

Cardiopatía ischemica e disfunzione ventricolare sinistra: il ruolo della trimetazidina

Romualdo Belardinelli

Dipartimento di Cardiologia, Azienda Ospedaliera G.M. Lancisi, Ancona

Key words:

Functional capacity;
Hibernating myocardium;
Ischemic cardiomyopathy;
Myocardial contractility;
Trimetazidine.

In patients with ischemic heart disease, contractility of dysfunctional myocardium may improve through metabolic modulation. Trimetazidine is the first of a new class of cytoprotective agents with antianginal properties. There is recent evidence that trimetazidine reduces fatty acid beta-oxidation and stimulates glucose oxidation by selective inhibition of 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. In experimentally-induced myocardial ischemia, trimetazidine increases glucose oxidation by 210%, and this effect is associated with a 37% increase of pyruvate dehydrogenase. The increased rate of glucose oxidation reduces hydrogen ions and lactate accumulation, translating into improved myocardial contractility. In a recent randomized longitudinal placebo-controlled study in humans with ischemic cardiomyopathy, trimetazidine improved the contractile response of dysfunctional myocardium at doses of 20 mg tid for 8 weeks. This effect was associated with enhanced functional capacity and a higher ischemic threshold. The lack of effects on heart rate and blood pressure offers potential advantage in conditions of bradycardia and arterial hypotension. These important benefits need to be confirmed in larger longitudinal trials.

(Ital Heart J 2004; 5 (Suppl 2): 23S-28S)

© 2004 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Romualdo Belardinelli

Struttura di Cardiologia
Riabilitativa - U.O. di
Cardiologia
Ospedali Riuniti
Umberto I-G.M. Lancisi-
G. Salesi
Via Conca, 71
60020 Torrette di Ancona
E-mail:
r.belardinelli@fastnet.it

Introduzione

È noto che, in pazienti con cardiopatía ischemica, la disfunzione ventricolare sinistra rappresenta non soltanto un fattore prognostico negativo indipendente, ma anche un quadro fisiopatologico che richiede un'attenta valutazione diagnostica al fine di ottenere buoni risultati terapeutici¹. Appare, quindi, essenziale l'identificazione di miocardio vitale e la ricerca di nuovi mezzi terapeutici che, in combinazione con i presidi già in uso, consenta di migliorare la risposta contrattile del miocardio.

Il crescente aumento del numero delle procedure di angioplastica coronarica nelle prime ore dall'insorgenza dei sintomi/segni di infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST ha sicuramente ridotto l'incidenza di evoluzione aneurismatica e di disfunzione ventricolare sinistra^{2,3}. I quadri attualmente più frequenti di cardiomiopatía ischemica con deficit sistolico globale sono più frequenti nei soggetti con età > 65 anni, con disfunzione endoteliale in relazione a diabete e a fattori di rischio cardiovascolare multipli, che si associano a stenosi coronariche multiple e a miocardio stordito/ibernato. Esiste una stretta relazione tra queste due condizioni, che spesso sono associate e contri-

buiscono al deficit contrattile. Pazienti con coronaropatía cronica spesso hanno episodi di ischemia silente, che si verificano in conseguenza dello squilibrio domanda-offerta di ossigeno al miocardio. Se la distanza tra ripetuti episodi ischemici è tale da non consentire al miocardio di recuperare completamente, le conseguenze saranno un aggravamento di un deficit contrattile preesistente. Tale *stunning* cronico non appare molto differente dal quadro dell'ibernazione, se non per il fatto che il flusso ematico a riposo appare nei limiti di normalità nel primo e ridotto nel secondo. In realtà, la distinzione appare più un problema semantico che reale, in quanto, dal punto di vista prettamente clinico, il risultato finale è un deficit contrattile che si traduce in disfunzione sisto-diastolica regionale e globale del ventricolo sinistro. Quindi, esiste un ampio spettro fisiopatologico che comprende miocardio ibernato, miocardio stordito, quadri intermedi definiti *stunning* cronico e miocardio necrotico nell'ambito di una o più aree del ventricolo sinistro, in relazione a stenosi coronariche con diverso grado di severità e in differente stadio evolutivo, che determinano quadri clinici differenti, dalla disfunzione ventricolare sinistra cronica silente o paucisintomatica allo scompenso cardiaco franco⁴⁻⁸.

Vantaggi e svantaggi della terapia medica nello scompenso cardiaco cronico

Uno degli obiettivi più importanti della terapia farmacologica dello scompenso cardiaco cronico è di migliorare la capacità funzionale e la qualità di vita. La combinazione di diuretici, betabloccanti ed inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina ha sicuramente raggiunto risultati importanti in termini di miglioramento funzionale, di riduzione del numero di ricoveri in ospedale e di riduzione della mortalità cardiovascolare. I farmaci più prescritti sono, nella maggioranza dei casi, farmaci emodinamicamente attivi, che tendono a ridurre la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa sistemica. Tali effetti possono, tuttavia, costituire paradossalmente una limitazione al loro impiego, soprattutto in pazienti bradicardici e/o ipotesici. Nel 10-30% dei casi, i pazienti che ricevono tali farmaci hanno problemi di compliance o effetti indesiderati, che necessitano di una variazione terapeutica con modificazioni posologiche o ricorso ad altri farmaci. Inoltre, i farmaci cardioattivi sono spesso prescritti a dosi più basse di quelle ottimali, come dimostrano indagini epidemiologiche⁹⁻²⁰.

Razionale della terapia metabolica nello scompenso cardiaco

La trimetazidina, come noto, è un agente antischemico con peculiare meccanismo d'azione. È stata introdotta nel trattamento dell'angina stabile molti anni fa, e si è dimostrata efficace nel ridurre il numero e l'intensità degli episodi anginosi e nel migliorare la tolleranza allo sforzo e la soglia ischemica in conseguenza alla sua azione citoprotettiva a livello delle cellule miocardiche ischemiche. Il suo meccanismo d'azione è legato all'inibizione selettiva dell'enzima mitocondriale 3-ketoacil coenzima A tiolasi (3-KAT), con conseguente inibizione della beta-ossidazione lipidica e stimolazione dell'ossidazione di glucosio²¹. È noto che, in condizioni di normalità, la resintesi di adenosintrifosfato (ATP) avviene a livello cellulare a partire dai carboidrati e dagli acidi grassi. Le vie metaboliche di degradazione dei due substrati sono bilanciate, con un 60-70% di ATP generato dalla beta-ossidazione e il 30-40% sintetizzato dall'ossidazione di glucosio e di lattato. Durante ischemia, la glicolisi è accelerata e produce più del 50% del totale di ATP cellulare. Tuttavia, tale aumentata produzione non va di pari passo con la via ossidativa mitocondriale, tale disaccoppiamento genera maggiori quantità di protoni e acido lattico. Inoltre, a differenza della glicolisi, che produce circa il 5% delle molecole di ATP generate dalla cellula in condizioni di aerobiosi, la beta-ossidazione richiede ossigeno almeno in misura 4 volte superiore rispetto alla via di degradazione glucidica, per cui si comprende come tale via metabolica sia meno efficiente rispetto alla via glucidi-

ca, in particolar modo nella condizione di carenza di ossigeno quale si verifica durante ischemia. Inoltre, un altro problema deriva dal fatto che se la beta-ossidazione aumenta, l'ossidazione glucidica proporzionalmente si riduce, e tale fenomeno si traduce in un ulteriore disaccoppiamento tra glicolisi e ossidazione glucidica mitocondriale, con conseguente acidosi metabolica.

In condizioni di scompenso cardiaco su base ischemica, si verifica riduzione della beta-ossidazione e aumento della glicolisi che ha, almeno nelle prime fasi, lo scopo compensatorio di ottimizzare la produzione di ATP e di ridurre il consumo miocardico di ossigeno (VO_2), ma determina riduzione della riserva contrattile²². I livelli miocardici di fosfocreatina (PCr) e creatina totale si riducono anche del 20-50%, in relazione alla severità del deficit contrattile cardiaco. I livelli di ATP rimangono nei limiti di normalità soltanto durante le prime fasi dello scompenso, poi si riducono del 30-40% quando lo scompenso diventa più severo²³. Studi di spettroscopia a risonanza magnetica con ³¹P hanno dimostrato che il rapporto PCr/ATP è nettamente ridotto rispetto ai soggetti normali nel miocardio di pazienti con cardiopatia dilatativa, e che tale riduzione si correla con la severità del quadro clinico e con la frazione di eiezione ventricolare sinistra ed è, inoltre, fattore prognostico indipendente²⁴⁻²⁶. Quindi, cercare di ottimizzare il metabolismo energetico in condizioni di ischemia cronica rappresenta una fondamentale necessità. La somministrazione intracoronarica di acido piruvico, ad esempio, determina miglioramento dell'indice di gittata sistolica e riduzione della pressione di incuneamento polmonare in pazienti con scompenso cardiaco congestizio²⁷. La stimolazione dell'ossidazione glucidica tende a migliorare la produzione di ATP, che si traduce in miglioramento della contrattilità. Conferme in tal senso derivano dall'infusione di soluzione GIK (glucosio-insulina-potassio) durante infarto miocardico acuto²⁸. Tale approccio farmacologico ha, come il precedente, lo scopo di aumentare l'*uptake* di glucosio delle cellule miocardiche ischemiche, stimolando la glicolisi e la produzione di ATP e riducendo il contributo della beta-ossidazione, molto più costosa in termini di richiesta di ossigeno. Un potenziale vantaggio deriva, inoltre, dalla riduzione degli acidi grassi circolanti indotto dall'insulina. Quindi, sia in condizioni di ischemia cronica, che in condizioni di ischemia acuta, la stimolazione del metabolismo glucidico a livello delle cellule miocardiche si associa ad aumento del rapporto PCr/ATP e si traduce in miglioramento contrattile, con importanti conseguenze cliniche e prognostiche. Tuttavia, è necessario individuare alternative farmacologiche con migliore compliance e in grado di essere assunte in cronico.

Trimetazidina e deficit contrattile

La trimetazidina rappresenta il capostipite di un'emergente classe di composti definita citoprotettori o

farmaci metabolici. Inizialmente introdotta in commercio come antianginoso, è stata successivamente testata in condizioni di cardiomiopatia ischemica e scompenso cardiaco cronico, alla luce dei risultati di studi preliminari che suggerivano un effetto favorevole sulla contrattilità miocardica. Il presupposto dell'effetto pro-contrattile della trimetazidina risiede nel suo meccanismo d'azione, che è stato recentemente scoperto dal farmacologo canadese Gary Lopaschuk²¹. Il farmaco inibisce selettivamente l'enzima mitocondriale 3-KAT, con inibizione della beta-ossidazione e stimolazione dell'ossidazione di glucosio. In condizioni sperimentali di ischemia miocardica severa, la trimetazidina aumenta l'ossidazione di glucosio del 210% e tale effetto si associa ad un aumento del 37% della forma attiva dell'enzima limitante l'ossidazione glucidica, la piruvato-deidrogenasi. L'aumento della sintesi di ATP a prevalente derivazione glucidica determina da un lato riduzione dell'accumulo citoplasmatico di ioni idrogeno e ioni lattato, con riduzione dell'acidosi, e dall'altro un aumento della forza di contrazione.

In pazienti con cardiopatia ischemica e normale funzione ventricolare sinistra, la trimetazidina, a dosi di 20 mg tid *per os* per 2 settimane, ha migliorato la risposta contrattile del ventricolo sinistro in condizioni di ischemia miocardica indotta da alte dosi di dobutamina (5-40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)²⁹. L'indice di contrattilità misurato mediante acquisizione ecocardiografica è significativamente migliorato di base e al picco ($p = 0.013$ e $p = 0.018$ vs placebo, rispettivamente), e tale miglioramento si è associato a riduzione del numero di episodi anginosi nel periodo del trattamento. Non si sono verificate variazioni della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa, a sottolineare l'assenza di effetti "emodinamici" del farmaco. Non si sono verificati, inoltre, eventi indesiderati e tutti i pazienti arruolati hanno completato lo studio ($n = 15$).

Nel 1990, Brottier et al.³⁰ hanno per la prima volta valutato gli effetti della terapia con trimetazidina in 20 pazienti con severa cardiomiopatia ischemica in classe funzionale NYHA III e IV. I pazienti trattati con trimetazidina alla dose di 20 mg tid per 6 mesi hanno presentato un miglioramento della classe NYHA e aumento della frazione di eiezione ventricolare sinistra (+9.3% nei trattati, -16% nei controlli, $p < 0.02$) valutata mediante tecnica radioisotopica.

Più recentemente, Belardinelli e Purcaro³¹ hanno studiato con protocollo longitudinale controllato con placebo in cieco un gruppo di pazienti con cardiomiopatia ischemica e deficit funzionale moderato (classe NYHA II e III). Tutti i pazienti avevano avuto un infarto miocardico in passato, la frazione di eiezione ventricolare sinistra era $< 35\%$ ed erano documentate una o più lesioni coronariche significative. Dei 44 pazienti inizialmente arruolati, 6 sono stati esclusi e 38 hanno completato il protocollo di studio, che prevedeva lo studio della risposta contrattile dopo 2 mesi di trattamento con trimetazidina (20 mg tid) vs placebo. I pazienti,

dopo randomizzazione, sono stati sottoposti ad eco-stress con dobutamina a basse dosi (0-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) e a test cardiopolmonare all'inizio e al termine dello studio. La dobutamina a dosi $< 20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ aumenta la contrattilità miocardica in misura 4 volte superiore rispetto alla frequenza cardiaca, mentre a dosi elevate – come quelle usate da Lu et al.²⁹ – determina aumento della frequenza cardiaca fino a valori massimali.

Per tali proprietà è stata utilizzata nella diagnostica cardiologica nella valutazione del miocardio vitale, con ottimi risultati in termini di sensibilità e di accuratezza, in confronto a metodiche nucleari³². Dei 19 pazienti trattati con trimetazidina, miocardio vitale era presente in 13 alla valutazione iniziale e in 17 pazienti al termine dello studio. In dettaglio, miocardio vitale era presente in 14 dei 17 pazienti in aree miocardiche non in precedenza colpite da infarto. La presenza di segmenti con disfunzione contrattile che rispondono a basse dosi di dobutamina in aree miocardiche non necrotiche servite da arterie coronarie con stenosi significativa è altamente suggestiva di miocardio ibernato o cronicamente stordito. Pertanto, il miglioramento contrattile in tali segmenti dopo trattamento con trimetazidina, non potendo essere attribuito ad un incremento del flusso coronarico diretto a quelle aree, è da mettere in relazione con il miglioramento del profilo energetico cellulare (Fig. 1). Dei 189 segmenti con anomalie contrattili presenti all'esame iniziale, 76 hanno migliorato la risposta contrattile dopo dobutamina. Dopo 2 mesi di trattamento, la contrattilità è migliorata in 99 di 179 segmenti miocardici con anomalie contrattili di base (+30.3% vs inizio, $p = 0.005$). Tale miglioramento della contrattilità si è tradotto in un aumento della frazione di eiezione ventricolare sinistra al picco (+14%, $p < 0.001$), e in un miglioramento dell'indice di ispessimento sistolico (+21%, $p < 0.001$). Nei pazienti trattati con placebo non si è verificato alcun miglioramento della risposta contrattile e della frazione di eiezione. Infatti, 71 sono stati i segmenti miocardici vitali al test iniziale e 70 sono stati i segmenti vitali dopo 8 settimane. Come mostrato nella tabella I, la frazione di eiezione non ha subito modificazioni nei pazienti trattati con placebo. Inoltre, il VO_2 al picco di esercizio è aumentato in maniera significativa nei pazienti trattati rispetto ai controlli (da 16.4 ± 1.4 a $18.9 \pm 1.7 \text{ ml}/\text{kg}/\text{min}$, $p = 0.001$), insieme alla soglia anaerobica e al carico lavorativo espresso in watt. Dei 14 pazienti trattati in cui si è osservato miglioramento dell'indice di ispessimento sistolico, 11 hanno migliorato il VO_2 al picco, mentre 9 pazienti non hanno avuto miglioramento né della contrattilità né del VO_2 al picco. Tale dato appare di notevole importanza. Considerando la stretta relazione tra capacità funzionale e qualità di vita, il miglioramento funzionale ottenuto nei pazienti con migliorata risposta contrattile dopo trimetazidina si traduce in una vita più attiva e di migliore qualità. Tra i controlli, 18 pazienti non hanno avuto alcun miglioramento contrattile e 17

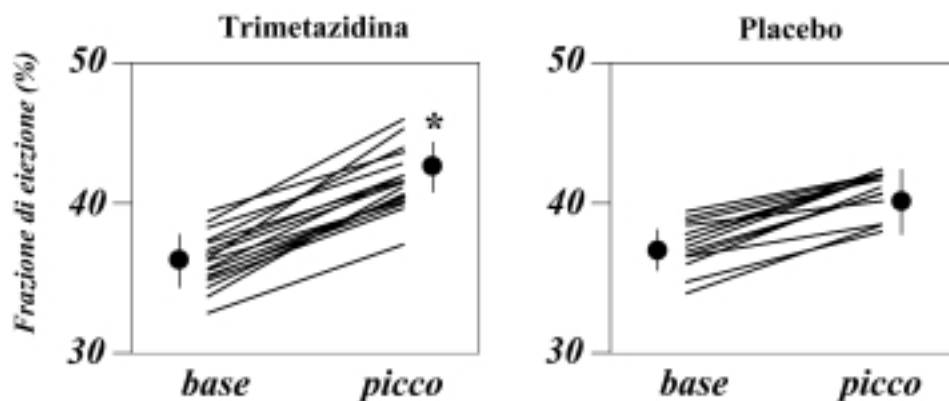


Figura 1. Singole risposte della frazione di eiezione ventricolare sinistra dopo 8 settimane nei pazienti trattati con trimetazidina e con placebo. I dati sono riferiti ai pazienti che presentavano miocardio vitale in aree non infartuali. Notare che nei pazienti trattati con trimetazidina la risposta alla dobutamina migliora la frazione di eiezione in maniera significativa rispetto ai controlli trattati con placebo (45 ± 2.5 vs $39 \pm 4\%$, $p < 0.001$). Il miglioramento della risposta contrattile in aree miocardiche non colpite da necrosi è da riferire all'effetto della trimetazidina in cellule ibernata e/o stordite. * $p < 0.001$ vs placebo.

Tabella I. Risposta dei volumi ventricolari, frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) e indice di accorciamento sistolico parietale (SWTI) a dosi crescenti di dobutamina al test iniziale e dopo 8 settimane nei due gruppi.

	Test iniziale		8 settimane	
	Base	Picco	Base	Picco
Trimetazidina (n = 19)				
VTDVS (ml)	183 ± 12.7	178.6 ± 13	181.8 ± 13	171.7 ± 13
VTSVS (ml)	121.8 ± 9.2	111.2 ± 8.8	110.2 ± 13*	97.7 ± 11.6§
FEVS (%)	33.1 ± 4.5	37.6 ± 3	39.5 ± 5.9§	42.9 ± 4.4§
SWTI	1.84 ± 0.16	1.78 ± 0.16	1.6 ± 0.15§	1.41 ± 0.09§
Placebo (n = 19)				
VTDVS (ml)	181 ± 19.9	176 ± 20	181 ± 18	171 ± 19
VTSVS (ml)	113.7 ± 12	107 ± 9	113 ± 11	108 ± 11.8
FEVS (%)	33.4 ± 3.5	38.8 ± 3.3	33.6 ± 3.4	38.9 ± 3.5
SWTI	1.85 ± 0.14	1.73 ± 0.14	1.88 ± 0.13	1.83 ± 0.16

Notare l'aumento significativo della FEVS sia a riposo che al picco di infusione di dobutamina dopo 8 settimane nei pazienti trattati con trimetazidina, rispetto ai pazienti trattati con placebo. Tale aumento è da mettere in relazione al miglioramento della contrattilità, espresso dal SWTI e confermato dalla riduzione del VTSVS. VTDVS = volume telediastolico ventricolare sinistro; VTSVS = volume telesistolico ventricolare sinistro. * $p = 0.003$ vs placebo; § $p < 0.001$ vs placebo.

nessuna variazione del VO_2 al picco. La soglia ischemica è significativamente aumentata rispetto ai valori basali (da 85 ± 16 a 113 ± 6 W, $p < 0.05$). Tutti i pazienti hanno completato lo studio e non si sono verificati eventi avversi.

Conclusioni

Dai dati di questo e del precedente studio emerge la potenziale utilità clinica della trimetazidina in condizioni di patologia ischemica acuta e cronica. La presenza di miocardio vitale sembra rappresentare la *conditio sine qua non* affinché il farmaco possa indurre miglioramento della contrattilità miocardica. Tale effetto è stato ottenuto con dosi di 20 mg tid sia in aree miocardiche in precedenza colpite da infarto sia in altre aree servite da arterie coronarie stenotiche in cui era

presente una quota di miocardio vitale. Inoltre, la capacità funzionale, la classe NYHA e la soglia ischemica sono migliorate dopo trimetazidina. Il farmaco è ottimamente tollerato e non determina effetti collaterali, ad eccezione di disturbi gastroenterici lievi. La mancanza di effetti sulla frequenza cardiaca e sulla pressione arteriosa sistemica offre potenziali vantaggi in pazienti con problemi di bradicardia e di ipotensione. Tali importanti evidenze dovrebbero essere confermate in studi longitudinali più ampi.

Riassunto

Pazienti con cardiomiopatia ischemica possono migliorare la contrattilità miocardica attraverso la modulazione metabolica dell'attività di miocellule ibernata e/o stordite. La trimetazidina, impiegata in clinica in

condizioni di angina stabile da sforzo, possiede proprietà che ne suggeriscono l'impiego in pazienti con scompenso cardiaco cronico su base ischemica. Infatti, attraverso l'inibizione dell'enzima 3-ketoacil coenzima A tiolasi, il farmaco riduce la resintesi di adenosintrifosfato (ATP) a partire dalla beta-ossidazione degli acidi grassi, e stimola l'ossidazione del glucosio. In condizioni sperimentali di ischemia miocardica severa, la trimetazidina aumenta l'ossidazione di glucosio del 210%, e tale effetto si associa ad un aumento del 37% della forma attiva dell'enzima limitante l'ossidazione glucidica, la piruvato-deidrogenasi. L'aumento della sintesi di ATP a prevalente derivazione glucidica determina da un lato riduzione dell'accumulo citoplasmatico di ioni idrogeno e ioni lattato, con riduzione dell'acidosi, e dall'altro un aumento della forza di contrazione. In un recente studio longitudinale controllato con placebo, la trimetazidina, a dosi di 20 mg tid per 8 settimane, ha migliorato non solo la risposta contrattile del miocardio ibernato/stordito in 38 pazienti con cardiomiopatia ischemica (frazione di eiezione < 35%), ma ha migliorato la capacità funzionale dei pazienti rispetto al placebo. La mancanza di effetti sulla frequenza cardiaca e sulla pressione arteriosa sistemica offre potenziali vantaggi in pazienti con problemi di bradicardia e di ipotensione. Tali importanti evidenze dovrebbero essere confermate in studi longitudinali più ampi.

Parole chiave: Capacità funzionale; Cardiomiopatia ischemica; Contrattilità miocardica; Miocardio ibernato; Trimetazidina.

Bibliografia

- Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, et al. Incidence and aetiology of heart failure: a population-based study. *Eur Heart J* 1999; 20: 421-8.
- McKee PA, Castelli WC, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971; 285: 1441-6.
- Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined - a consensus statement of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 959-69.
- Opie L. Myocardial stunning: a role for calcium antagonists during reperfusion? *Cardiovasc Res* 1992; 26: 20-4.
- Braunwald E, Rutherford JD. Reversible ischemic left ventricular dysfunction: evidence for the "hibernating myocardium". *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1467-70.
- Depre C, Vanoverschelde JL, Melin JA, et al. Structural and metabolic correlates of the reversibility of chronic left ventricular ischemic dysfunction in humans. *Am J Physiol* 1995; 268 (Part 2): H1265-H1275.
- Ferrari R, La Canna G, Giubbini R, et al. Left ventricular dysfunction due to stunning and hibernation in patients. *Cardiovasc Drugs Ther* 1994; 8 (Suppl 2): 371-80.
- Camicci PG, Dutka DP. Repetitive stunning, hibernation, and heart failure: contribution of PET to establishing a link. *Am J Physiol* 2001; 280: H929-H936.
- Bristow MR. Management of heart failure. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, eds. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 6th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2001: 638-58.
- Eichhorn EJ, Bristow MR. Medical therapy can improve the biologic properties of the chronically failing heart: a new era in the treatment of heart failure. *Circulation* 1996; 94: 2285-96.
- The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35.
- Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.
- The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821-8.
- Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, Wallentin I. Effects of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975; 37: 1022-36.
- Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL. Beta-blockers in congestive heart failure. A Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001; 134: 550-60.
- Bristow MR, Abraham WT, Yoshikawa T, et al. Second- and third-generation beta-blocking drugs in chronic heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997; 11 (Suppl 1): 291-6.
- Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-55.
- Hauptman PJ, Kelly RA. Digitalis. *Circulation* 1999; 99: 1265-70.
- Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 577-85.
- Braunwald E. ACE inhibitors - a cornerstone of the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 351-3.
- 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: 580-8.
- Barger PM, Kelly DP. Fatty acid utilization in the hypertrophied and failing heart: molecular regulatory mechanisms. *Am J Med Sci* 1999; 318: 36-42.
- Shen W, Asai K, Uechi M, et al. Progressive loss of myocardial ATP due to a loss of total purines during the development of heart failure in dogs: a compensatory role for the parallel loss of creatine. *Circulation* 1999; 100: 2113-8.
- Hardy CJ, Weiss RG, Bottomley PA, Gerstenblith G. Altered myocardial high-energy phosphate metabolites in patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1991; 122 (Part 1): 795-801.
- Neubauer S, Krahe T, Schindler R, et al. ³¹P magnetic resonance spectroscopy in dilated cardiomyopathy and coronary artery disease. Altered cardiac high-energy phosphate metabolism in heart failure. *Circulation* 1992; 86: 1810-8.
- Neubauer S, Horn M, Cramer M, et al. Myocardial phosphocreatine-to-ATP ratio is a predictor of mortality in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 96: 2190-6.
- Hermann HP, Pieske B, Schwarzmuller E, Keul J, Just H, Hasenfuss G. Haemodynamic effects of intracoronary pyruvate in patients with congestive heart failure: an open study. *Lancet* 1999; 353: 1321-3.
- Diaz R, Paolasso EC, Piegas LS, et al. Metabolic modulation of acute myocardial infarction. The ECLA (Estudios

- Cardiologicos Latinoamerica) Collaborative Group. *Circulation* 1998; 98: 2227-34.
29. Lu C, Dabrowski P, Fragasso G, Chierchia SL. Effects of trimetazidine on ischemic left ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998; 82: 898-901.
 30. Brottier L, Barat JL, Combe C, Boussens B, Bonnet J, Bricaud H. Therapeutic value of a cardioprotective agent in patients with severe ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1990; 11: 207-12.
 31. Belardinelli R, Purcaro A. Effects of trimetazidine on the contractile response of chronically dysfunctional myocardium to low-dose dobutamine in ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2001; 22: 2164-70.
 32. Panza JA, Dilsizian V, Laurienzo JM, Curiel RV, Katsiyannis PT. Relation between thallium uptake and contractile response to dobutamine. Implications regarding myocardial viability in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Circulation* 1995; 91: 990-8.