica com ativação do sistema nervoso simpático e redução na atividade parassimpática^{1,2}. A análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é uma técnica confiável e reproduzível para avaliar a atividade autonômica em pacientes com doenças cardiovasculares³⁻⁶. Tem sido mostrado que medidas reduzidas da VFC estão relacionadas com o prognóstico na IC^{7,8}. Vários investigadores demonstraram que as medidas de VFC podem ser usadas para avaliar o efeito dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e antagonistas de receptores beta-adrenérgicos sobre a atividade autonômica cardíaca de pacientes com IC^{9,10}. Trimetazidina é um agente metabólico com propriedades anti-isquêmicas que opera de forma independente de qualquer alteração hemodinâmica. Estudos anteriores têm sugerido que a trimetazidina modula o controle autonômico da VFC pós-infarto do miocárdio, isso é, reduz a hiperatividade simpática e aumenta a influência vagal^{11,12}. A trimetazidina age como um inibidor parcial da oxidação dos ácidos graxos e subsequentemente estimula a oxidação da glicose. Na IC, similar ao que acontece durante a isquemia miocárdica aguda, a oxidação da glicose e do lactato está diminuída e a oxidação dos ácidos graxos está aumentada, aumentando a necessidade de oxigênio¹³.

O objetivo desse estudo foi avaliar o efeito da trimetazidina, quando adicionada ao tratamento convencional da IC, sobre a VFC de pacientes com IC.

Métodos

Trinta pacientes com IC e classe funcional NYHA (New York Heart Association) II ou III, recebendo tratamento otimizado para IC que incluía IECA e bloqueadores do receptor da angiotensina, carvedilol, spironolactone, digital e furosemida foram incluídos no estudo. A etiologia da IC era doença arterial coronariana documentada por angiografia coronária em todos os pacientes. Após o exame basal ecocardiográfico, trimetazidina 20 mg 3 vezes/dia, foi adicionada ao tratamento e os pacientes foram re-avaliados 3 meses depois. Os critérios de exclusão foram: classe funcional NYHA IV, infarto agudo do miocárdio nos 3 meses anteriores ao estudo, fibrilação atrial, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) > 40%, doença cardíaca valvular grave, cardiomiopatia alcoólica, marcapassos, insuficiência renal (creatinina sérica > 2,0 mg/dL), doença pulmonar crônica ou qualquer doença sistêmica e uso de drogas adicionais como anti-arrítmicos. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital e os pacientes deram seu consentimento livre e informado.

O exame ecocardiográfico foi realizado em repouso, com o paciente na posição de decúbito lateral esquerdo, em um equipamento ecocardiográfico comercialmente disponível (Vivid 3, General Electric) com um transdutor de 3 MHz, por dois ecocardiografistas com experiência na realização do exame, cegados quanto aos dados clínicos. Utilizando ecocardiografia em modo M, as medidas do eixo longo foram obtidas ao nível distal dos folhetos da válvula mitral, de acordo com as recomendações atuais¹⁴. A fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) foi calculada pelo método de Simpson

biplano modificado, em apical 4 e 2 câmaras. As medidas foram feitas off-line em três batimentos separados e então a média foi calculada para todos os parâmetros. Durante o estudo ecocardiográfico, um eletrocardiograma com eletrodo único foi registrado continuamente.

Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca

Monitoramento eletrocardiográfico ambulatorial de 24 horas por Holter foi realizado utilizando-se um Sistema de registro digital Aria Holter (Spacelabs healthcare). Os registros foram analisados com software especial (Impresario Solo package). Todos os registros foram visualmente examinados e manualmente conferidos para verificar a classificação de batimento por dois examinadores com experiência na realização do exame, cegados quanto aos dados clínicos. Somente os registros com pelo menos 20 horas de duração e 80% ou mais de batimentos sinusais quantificados foram incluídos na análise. Batimentos anormais e áreas de artefato foram automaticamente e manualmente identificados e excluídos da análise. Adicionalmente, os verdadeiros intervalos normal-a-normal mais curto e mais longo foram identificados para cada registro a fim de excluir batimentos fora dessa variação da análise da VFC. Os seguintes parâmetros foram usados na avaliação da VFC no domínio tempo: (1) Desvio padrão de todos os intervalos normal-a-normal (SDNN) [milissegundos]; desvio-padrão de todos os intervalos normal-a-normal em todos os segmentos consecutivos de 5 minutos do registro todo (SDANN) (SDANN [milissegundos]); (3) O valor quadrático médio das diferenças entre intervalos adjacentes normal-a-normal (rMSSD [milissegundos]); (4) A percentagem de intervalos R-R com variação maior que 50 milissegundos (pNN50); (5) Desvio-padrão das diferenças entre sucessivos intervalos normal-a-normal (SDSD [milissegundos]).

Análise estatística

Os dados são apresentados como médias \pm desvios-padrão (DP). O pacote SPSS versão 10.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA) foi usado para comparar as mudanças de parâmetros após o tratamento através de testes *t* pareados. A análise da correlação de Pearson foi usada para avaliar a correlação entre as variáveis. Um valor de *p* bicaudal < 0,05 foi considerado significativo.

Resultados

A idade média dos pacientes era $59,6 \pm 10,2$ (38-75) anos e 24 deles (80,0%) eram do sexo masculino. Sete (23,3%) pacientes tinham diabetes e 16 (53,3%) tinham hipertensão (Tabela 1). A pressão arterial sistólica média era $122,3 \pm 16,7$ mmHg e a pressão arterial diastólica média era $78,5 \pm 11,4$ mmHg. Nenhuma alteração significativa ocorreu na pressão arterial. Um aumento significativo na FEVE média foi observada após a adição de trimetazidina ($33,5 \pm 5,1\%$ para $42,5 \pm 5,8\%$, $p < 0,001$) (Tabela 2). Dos parâmetros de VFC, SDNN e SDANN aumentaram significativamente após o tratamento com trimetazidina (Tabela 3, Figura 1, Figura 2). O SDNN basal apresentou correlação significativa com a FEVE basal ($r = 0,445$, $p = 0,023$). Adicionalmente, o aumento no SDNN correlacionou-se com o aumento na FEVE ($r = 0,518$, $p = 0,007$).

Tabela 1 - Características basais dos pacientes do estudo (n=30)

Idade (anos)	59,6±10,2
Sexo Masculino	24 (80,0%)
Doença Arterial Coronariana	30 (100,0%)
Diabetes mellitus	7 (23,3%)
Hipertensão	16 (53,3%)
Histórico de fumante	20 (66,7%)

Tabela 2 - Pressão arterial, classe funcional e FEVE dos pacientes

	Pré-tratamento	Pós-tratamento	P valor
PA Sistólica (mmHg)	122,3±16,7	120,4±15,3	0,686
PA Diastólica (mmHg)	78,5±11,4	77,7±12,1	0,785
NYHA classe I	19 (63,3%)	24 (80%)	0,252
classe II	9 (30,0%)	6 (20,0%)	
classe III	2 (6,7%)	0	
FEVE (%)	33,5±5,1	42,5±5,8	<0,001

PA - pressão arterial; FEVE - fração de ejeção do ventrículo esquerdo

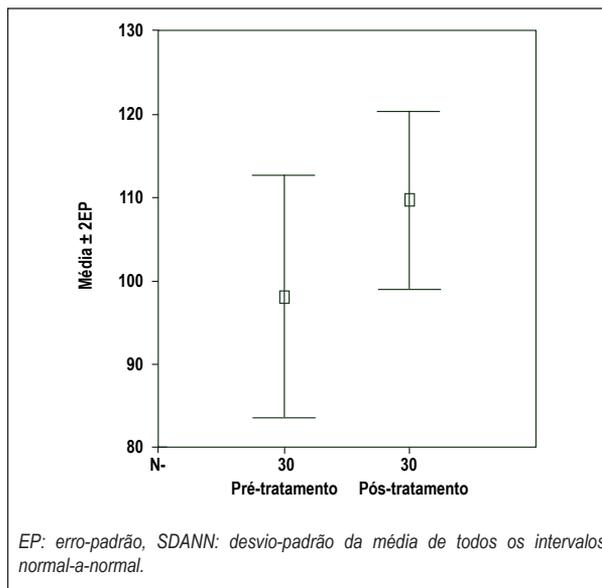
Tabela 3 - Parâmetros de variação de FC de 24 horas

	Pré-tratamento	Pós-tratamento	P valor
FC média (bpm)	74,3±10,3	73,9±10,3	0,819
SDNN (msec)	97,3±40,1	110,5±29,2	0,049
rMSSD (msec)	42,2±20,1	46,5±22,0	0,323
PNN50 (%)	9,1±8,1	7,7±5,9	0,256
SDANN (msec)	80,5±29,0	98,3±30,5	0,008
SDDSD (msec)	40,2±31,9	38,9±19,2	0,776

FC: frequência cardíaca; SDNN: desvio-padrão de todos os intervalos normal-a-normal; rMSSD: Valor quadrático médio das diferenças entre intervalos adjacentes normal-a-normal; PNN50: porcentagem de intervalos R-R com mais de 50 milissegundos de variação; SDANN: Desvio-padrão da média de todos os intervalos normal-a-normal; SDDSD: Desvio-padrão da diferenças entre sucessivos intervalos normal-a-normal.

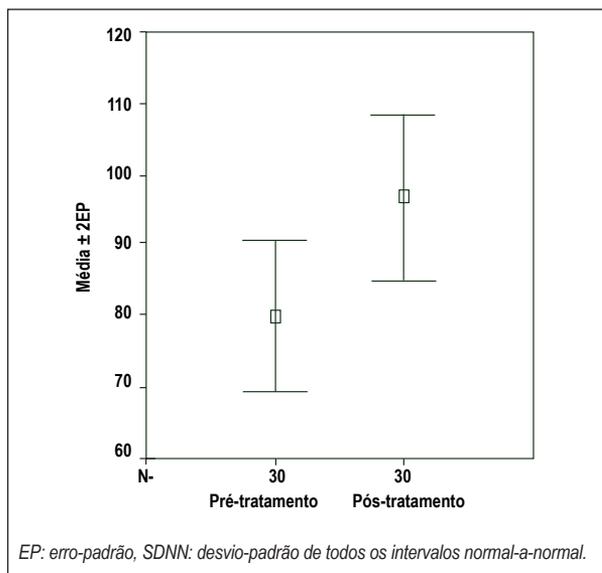
Discussão

No presente estudo, observamos que a trimetazidina melhorou a FEVE e a VFC em pacientes com tratamento otimizado para insuficiência cardíaca de origem isquêmica. A VFC é um método não-invasivo simples para identificar o controle vagal ou simpático da frequência cardíaca (FC)^{15,16}. Alterações no tônus vagal ou simpático da FC avaliada através da análise da VFC têm sido associadas com mortalidade, arritmias e morte súbita cardíaca, particularmente após infarto agudo do miocárdio e IC^{7,8,17-19}. Tem sido demonstrado que a administração crônica de trimetazidina em adição ao tratamento convencional, em termos gerais, melhora a classe funcional e função ventricular esquerda em pacientes



EP: erro-padrão, SDANN: desvio-padrão da média de todos os intervalos normal-a-normal.

Fig. 1 - Barras de erro para SDNN, antes e após o tratamento com trimetazidina.



EP: erro-padrão, SDNN: desvio-padrão de todos os intervalos normal-a-normal.

Fig. 2 - Barras de erro para SDANN, antes e após o tratamento com trimetazidina.

com IC²⁰⁻²². Estudos anteriores também sugeriram que a trimetazidina modula o controle autonômico da VFC, isto é, que ela reduz a hiperatividade simpática e aumenta a influências vagais^{11,12,23}. A IC está associada com disfunção autonômica, que pode ser quantificada através da medida da VFC. Uma redução do SDNN identificou pacientes com alto risco de morte^{7,8}. Na análise prospectiva do UK-Heart study, a avaliação de 433 pacientes ambulatoriais com insuficiência cardíaca congestiva (classe funcional da NYHA I a III; FEVE média: 0,41±0,17), mostrou que a redução no SDNN era um preditor mais importante de risco de morte, devido à IC progressiva, do que as outras medidas clínicas convencionais⁷. Aronson e cols.²⁴ observaram que o SDNN e o SDANN eram

preditores úteis de sobrevivência após a alta hospitalar em pacientes com IC descompensada. Assim, nossos achados de aumento no SDNN e SDANN após a adição de trimetazidina ao tratamento médico otimizado podem ter importantes implicações clínicas. Tem sido relatado que a trimetazidina tem um efeito favorável sobre os parâmetros da VFC, explicado através de diminuições na atividade simpática e aumentos na atividade parassimpática em condições isquêmicas agudas^{11,23}. A trimetazidina exerce suas propriedades anti-isquêmicas sem afetar o consumo de oxigênio e suprimento de sangue do miocárdio²⁵⁻²⁷. A trimetazidina afeta a utilização do substrato miocárdico pela inibição da fosforilação oxidativa e pela mudança na produção de energia de ácidos graxos livres (FFA) para oxidação da glicose²⁷. O efeito benéfico desse agente tem sido atribuído à preservação dos níveis intracelulares de fosfocreatina e adenosina trifosfato (ATP) e redução da acidose celular, sobrecarga de cálcio e injúria induzida por radicais livres causada pela isquemia²⁶⁻³². Na IC, similar ao que acontece durante a isquemia miocárdica aguda, a oxidação da glicose e do lactato está diminuída e a oxidação dos ácidos graxos está aumentada, aumentando a necessidade de oxigênio por molécula de ATP produzida. Um importante fator no desenvolvimento e progressão da IC é a já reduzida disponibilidade da ATP, determinando um estado metabólico que tem sido definido como privação de energia¹³.

Limitações

O pequeno número de pacientes na amostra e a falta de um grupo controle são as maiores limitações do presente estudo. Como a IC é um processo continuamente progressivo de desequilíbrio autônomo, é difícil encontrar o ponto de

referência para definir o momento da medida da VFC em pacientes com IC. As comparações da VFC determinadas em pacientes com IC com condições clínicas similares em todas as populações também são difíceis. É possível que essas limitações possam ser a causa da variação e disparidade nos valores preditivos da VFC. Sendo assim, ao invés de um estudo placebo-controlado, mudanças progressivas nas medidas da VFC seriam mais importantes.

Conclusões

A trimetazidina adicionada ao tratamento médico otimizado de pacientes com IC de origem isquêmica pode melhorar a variabilidade da frequência cardíaca, em associação com a melhora da fração de ejeção ventricular esquerda. Estudos maiores e de longo prazo são necessários para avaliar se esses achados podem ter implicações clínicas sobre a mortalidade e a morbidade.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1984; 311 (13): 819-23.
2. Nolan J, Flapan AD, Capewell S, MacDonald T, Neilson JMM, Ewing DJ. Decreased cardiac parasympathetic activity in chronic heart failure and its relation to left ventricular function. *Br Heart J*. 1992; 67: 482-6.
3. Nolan J, Flapan AD, Goodefield NE, Prescott RJ, Bloomfield P, Neilson JMM, et al. Measurement of parasympathetic activity from 24-hour ambulatory electrocardiograms and its reproducibility and sensitivity in normal subjects, patients with symptomatic myocardial ischemia, and patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 1996; 77: 154-8.
4. Chattipakorn N, Incharoen T, Kanlop N, Chattipakorn S. Heart rate variability in myocardial infarction and heart failure: review. *Int J Cardiol*. 2007; 120: 289-96.
5. Paschoal MA, Polessi EA, Simioni FC. Evaluation of heart rate variability in trained and sedentary climacteric women. *Arq Bras Cardiol*. 2008; 90: 74-9.
6. Pinheiro CH, Medeiros RA, Pinheiro DG, Marinho Mde J. Spontaneous respiratory modulation improves cardiovascular control in essential hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 88: 651-9.
7. Nolan J, Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ, Brooksby P, Mullen M, et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom Heart Failure Evaluation and Assessment of Risk Trial (UK-Heart). *Circulation*. 1998; 98: 1510-6.
8. Yi G, Goldman JH, Keeling PJ, Reardon M, McKenna WJ, Malik M. Heart rate variability in idiopathic dilated cardiomyopathy: relation to disease severity and prognosis. *Heart*. 1997; 77: 108-14.
9. Binkley PF, Haas GJ, Starling RC, Nunziata E, Hatton PA, Leier CV, et al. Sustained augmentation of parasympathetic tone with angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 21: 655-61.
10. Bulling JR, Alharethi R, Schram MS, Bristow MR, Gilbert E. Changes in heart rate variability are correlated to hemodynamic improvement with chronic carvedilol therapy in heart failure. *J Card Fail*. 2005; 11: 693-9.
11. Ulgen MS, Akdemir O, Toprak N. The effects of trimetazidine on heart rate variability and signal-averaged electrocardiography in early period of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2001; 77: 255-62.
12. Guler N, Eryonucu B, Gunes A, Guntekin U, Tuncer M, Ozbek H. Effects of trimetazidine on submaximal exercise test in patients with acute myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2003; 17: 371-4.
13. Katz AM. Is the failing heart energy depleted? *Cardiol Clin*. 1998; 16: 633-44.
14. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005; 18: 1440-63.

15. Bittencourt MI, Benchimol Barbosa PR, Drumond Neto C, Bedirian R, Barbosa EC, Brasil F, et al. Assessing autonomic function in hypertrophic cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 85: 388-96.
16. Menezes Ada S Jr, Moreira HG, Daher MT. Analysis of heart rate variability in hypertensive patients before and after treatment with angiotensin II-converting enzyme inhibitors. *Arq Bras Cardiol.* 2004; 83: 169-72.
17. Kleiger RE, Miller JF, Bigger JT Jr, Moss AJ. The multicenter post infarction research group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1987; 59: 256-62.
18. Topal E, Ozdemir R, Barutcu I, Aksoy Y, Sincer I, Akturk E, et al. The effects of trimetazidine on heart rate variability in patients with slow coronary artery flow. *J Electrocardiol.* 2006; 39: 211-8.
19. Szabo B, van Veldhuisen DJ, van der Veer N, Brouwer J, De Graeff PA, Crijns HJ. Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1997; 79 (7): 978-80.
20. Fragasso G, Pallosi A, Puccetti P, Silipigni C, Rossodivita A, Pala M, et al. A randomized clinical trial of trimetazidine, a partial free fatty acid oxidation inhibitor, in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48: 992-8.
21. Sisakian H, Torgomyan A, Barkhudaryan A. The effect of trimetazidine on left ventricular systolic function and physical tolerance in patients with ischaemic cardiomyopathy. *Acta Cardiol.* 2007; 62: 493-9.
22. Fragasso G, Piatti PM, Monti L, Pallosi A, Setola E, Puccetti P, et al. Short and long term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischaemic cardiomyopathy. *Am Heart J.* 2003; 146: E1-E8.
23. Birand A, Kudabierdieva GZ, Batyraliev TA, Akgul F, Usal A. Effects of trimetazidine on heart rate variability and left ventricular systolic performance in patients with coronary artery disease after percutaneous transluminal angioplasty. *Angiology.* 1997; 48: 413-22.
24. Aronson D, Mittleman MA, Burger AJ. Measures of heart period variability as predictors of mortality in hospitalized patients with decompensated congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 2004; 93: 59-63.
25. Shlyakhto EV, Almazov VV, Nifontov EM, Vakhrameyeva IV, Rudomanov OG, Zakharov DV, et al. Antianginal effects of trimetazidine and left ventricular function improvement in patients with stable angina pectoris. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2002; 2: 119-24.
26. Bricaud H, Brottier L, Barat JL, Combe C, BousSENS B, Bonnet J. Cardioprotective effects of trimetazidine in severe ischemic cardiomyopathy. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1990; 4: 861-5.
27. Marzilli M. Cardioprotective effects of trimetazidine: a review. *Curr Med Res Opin.* 2003; 19: 661-72.
28. Lopaschuk GD, Stanley WA, Lopaschuk CC. Metabolic approach in heart failure: the rationale for metabolic interventions. *Heart Metab.* 2005; 27: 5-10.
29. Fragasso G, Spoladore R, Bassanelli G, Cuko A, Montano C, Salerno A, et al. New directions in the treatment of heart failure: targeting free fatty acid oxidation. *Curr Heart Fail Rep.* 2007; 4: 236-42.
30. Lagadic-Gossmann D, Le Prigent K, Feuvray D. Effects of trimetazidine on pH_i in the rat isolated ventricular myocyte. *Br J Pharmacol.* 1996; 117: 831-8.
31. Renaud JF. Internal pH, Na⁺, and Ca²⁺ regulation by trimetazidine during cardiac cell acidosis. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1988; 1: 677-86.
32. Wolff AA, Rotmensch HH, Stanley WC, Ferrari R. Metabolic approaches to the treatment of ischemic heart disease: the clinicians' perspective. *Heart Fail Rev.* 2002; 7: 187-203.