

pISSN 1978-2071
 eISSN 2580-5967
 Jurnal Ilmiah Kedokteran
 Wijaya Kusuma (JIKW)
 Volume 11, No. 1 Maret 2022

AUTHORS' AFFILIATIONS

Pendidikan Dokter, Fakultas
 Kedokteran, Universitas Ciputra
 Surabaya^{1,2}

CORRESPONDING AUTHOR

Aldy Dion
 Fakultas Kedokteran Universitas
 Ciputra Surabaya
E-mail:
 aldydion7@gmail.com

**Manfaat Trimetazidine dalam Tatalaksana Pasien
 Chronic Coronary Syndrome dengan Stable Angina**

Aldy Dion^{1*}, Edgar Bezaliel Hartanto²

Abstrak

Cardiovascular Disease (CVD) telah mengakibatkan kematian pada 17,9 juta individu pada tahun 2016, jumlah tersebut mewakili 31% dari jumlah kematian global. *Coronary Artery Disease* adalah salah satu spektrum dari CVD dengan salah satu manifestasi klinis yang disebut *Chronic Coronary Syndrome* (CCS). *Stable angina* menjadi gejala utama dari CCS yang sering mengancam keselamatan pasien. Tulisan ini bertujuan untuk menyampaikan manfaat *Trimetazidine* secara mendalam sebagai suatu opsi tatalaksana farmakologis yang efektif dan aman bagi pasien CCS dengan *stable angina*. Metode penelitian ini merupakan studi literatur jenis *narrative review* dengan metode studi pustaka mengenai manfaat *Trimetazidine* (TMZ) bagi pasien CCS dengan *stable angina*. Pustaka yang digunakan sebanyak 16 pustaka yang berasal dari artikel jurnal penelitian, laporan kasus, dan *guideline* internasional. Hasil analisis menunjukkan pemberian TMZ menyebabkan penurunan frekuensi serangan *angina* mingguan yang signifikan dari 4.7 ± 3.5 menjadi 2.2 ± 2.4 di bulan pertama ($p < 0.001$) dan menjadi 0.9 ± 1.3 di bulan ketiga ($p < 0.001$). Penurunan konsumsi nitroglicerine mingguan sebesar -3,23, 95% CI: -4,23 hingga -2,24 ($p < 0,0001$). Klasifikasi CCS pasien meningkat dari 83% pasien yang diklasifikasikan pada CCS kelas II atau III menjadi 32% setelah diberikan TMZ. Tidak ada perbedaan bermakna pada penurunan kejadian *angina* dan asupan nitroglicerine diantara ketiga dosis TMZ (3x20 mg, 2x35 mg, dan 1x80 mg). TMZ dilaporkan hanya menimbulkan sedikit efek samping ringan pada pasien. Secara umum penggunaan TMZ sebagai monoterapi maupun kombinasi dapat memperbaiki kondisi dan kualitas hidup pasien CCS dengan *stable angina*, tanpa menimbulkan efek samping yang bermakna.

Kata Kunci: *Coronary Artery Disease* (CAD), *Chronic Coronary Syndrome* (CCS), *Stable Angina*, *Trimetazidine*

Review Article

**Benefits of Trimetazidine for Chronic
 Coronary Syndrome Patients with
 Stable Angina**

Abstract

Cardiovascular Disease (CVD) has resulted in the deaths of 17.9 million individuals in 2016, representing 31% of the global death. *Coronary Artery Disease* is a spectrum of CVD with a clinical manifestation called *Chronic Coronary Syndrome*

(CCS). *Stable angina* is the main symptom of CCS that threatens patient safety. This paper aims to convey the in-depth benefits of *Trimetazidine* as an effective and safe pharmacological option for CCS patients with *stable angina*. This paper is a narrative review type literature study using the literature review method regarding the benefits of *Trimetazidine* (TMZ) for CCS patients with *stable angina*. As many as 16 references from research journal articles, case reports, and international guidelines are used. The analysis showed that administration of TMZ caused a significant

frequency reduction of weekly angina attacks from 4.7 ± 3.5 to 2.2 ± 2.4 in the first month ($p < 0.001$) and to 0.9 ± 1.3 in the third month ($p < 0.001$). The decrease in weekly nitroglycerin consumption was -3.23 , 95% CI: -4.23 to -2.24 ($p < 0.0001$). The CCS classification of patients increased from 83% of patients classified in CCS class II or III to 32% after being given TMZ. There were no significant differences between the three doses of TMZ ($3 \times$

20 mg, 2×35 mg, and 1×80 mg). TMZ has been reported to cause few mild side effects in patients. In general, the use of TMZ as monotherapy or in combination can improve the condition of CCS patients with stable angina.

Keywords: Coronary Artery Disease (CAD), Chronic Coronary Syndrome (CCS), Stable Angina, Trimetazidine

PENDAHULUAN

Cardiovascular Disease (CVD) adalah masalah kesehatan global yang penting dan genting. Sebanyak 17,9 juta individu meninggal karena CVD pada tahun 2016, jumlah tersebut mewakili 31% dari jumlah kematian global. Cardiovascular disease merupakan salah satu permasalahan medis yang signifikan di Asia dan merupakan penyebab utama kematian pada orang Asia (Lin *et al*, 2020). Coronary Artery Disease (CAD) adalah salah satu spektrum dari CVD yang ditandai dengan proses akumulasi plak aterosklerotik di arteri epikardial. Sifat dinamis dari CAD menghasilkan berbagai presentasi klinis yang dapat dikategorikan sebagai, Acute Coronary Syndrome (ACS) dan Chronic Coronary Syndrome (CCS) (Neumann *et al*, 2020).

Chronic Coronary Syndrome merupakan suatu predileksi kejadian CVD di masa depan, seperti infark miokard dan stroke iskemik yang dapat mengakibatkan kematian. Kejadian CCS pada individu diperkirakan akan terus meningkat seiring dengan penambahan usia (González *et al*, 2020). Sebagian besar pasien yang didiagnosis CCS atau yang juga dikenal sebagai Stable Ischaemic Heart Disease, memiliki presentasi klinis seperti riwayat klasik *angina pectoris* yang dipicu oleh aktifitas berat, dan berkurang dengan istirahat atau pemberian *nitroglycerin* (Gabaldon *et al*, 2021).

Mengacu pada *guideline European Society of Cardiology (ESC)* tahun 2019, CCS dapat dicurigai atau ditetapkan pada pasien bila: (i) pasien suspek CAD dengan gejala *angina 'stable'*, dan/atau *dyspnea*, (ii) pasien dengan onset baru gagal jantung (HF) atau disfungsi ventrikel kiri dengan dugaan CAD, (iii) pasien asimtomatik dan simtomatik dengan gejala stabil <1 tahun setelah ACS, atau pasien yang baru melakukan revaskularisasi, (iv) pasien asimtomatik dan simtomatik >1 tahun setelah awal diagnosis atau revaskularisasi, (v) pasien dengan *angina* dan

dugaan penyakit vasospastik atau mikrovaskuler, (vi) individu yang asimtomatik, namun CAD terdeteksi saat *screening* (Neumann *et al*, 2020).

Chronic Stable Angina Pectoris (SA) adalah manifestasi umum dari CCS, yang mempengaruhi 112 juta orang di seluruh dunia. Kejadian *angina* bisa sering membahayakan, sehingga berdampak besar pada kualitas hidup pasien dan mengakibatkan beban ekonomi yang cukup besar. Chronic Stable Angina Pectoris (SA) merupakan sindrom klinis sementara yang disebabkan oleh hipoksia jaringan karena *stenosis* arteri koroner persisten yang mengakibatkan peningkatan kerja jantung. Gejala klinis tipikal seperti sensasi terbakar, nyeri, tekanan, atau sesak pada dada. Gejala klinis atipikal sering digambarkan sebagai kelelahan, gangguan pencernaan, pusing, mual, *dyspnea*, dan kelemahan. Setiap pasien memiliki gejala klinis yang bervariasi dan gejala dapat muncul di tempat yang berbeda, seperti dada, leher, rahang, bahu, punggung, dan lengan (Glezer *et al*, 2018). Angka kematian tahunan akibat SA sebesar 1,6–3,7% dan kejadian infark miokard sebesar 1,2–3,1% (Peng *et al*, 2014).

Stable *angina* merupakan gejala utama dari CCS yang sering membutuhkan rawat inap. Frekuensi serangan *angina* yang tinggi dapat mengancam kelangsungan hidup dan kondisi jantung pasien, sehingga meringankan gejala merupakan salah satu tujuan pengobatan utama bagi pasien CCS. Obat *antianginal* (AA) adalah obat yang fundamental untuk meredakan nyeri dada dan meningkatkan kualitas hidup pasien dengan CCS (Glezer, 2020).

Tatalaksana farmakologis yang tersedia memberikan pasien CCS beberapa opsi untuk meredakan gejala *angina* (Montalescot *et al*, 2013). Laporan mengenai manajemen *angina* yang suboptimal masih ditemukan pada pasien CCS, terlepas dari berbagai macam pengobatan yang tersedia (Qintar *et al*, 2016). Hal tersebut

dapat terjadi karena ketidaksesuaian substansial yang diperoleh antara dokter dan pasien tentang penilaian suatu *angina* dan dampak *angina* pada kualitas hidup pasien yang tidak diperhatikan oleh dokter, sehingga hal tersebut mengakibatkan pengobatan AA yang tidak optimal (Shafiq *et al*, 2016).

Trimetazidine (TMZ) adalah suatu obat AA yang memiliki keunikan dibandingkan obat AA lain, dimana TMZ bekerja langsung pada sel otot jantung. TMZ adalah obat yang dikenal sebagai 3-*ketoacyl-CoA thiolase* (KAT) *inhibitor* berbeda dengan obat *antiangina* konvensional, TMZ dapat mengembalikan keseimbangan suplai dan permintaan oksigen otot jantung tanpa mempengaruhi sistem hemodinamik. Mekanisme kerja TMZ yaitu menghambat rantai panjang KAT, sehingga meningkatkan metabolisme glukosa jantung dan mengalihkan preferensi energi substrat dari oksidasi asam lemak menuju oksidasi glukosa yang mengakibatkan penurunan kadar oksigen yang dibutuhkan oleh sel otot jantung (Glezer & Vygodin, 2019).

Pemberian TMZ pada pasien dengan CCS merupakan suatu opsi untuk mengoptimalkan pengobatan *antiangina* pada pasien CCS. Efektivitas TMZ dalam pengobatan *stable angina*, sebagai monoterapi dan dalam kombinasi telah dilaporkan dalam beberapa meta-analisis dari uji klinis acak (Glezer & Vygodin, 2019).

Berdasarkan penelitian, TMZ mengakibatkan penurunan kadar plasma *miR-24* dan *miR-126*, penurunan inflamasi pembuluh darah, perbaikan dislipidemia, dan hipotensi sehingga dapat memberikan perlindungan pada endotel dan mencegah aterosklerosis. Studi klinis dan eksperimental tentang respon kardiovaskular dalam pengobatan TMZ telah mengungkapkan pengurangan kadar *malondialdehyde* (MDA), *hydro-peroksidase lipid* dan perbaikan pada disfungsi endotel, fungsi ventrikel kanan, serta pembuluh darah yang mengalami fibrosis melalui efek antioksidan dan peningkatan ekspresi *miR-21*. Secara garis besar, hasil studi membuktikan bahwa TMZ memiliki manfaat signifikan pada sistem kardiovaskular (Ramezani *et al*, 2020).

Banyak informasi mengenai hasil pengobatan pasien ACS, namun sedikit yang diketahui mengenai hasil pengobatan dan prognosis jangka panjang dari pasien CCS, sehingga studi mendalam mengenai tatalaksana pasien CCS sangat diperlukan (Sorbets *et al*, 2020).

Tulisan ini bertujuan untuk menyampaikan manfaat dan peran TMZ secara mendalam sebagai suatu manajemen pengobatan bagi pasien dengan CCS, sehingga tenaga medis dapat memberikan terapi yang optimal dengan tujuan untuk menurunkan kualitas dan kuantitas serangan *angina*. Melalui tatalaksana yang optimal diharapkan kualitas hidup pasien dengan CCS dapat menjadi lebih baik.

METODE

Tulisan ini merupakan studi literatur jenis *narrative review* dengan metode studi pustaka mengenai manfaat dari *Trimetazidine* dalam tatalaksana pasien *chronic coronary syndrome* dengan *stable angina*. Pustaka yang digunakan dalam penulisan ini yaitu artikel jurnal penelitian dan *guideline* internasional. Proses penyajian tulisan dimulai dengan tahapan sebagai berikut,

- Menetapkan tujuan utama dari penulisan yang dapat mempertajam dan memperkaya pengetahuan di bidang kedokteran sehingga dapat memberikan tatalaksana yang optimal bagi pasien *chronic coronary syndrome* dengan *stable angina*.
- Mengidentifikasi dan mencari dengan kata kunci "*coronary artery disease*", "*chronic coronary syndrome*", "*trimetazidine*", dan "*stable angina*" pada portal *pubmed*, *NCBI*, *google scholar*, dan *sciencedirect* dari tahun 2012 hingga 2021 dan didapatkan sejumlah 23 pustaka dalam bahasa Inggris.
- Melakukan seleksi dengan membuang duplikat dan artikel yang tidak relevan, didapatkan hasil sejumlah 17 pustaka. Sebanyak 11 pustaka digunakan untuk menyusun keseluruhan artikel dan 6 pustaka *randomized controlled trial* (RCT) digunakan pada pembahasan. Kriteria inklusi adalah artikel dengan keempat kata kunci, menjelaskan manfaat *Trimetazidine*, dan penelitian dengan metode RCT. Kriteria eksklusi adalah artikel yang tidak di *upload* secara *full text* dan tidak membahas secara menyeluruh terapi farmakologis *Trimetazidine* pada pasien *chronic coronary syndrome*.
- Mempelajari pustaka yang digunakan agar mempermudah penyampaian dan penyusunan saat penulisan.
- Mulai melakukan penyusunan karya tulis dengan menggunakan beberapa sarana pendukung dalam penulisan dan

menyimpulkan pembahasan tanpa menghilangkan esensi yang ingin disampaikan.
f) Penyempurnaan terakhir dengan melakukan *proofreading* untuk memastikan hasil penulisan sudah baik dan mudah dipahami.

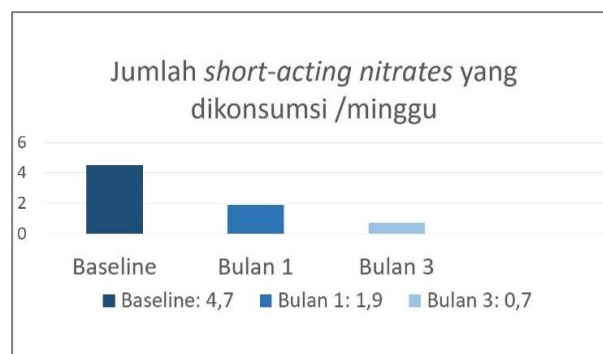
PEMBAHASAN

Efektivitas *Anti-angina* TMZ 80mg od pada Pasien CCS dengan *Stable Angina*

Berdasarkan penelitian milik Glezer *et al*, pada tahun 2018, sebanyak 3066 pasien *stable angina* dengan usia rata-rata $62,8 \pm 7,3$ tahun, persentase pasien laki-laki sebanyak 1470 (47,9%), 980 pasien (31,9%) memiliki riwayat MI dan sebanyak 641 (20,9%) memiliki riwayat DM. *Baseline* terapi pada pasien seperti *statin* (70%), *ACE Inhibitor* (56%), *ARB* (23%), *beta-blocker* (BB) (83%), *Calcium Channel Blocker* (42%), nitrat (29%), dan TMZ tid atau bid (37%). Hasil pemberian TMZ 80mg od pada pasien dengan *stable angina* memberikan hasil sebagai berikut,



Gambar 1. Rata-rata jumlah serangan *angina*/minggu pasca pemberian TMZ 80 mg od



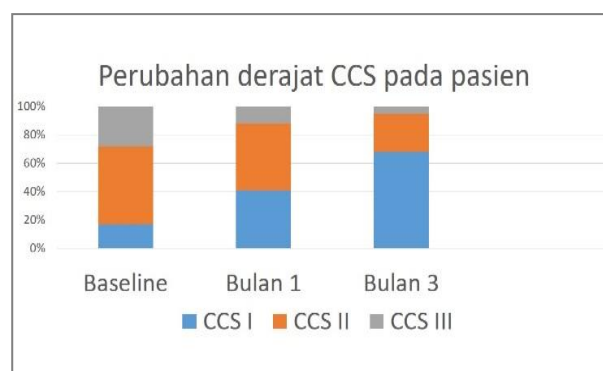
Gambar 2. Rata-rata jumlah konsumsi *short acting nitrates* per-minggu pasca pemberian TMZ 80 mg od

Tabel 1. Jumlah serangan *angina* dan konsumsi *short acting nitrates* (SAN)

	Baseline	Bulan ke-1	Bulan ke-3	Sumber
Serangan <i>angina</i>	6,2 – 6,5	3,4 – 4,2	1,6 – 2,6	Lopatin & Petrova, 2021
Penggunaan SAN	4,9 – 5,9	2,6 – 3,8	1,1 – 2,2	

Pemberian TMZ 80 mg od (inisiasi atau beralih dari TMZ tid/bid) menyebabkan penurunan frekuensi serangan *angina* mingguan yang signifikan dari 4.7 ± 3.5 menuju 2.2 ± 2.4 pada bulan pertama ($p < 0.001$) dan menuju 0.9 ± 1.3 pada bulan ketiga ($p < 0,001$) (Gambar 1). Konsumsi rata-rata SAN per minggu ikut menurun dari $4,5 \pm 3,9$ pada *baseline* menuju 1.9 ± 2.5 pada bulan pertama ($p < 0.001$) dan menuju $0,7 \pm 1,3$ pada bulan ketiga ($p < 0,001$) (Gambar 2).

Klasifikasi CCS pasien meningkat dari 83% yang diklasifikasikan pada CCS kelas II atau III dan 17% pada CCS kelas I pada awal atau *baseline* menjadi 68% pasien diklasifikasikan dalam CCS kelas I dan hanya 32% yang tersisa di CCS kelas II atau III pada akhir studi (Gambar 3). Persentase pasien yang bebas dari gejala *angina* sebesar 26% di bulan pertama dan meningkat menjadi 54% di bulan ketiga (Glezer *et al*, 2018).



Gambar 3. Persentase perubahan kelas CCS pada pasien pasca pemberian TMZ 80mg

Penelitian yang dilakukan oleh Lopatin dan Petrova pada tahun 2021, memperlihatkan manfaat serupa dari pemberian TMZ 80 mg sekali sehari pada pasien CCS dengan *stable angina*. Hasil yang didapatkan adalah penurunan jumlah

rata-rata serangan *angina* per minggu secara signifikan ($P < 0,05$). Pada *baseline therapy* (terapi bisoprolol atau antiangina lain dosis maksimal) terjadi $6,2 \pm 6,5$ serangan per minggu, setelah terapi TMZ bulan pertama serangan *angina* menurun menjadi $3,4 \pm 4,2$ serangan per minggu dan menjadi $1,6 \pm 2,6$ serangan per minggu pada bulan ketiga.

Konsumsi rata-rata SAN per minggu menurun, berbanding lurus dengan penurunan serangan *angina*. Konsumsi SAN saat *baseline therapy* sebanyak $4,9 \pm 5,9$ kali per minggu, menurun menjadi $2,6 \pm 3,8$ pada bulan pertama dan menjadi $1,1 \pm 2,2$ pada bulan ketiga pasca pemberian TMZ 80 mg. Penurunan konsumsi SAN secara statistik dinilai signifikan ($P < 0,05$).

Kombinasi TMZ dan Bisoprolol untuk Mengatasi Stable Angina pada Pasien CCS

Menurut rekomendasi *Guideline ESC, Beta Blocker (BB)* atau *Calcium Channel Blocker (CCB)* dapat digunakan secara tunggal atau kombinasi dengan obat *antiangina* sebagai pengobatan lini pertama untuk meredakan *stable angina* pada pasien CCS. Penggunaan BB sudah digunakan secara luas di klinis, namun sebagian besar pasien dengan *stable angina* terus mengalami nyeri dada. Hasil analisis data menyatakan Bisoprolol sebagai obat yang sering diberikan pada pasien CCS, data menunjukkan bahwa 79% dari pasien yang diberikan Bisoprolol tetap mengalami keluhan nyeri *angina*, sehingga TMZ dapat direkomendasikan pada pasien CCS dengan *stable angina* (Steg *et al*, 2012).

Tabel 2. Jumlah rata-rata episode *angina*/minggu ($p < 0,001$)

Dosis Bisoprolol	Bulan nol	Bulan keenam
2,5 mg	5,1	1,4
5 mg	5,7	1,3
10 mg	7,4	2,1
Lain-lain	10,4	2,6

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Glezer pada tahun 2020, populasi pasien relatif muda dengan usia rata-rata $64,8 \pm 8,9$ tahun, sebanyak 221 pasien dirawat dengan TMZ 35 mg dua kali sehari dan Bisoprolol sekali sehari selama masa studi. Pada analisis ini, pasien dikategorikan menjadi empat kelompok berdasarkan dosis Bisoprolol yang diberikan (2.5 mg, 5 mg, 10 mg, dan dosis lain). Penelitian dilakukan selama enam

bulan dan didapatkan hasil sebagai berikut, pada (Tabel 2) dapat diketahui bahwa angka kejadian rata-rata serangan *angina* yang dilaporkan per minggu, dari bulan nol hingga bulan keenam menurun secara signifikan pada keempat subkelompok (Glezer, 2020).

Efektivitas Dosis TMZ (3 x 20 mg, 2 x 35 mg, dan 1 x 80 mg) pada Stable Angina

Pada penelitian milik Nagy dan Herold pada tahun 2020, dengan menggunakan 31 *randomized controlled and observational trials*, yang terdiri dari 9856 peserta dengan usia rata-rata: 59,6 tahun, membandingkan pengobatan TMZ dengan plasebo. Pada uji coba acak, TMZ dapat mengurangi jumlah kejadian *angina* mingguan (Perbedaan rata-rata: -1.84, 95% CI: -2.39 hingga -1.30; $p < 0.0001$) dan mengurangi konsumsi nitroglicerol mingguan (-1.65, 95% CI: -2.17 hingga -1.14; $p < 0,0001$). Pada studi observasional, pemberian TMZ dapat mengurangi jumlah serangan *angina* mingguan (-3,73, 95% CI: -4,53 hingga -2,92; $p < 0,0001$) dan konsumsi nitroglicerol (-3,23, 95% CI: -4,23 hingga -2,24; $p < 0,0001$). Berdasarkan hasil studi, tidak ada perbedaan bermakna pada penurunan kejadian *angina* dan asupan nitroglicerol diantara ketiga dosis TMZ (Nagy & Herold, 2020).

Keamanan Klinis TMZ bagi Pasien dengan Coronary Artery Disease

Penelitian milik Sowjanya *et al*, pada tahun 2019, dengan tujuan untuk menilai keamanan TMZ sebagai tambahan pada terapi standar bagi pasien dengan CAD di India Selatan. Studi dilakukan pada 100 pasien dengan CAD, Kelompok A (n=47) menerima terapi standar dan Kelompok B (n=53) menerima terapi standar bersama dengan TMZ 35 mg dua kali sehari. Kelompok B menunjukkan efek samping yang lebih sedikit seperti mual, muntah, sakit kepala, kantuk, ruam, kelelahan, dan tremor bila dibandingkan dengan kelompok A.

Hasil studi analisis keamanan TMZ, tidak didapatkan pasien di kelompok B yang mengalami efek samping serius atau menarik diri dari penelitian. Kelainan parameter yang signifikan pada kadar *lipid*, glukosa, tes fungsi hati, dan ginjal tidak ditemukan, sehingga dapat disimpulkan bahwa pemberian TMZ sebagai terapi tambahan dinilai aman (Sowjanya *et al*, 2020).

Tabel 3. Angka kejadian efek samping

Efek samping	Kelompok A (n=47)	Kelompok B (n=53)
Mual	2	1
Muntah	2	0
Nyeri kepala	3	1
Kantuk	5	3
Ruam	0	1
Lelah	4	2
Pusing	5	2
Tremor	0	2

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil kajian literatur yang sudah dilakukan dapat diketahui bahwa TMZ terlepas dari variasi dosis yang diberikan (3×20 mg, 2×35 mg, dan 1×80 mg), secara efektif dapat mengurangi frekuensi serangan *angina* pada pasien CCS dan mengurangi konsumsi *short-acting nitrates* sehingga dapat mencegah risiko terjadi *polypharmacy*. Efek samping yang ditimbulkan oleh TMZ tidak berbahaya bagi pasien. Secara umum penggunaan TMZ sebagai monoterapi maupun kombinasi dapat memperbaiki kondisi dan kualitas hidup pasien CCS dengan *stable angina*.

SARAN

Artikel ini hanya membahas secara umum dan singkat manfaat dan keamanan TMZ bagi pasien CCS dengan *stable angina*. Penelitian lebih lanjut yang membahas secara detail mengenai profil penggunaan dan kombinasi terbaik TMZ dengan obat-obat *anti-angina* lain dibutuhkan, sehingga hasil penelitian dapat memberikan informasi baru dan dampak positif bagi pasien CCS dengan *stable angina*.

DAFTAR PUSTAKA

Gabaldon PA, Marcos GV, Gavara J, Rios NC, Miñana G, et al, 2021. Coronary Revascularization and Long-Term Survivorship in Chronic Coronary Syndrome. *Journal of Clinical Medicine*. 10(4): 610.

Glezer M, 2020. Trimetazidine and Bisoprolol to Treat Angina in Symptomatic Patients: Post Hoc Analysis From the CHOICE-2 Study. *Cardiology and Therapy*.

Glezer MG & Vygodin VA, 2019. Effectiveness of Long-acting Trimetazidine in Different

Clinical Situations in Patients with Stable Angina Pectoris: Findings from ODA Trial. *Cardiology and Therapy*. 8(1): 69–78.

Glezer MG, Vygodin VA, Nekrasova EL, Khlopina IA, Nubret, KS, et al, 2018. Anti-Anginal Effectiveness and Tolerability of Trimetazidine Modified Release 80 Mg Once Daily in Stable Angina Patients in Real-World Practice. *Advances in Therapy*. 35(9): 1368–1377.

González JR, Almendro DM, Cosín SJ, Bellmunt MS, Gómez DJ, et al, 2020. Residual risk reduction opportunities in patients with chronic coronary syndrome. Role of dual pathway inhibition. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 13(7): 695–706.

Lin CJ, Chang YC, Cheng TY, Lo K, Liu SJ, et al, 2020. The association between metabolically healthy obesity and risk of cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Obesity Reviews*. 21(10): 1–11.

Lopatin Y & Petrova P, 2021. Effectiveness and Tolerability of Trimetazidine 80 Mg Once Daily in Patients with Stable Angina Uncontrolled with Bisoprolol-Based Therapy: The Modus Vivendi Observational Study. *Cardiology and Therapy*.

Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al, 2013. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 34(38): 2949–3003.

Nagy VL & Herold Z, (2020). Clinical effect of various trimetazidine formulations in chronic coronary syndrome. *Orvosi Hetilap*. 161(16): 611–622.

Neumann FJ, Sechtem U, Banning AP, Bonaros N, Bueno H, et al, 2020. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 41(3): 407–477.

Peng S, Zhao M, Wan J, Fang Q, Fang D, et al, 2014. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: A meta-analysis of randomized clinical trials. *International Journal of Cardiology*. 177(3): 780–785.

Qintar M, Spertus JA, Gosch KL, Beltrame J,

- Kureshi F, et al, 2016. Effect of angina under-recognition on treatment in outpatients with stable ischaemic heart disease. *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes*. 2(3): 208–214.
- Ramezani AF, Badavi M, Dianat M, Mard SA, Ahangarpour A, 2020. Trimetazidine increases plasma microRNA-24 and microRNA-126 levels and improves dyslipidemia, inflammation and hypotension in diabetic rats. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 19(3): 248–257.
- Shafiq A, Arnold, SV, Gosch K, Kureshi F, Breeding T, et al, 2016. Patient and physician discordance in reporting symptoms of angina among stable coronary artery disease patients: Insights from the Angina Prevalence and Provider Evaluation of Angina Relief (APPEAR) study. *American Heart Journal*. 175: 94–100.
- Steg PG, Ferrari R, Ford I, Greenlaw N, Tardif JC, et al, 2012. Heart rate and use of beta-blockers in stable outpatients with coronary artery disease. *PLOS ONE*. 7(5).
- Sorbets E, Fox KM, Elbez Y, Danchin N, Dorian P, et al, 2020. Long-term outcomes of chronic coronary syndrome worldwide: Insights from the international CLARIFY registry. *European Heart Journal*. 41(3): 347–355.
- Sowjanya K, Sarumathy S, Thulasi RM, Najm RN, Vijayakumar TM, et al, 2020. Clinical efficacy and safety of trimetazidine as an add-on with standard therapy in patients with coronary artery disease of South India. *Current Medicine Research and Practice*. 10(1): 3–7.