

## Ipigrix (ipidacrin) in the complex treatment of patients with idiopathic axonal polyneuropathy

\*V. Lisnic<sup>1</sup>, L. Munteanu<sup>2</sup>, V. Nemtan<sup>1</sup>, O. Mistic<sup>2</sup>, M. Sangheli<sup>1</sup>, L. Chetrari<sup>2</sup>, S. Plesca<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, <sup>2</sup>Institute of Neurology and Neurosurgery  
Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, the Republic of Moldova

\*Corresponding author: vitalie.lisnic@usmf.md. Manuscript received December 22, 2014; accepted April 05, 2014

### Abstract

**Background:** Peripheral neuropathy is a frequent nosologic unit, its prevalence being estimated as 2-8% of the population. Polyneuropathy treatment is especially difficult in the axonal forms cases. To study the effectiveness of the medicines acting on the pathogenetic evolution of the polyneuropathy is very important. The objectives of the study have been to assess the efficiency of ipigrix (ipidacrin) with regard to the clinical state of the patients with idiopathic axonal polyneuropathy (IAP) and to determine its influence on electromyographic indices.

**Material and methods:** 2 groups of 30 patients with IAP have been examined in an open controlled trial. In the complex treatment of the patients of group A ipigrix (ipidacrin) has been added – 15 mg (1.5% solution – 1.0 ml) intramuscularly for 20 days. The patients of group B have received a standard treatment.

**Results:** After the course of the treatment in the both studied groups the improvement has been recorded both in clinic and electromyographic indices. But the statistically significant changes have been observed only in group A – in the patients who have additionally received ipidacrin. These changes have been related to the significant increase of the nerve conduction velocity in motor and sensory fibers of peripheral nerves.

**Conclusions:** ipigrix (ipidacrin) positively influences and improves the clinical outcomes and electromyographic indices in the patients with IAP. It can be successfully used in the complex treatment of axonal polyneuropathies of other determined etiologies (diabetic, alcoholic, uremic, etc.).

**Key words:** polyneuropathy, axonopathy, electromyography, ipigrix (ipidacrin).

## Ipigrix (ipidacrin) în tratamentul complex al pacienților cu polineuropatii axonale idiopatice

### Introducere

Neuropatia periferică este o entitate nosologică frecvent întâlnită în activitatea cotidiană a neurologului. Se consideră că circa 2-8% din populația de pe glob suferă de neuropatii [1]. Este cunoscut faptul că diabetul zaharat este cea mai frecventă cauză a neuropatiei periferice în țările occidentale [2]. În același timp, etiologia polineuropatiei rămâne incertă în circa 30% cazuri, constatându-se deseori diagnosticul de polineuropatie axonală idiopatică (PAI).

Tratamentul polineuropatiei este anevoios mai ales în cazurile de polineuropatie axonală. Deseori, el este adresat tratamentului sindromului algic și, practic, nu este relatat la mecanismele patogenetice de derulare a polineuropatiei. În acest context, promițătoare pare a fi utilizarea preparatului Ipigrix (Ipidacrin) în tratamentul polineuropatiilor axonale. În literatura de specialitate nu există date despre utilizarea preparatului Ipidacrin în tratamentul complex al polineuropatiilor axonale idiopatice.

Obiectivele studiului au constat în: aprecierea eficienței administrării preparatului Ipigrix la starea clinică a pacienților cu PAI; determinarea influenței preparatului Ipigrix asupra conductibilității în fibrele motorii și senzoriale ale nervilor periferici în cadrul PAI; stabilirea posibilelor efecte adverse în cadrul administrării suplimentare a preparatului Ipigrix în tratamentul complex al pacienților cu PAI.

### Material și metode

În cadrul unui trial deschis controlat au fost examinate 2 loturi a câte 30 de pacienți cu PAI. La pacienții din lotul A, în tratamentul complex s-a adăugat Ipigrix (Ipidacrin) 15

mg (soluție de 1,5% – 1,0 ml) intramuscular, timp de 20 de zile. Grupul B de pacienți a administrat tratament standard (complex de vitamine grupul B (B1, B6, B12), pentoxifilină etc.). Criteriile de includere în studiu au fost următoarele: pacienți cu polineuropatie axonală confirmată în baza cercetării electrofiziologice, vârsta 18-80 de ani, acordul informat al pacientului. Au fost excluși din studiu pacienții cu polineuropatie axonală datorată altor cauze: diabet zaharat, hiper- și hipotireoidism, uremie, patologie a ficatului (hepatite cronice, ciroză); pacienții cu maladii ale organelor interne (pancreatite cronice, glomerulo- și pielonefrite cronice, colagenoze etc.) în stadiul de decompensare; modificări semnificative ale traseului ECG (tulburări de ritm cardiac, modificări relatate la boala ischemică cardiacă); sarcină sau alăptarea copilului; pacienții necooperanți.

A fost obținut acordul informat de la pacienți, a fost colectat istoricul maladiei, efectuat examenul clinic și neurologic, realizat examenul electromiografic, apreciat scorul neuropatic. Examenul de laborator a inclus analiza generală a sângelui, glicemia, transaminazele sanguine, urea etc. Examinările menționate au fost repetate peste 3 săptămâni.

Eficiența tratamentului a fost apreciată conform evoluției cantitative a stării subiective și obiective a pacientului în baza examenului scorului neuropatic; modificării datelor examenului electroneuromiografic; aprecierii modificărilor indicilor biochimici; considerării efectelor adverse.

### Rezultate obținute

În tabelul 1 sunt prezentate datele generale despre pacienții examinați. Vârsta medie a pacienților din lotul A a fost de 54,8 ± 2,35 ani, iar în lotul B – de 57,1 ± 2,21 (p > 0,05). Maladia

a debutat la  $51,9 \pm 1,44$  ani la pacienții din lotul A și  $52,3 \pm 1,85$  ani în lotul B ( $p > 0,05$ ). S-a înregistrat o evoluție lentă, progresivă a manifestărilor clinice. Simptomele și semnele de polineuropatie s-au conturat pe parcursul lunilor. Pacienții din ambele loturi studiate au fost incluși la 4-5 ani (în mediu 54-46 de luni) de la apariția primelor manifestări ale maladiei.

Tabelul 1

## Date generale despre pacienții incluși în studiu

Indici consemnați	Lotul A, Nr = 30 (14 femei, 16 bărbați) $M_1 \pm ES_1$	Lotul B, Nr = 30 (13 femei, 17 bărbați) $M_2 \pm ES_2$	P
Vârsta, ani	$54,8 \pm 2,35$	$57,1 \pm 2,21$	$> 0,05$
Vârsta medie la debut, ani	$51,9 \pm 1,44$	$52,3 \pm 1,85$	$> 0,05$
Vechimea maladiei, luni	$54,8 \pm 7,70$	$56,0 \pm 9,12$	$> 0,05$

După 20 de zile de tratament, au fost înregistrate rezultate pozitive la ambele loturi studiate (tab. 2-4). Rezultatele modificării stării subiective și examenului neurologic sunt generalizate în tabelul 2, care reflectă scorul neuropatic al pacienților, obținut prin calcularea indicilor subiectivi ai

pacienților (simptome senzorii, motorii și vegetative) și rezultatelor examenului obiectiv (aprecierii simțurilor: tactil, de vibrație, forței musculare, reflexelor osteotendinoase). În baza aprecierii cantitative a fiecărui indice de la 1 (manifestări minore) la 4 (manifestări exprimate), a fost calculat scorul total neuropatic (STN). Ambele tratamente au contribuit la ameliorarea stării subiective, gradului expresiei obiective a manifestărilor neurologice, însă STN nu a suferit modificări statistice semnificative la niciun grup de pacienți.

Rezultatele examenului electromiografic sunt prezentate în tabelele 3 (examenul de stimulodectie în fibrele motorii ale nervilor median și peronier) și 4 (examenul de stimulodectie în fibrele motorii ale nervilor median și sural).

După tratamentul administrat atât standard cât și cu Ipidacrin, s-au constatat modificări, care reflectă o ameliorare a conductibilității atât în fibrele motorii, cât și senzoriale ale nervilor periferici. Ele constau în reducerea latenței distale, majorarea vitezei de propagare a impulsului, creșterea amplitudinii răspunsurilor motorii și senzoriale, diminuarea latenței răspunsurilor tardive. Însă modificări statistice semnificative au fost consemnate doar pentru lotul A – pacienții care au administrat suplimentar Ipidacrin. După cura de tratament, la acești pacienți s-a constatat majorarea vitezei medii de

Tabelul 2

## Evoluția scorului total neuropatic la pacienții examinați

Nr. d/o	Indice	Lotul A (valori inițiale), Nr = 30	Lotul A (tratament standard + Ipidacrin), Nr = 30	Lotul B (valori inițiale), Nr = 30	Lotul B (tratament standard), Nr = 30
1.	Simptome senzorii	$2,1 \pm 0,14$	$1,9 \pm 0,14$	$2,2 \pm 0,14$	$2,1 \pm 0,14$
2.	Simptome motorii	$1,4 \pm 0,11$	$1,2 \pm 0,11$	$1,4 \pm 0,12$	$1,3 \pm 0,11$
3.	Simptome vegetative	$1,62 \pm 0,22$	$1,54 \pm 0,21$	$1,58 \pm 0,18$	$1,53 \pm 0,21$
4.	Simț tactil	$1,82 \pm 0,13$	$1,76 \pm 0,15$	$1,86 \pm 0,16$	$1,81 \pm 0,17$
5.	Simț de vibrație	$2,1 \pm 0,16$	$2 \pm 0,18$	$2,1 \pm 0,18$	$2 \pm 0,19$
6.	Forță musculară	$1,12 \pm 0,12$	$1,1 \pm 0,12$	$1,14 \pm 0,12$	$1,16 \pm 0,12$
7.	Reflexe osteotendinoase	$1,4 \pm 0,13$	$1,4 \pm 0,13$	$1,4 \pm 0,13$	$1,4 \pm 0,13$
11.	Scor total neuropatic	$12,27 \pm 1,35$	$11,37 \pm 1,27$	$12,35 \pm 1,47$	$11,94 \pm 1,18$

Tabelul 3

## Rezultatele examenului de stimulodectie în fibrele motorii la pacienții cu polineuropatie axonală idiopatică

Parametrul studiat	Lotul A (tratament standard + Ipidacrin), Nr = 30				Lotul B (tratament standard), Nr = 30			
	n. median		n. peronier		n. median		n. peronier	
	Până la tratament	După tra- tament	Până la tratament	După tra- tament	Până la tratament	După tra- tament	Până la tratament	După tratament
Latență distală, ms	$3,4 \pm 0,9$	$3,3 \pm 0,8$	$5,4 \pm 1,2$	$5,0 \pm 0,8$	$3,5 \pm 1,2$	$3,4 \pm 1,1$	$5,3 \pm 1,1$	$5,1 \pm 0,9$
Amplitudinea potențialului de acțiune muscular complex, mV	$5,6 \pm 0,9$	$6,1 \pm 0,8$	$3,1 \pm 0,3$	$3,4 \pm 0,2$	$5,7 \pm 0,9$	$6,8 \pm 0,7$	$3,2 \pm 0,3$	$3,3 \pm 0,2$
Viteza de conducere motorie, m/s	$51,1 \pm 4,3$	$56,3 \pm 3,2$	$40,2 \pm 2,4$	$47,1 \pm 2,3^*$ $t = 2,08$ $p < 0,05$	$50,9 \pm 4,4$	$53,3 \pm 2,9$	$40,9 \pm 2,2$	$43,5 \pm 2,2$
Unda – F, m/s	$28,9 \pm 2,4$	$26,5 \pm 2,5$	$52,1 \pm 4,4$	$50,6 \pm 3,9$	$28,1 \pm 2,5$	$27,4 \pm 2,6$	$52,8 \pm 4,2$	$51,3 \pm 3,8$

Notă: \* – modificări statistice semnificative.

Tabelul 4

## Rezultatele examenului de stimulodectecție în fibrele senzoriale cu polineuropatie axonală idiopatică

Parametrul studiat	Lotul A (tratament standard + Ipidacrin), Nr = 30				Lotul B (tratament standard), Nr = 30			
	n. median		n. sural		n. median		n. sural	
	Până la tratament	După trata- ment	Până la tratament	După trata- ment	Până la tratament	După trata- ment	Până la tratament	După trata- ment
Latență senzorială, ms	2,7 ± 0,5	2,4 ± 0,4	5,4 ± 0,7	4,9 ± 0,6	2,7 ± 0,5	2,4 ± 0,4	5,4 ± 0,7	4,9 ± 0,6
Amplitudinea potențialului senzi- tiv, mV	23,4 ± 2,1	26,1 ± 2,6	2,1 ± 0,4	2,4 ± 0,3	22,9 ± 2,4	25,4 ± 2,5	2,3 ± 0,3	2,5 ± 0,4
Viteza de conducere senzorială, m/s	41,4 ± 2,8	52,3 ± 2,4* t = 2,96 p < 0,01	38,1 ± 2,5	46,1 ± 2,4* t = 2,31 p < 0,05	41,7 ± 2,6	47,6 ± 2,7	39,3 ± 2,4	44,2 ± 2,5

Notă: \* – modificări statistic semnificative.

transmitere a impulsului în fibrele n. peronier de la 40,2 ± 2,4 m/s, până la 47,1 ± 2,3 m/s (t = 2,08; p < 0,05). Totodată, s-a determinat creșterea vitezei senzoriale de la 41,4 ± 2,8 m/s până la 52,3 ± 2,4 m/s în fibrele n. median (t = 2,96; p < 0,01) și de la 38,1 ± 2,5 m/s până la 46,1 ± 2,4 m/s în fibrele n. sural (t = 2,31; p < 0,05).

Modificările amplitudinii răspunsurilor senzoriale și motorii s-au dovedit a fi ne semnificative pentru ambele grupuri de pacienți.

Schimbări esențiale în evoluția indicilor biochimici, pe parcursul tratamentului, n-au fost constatate la niciun grup de pacienți. Toți pacienții incluși în studiu au tolerat bine tratamentul administrat. Efecte adverse n-au fost înregistrate.

### Discuții

Studiul efectuat este adresat problemei tratamentului PAI. Tratamentele tradiționale aplicate în tratamentul neuropatiilor axonale sunt direcționate spre influența factorului etiologic. Astfel, studiile multicentrice efectuate au demonstrat că cea mai importantă metodă de influență asupra evoluției polineuropatiei diabetice este controlul riguros al nivelului glicemiei [2, 3]. Pentru tratamentul neuropatiei axonale, induse de consumul excesiv de alcool, este importantă stoparea consumului de alcool și compensarea carenței de tiamină în organism [1]. Evoluția neuropatiilor determinate de patologia glandei tiroide, manifestate atât prin hipo-, cât și prin hipertireoidie, poate fi eficient influențată prin compensarea funcției glandei tiroide [1]. În cazul neuropatiilor idiopatice, în pofida cercetărilor intense realizate în ultimul deceniu, nu se cunoaște factorul etiologic posibil. Se speculează posibilitatea influenței nivelurilor majorate de trigliceride la acești pacienți sau toleranței diminuate la glucoză [4]. În acest context, este actuală evaluarea posibilităților de influență asupra mecanismelor patogenetice de dezvoltare a axonopatiilor. O abordare atractivă în această privință, constă în administrarea preparatelor care facilitează transmisiunea neuromusculară cum ar fi Ipigrix (Ipidacrin). Schemele contemporane de tratament conțin preparate cu acțiune anticolinesterazică. Ipidacrina este o substanță relativ nouă, sintetizată de Centrul Național de Cercetări ale Substanțelor Biologice Active

al Federației Ruse și reprezintă structural o aminopiridină, similară tacrinei [5]. Spre deosebire de alte anticolinesterazice tipice, mecanismul de acțiune al cărora constă în acumularea acetilcolinei în fanta sinaptică și influența ei mai accentuată asupra receptorilor postsinaptici, ipidacrina influențează toate segmentele din componența sistemului nervos central și periferic care contribuie la propagarea impulsurilor. Ipidacrina stimulează direct transmisiunea impulsurilor în structurile sistemului nervos central și la nivel de sinapsă neuromusculară, blocând membrana canalelor de potasiu. Din aceste considerente, preparatul menționat și-a găsit o întrebuințare largă în tratamentul tulburărilor de memorie de diferită origine (6-9), recuperarea funcțiilor motorii după accidente cerebrovasculare [10, 11].

Ipidacrina stimulează fibrele nervoase presinaptice, intensifică eliberarea neuromediatorilor în fanta sinaptică, diminuează distrugerea acetilcolinei, majorează activitatea celulei postsinaptice. Preparatul facilitează contractarea mușchilor netezi nu doar prin intermediul acetilcolinei, dar și al altor mediatori cum ar fi adrenalina, serotonina, histamina, oxitocina.

În studiul efectuat, administrarea adițională a preparatului Ipigrix (Ipidacrin) a contribuit la ameliorarea simptomelor și semnelor clinice ale PAI. Totodată, s-au constatat modificări semnificative ale conductibilității în fibrele motorii și senzoriale ale nervilor periferici. Rezultatele obținute sunt în concordanță cu rezultatele obținute de Zhivolupov SA. et al. [12, 13], care au demonstrat eficiența administrării ipidacrinei în tratamentul leziunilor traumatiche ale nervilor periferici. Autorii, prin utilizarea potențialelor evocate somestezice și motorii, au demonstrat și mecanismul central de acțiune a preparatului. Facilitarea transmisiunii centrale în cadrul căilor somatosenzoriale și motorii a fost explicată prin acțiunea de remodelare a transmisiunii și neuroplasticitate, datorate formării conexiunilor neuronale adiționale. Shyrokov VA. et al. [14] au demonstrat eficiența Ipidacrinei în tratamentul unui lot de 58 de pacienți cu neuropatie focală. Autorii au propus administrarea preparatului perineural în locul posibilei afectări focale a nervului periferic. Colectivul de cercetători din Chelyabinsk (Federația Rusă), condus de Beliskaia GN. [15],

a demonstrat utilitatea utilizării Ipidacrinei în tratamentul neuropatiilor de tunel al nervului radial.

Deoarece Ipidacrina influențează pozitiv evoluția PAI, probabil, acest preparat ar putea fi utilizat cu succes și în tratamentul complex al neuropatiilor axonale cu etiologie determinată cum ar fi neuropatia diabetică, alcoolică, uremică, în hipotireoidism, în cadrul hepatitelor cronice etc.

### Concluzii

Ipigrix (Ipidacrin) influențează pozitiv evoluția clinică și ameliorează indicii electrofiziologici ai conductibilității în fibrele motorii și senzoriale ale nervilor periferici la pacienții cu polineuropatie axonală idiopatică.

Preparatul este bine tolerat de pacienți. Reacții adverse importante n-au fost înregistrate.

Deoarece preparatul Ipigrix (Ipidacrin) influențează pozitiv evoluția polineuropatiei axonale idiopatice, el ar putea fi utilizat cu succes și în tratamentul complex al altor polineuropatii axonale cu etiologie determinată (diabetică, alcoolică, uremică etc.).

### References

- Mendell JR, Kissel JT, Cornblath DR. Diagnosis and management of peripheral nerve disorders. Oxford: University Press, 2001.
- Smith AG, Singleton JR. Diabetic Neuropathy. *Continuum Lifelong Learning Neurol.* 2012;18(1):60-84.
- Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, et al. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology.* 2003;60:108-111.
- Hughes RA, Umaphathi T, Gray IA, et al. A controlled investigation of the cause of chronic idiopathic axonal polyneuropathy. *Brain.* 2004;127:1723-1730.
- Kojima J, Onodera K, Ozeki M, et al. Ipidacrine (NIK-247): A Review of Multiple Mechanisms as an Antidementia Agent. *CNS Drug Reviews.* 1998;4(3):247.
- Maksimova MIu, Okhtova F, Sineva NA, et al. Neyromidin in the treatment of stage I hypertensive dyscirculatory encephalopathy. *Ter Arkh.* 2013;85(8):87-90.
- Pustokhanova LV, Morozova EM, Selivokhina OI, et al. Neuromidin in the treatment of cognitive impairment in the early rehabilitation period of ischemic stroke. *Zh Nevrol Psikhiatr im S S Korsakova [Journal of Neurological Psychiatry named after S S Korsakov].* 2013;113(3):47-52.
- Zhivolupov SA, Samartsev IN, Marchenko AA, et al. Neurophysiological monitoring of the efficacy of the complex therapy of vascular and post-traumatic encephalopathy. *Zh Nevrol Psikhiatr im S S Korsakova [Journal of Neurological Psychiatry named after S S Korsakov].* 2013;113(4):25-9.
- Maksimova MIu, Korobkova DZ, Sineva NA, et al. Neyromidin in ischemic stroke. *Zh Nevrol Psikhiatr im S S Korsakova [Journal of Neurological Psychiatry named after S S Korsakov].* 2013;113(3):34-8.
- Maksimova MIu, Mikhailchenko VN, Sineeva NA, et al. Neuromidin in the restoration of motor functions after ischemic stroke. *Zh Nevrol Psikhiatr im S S Korsakova [Journal of Neurological Psychiatry named after S S Korsakov].* 2013;113(2):25-7.
- Skoromets AA, Melnikova EV, Kairbekova EI, et al. The use of ipidacrinum in chronic brain ischemia. *Zh Nevrol Psikhiatr im S S Korsakova [Journal of Neurological Psychiatry named after S S Korsakov].* 2013;113(1):50-2.
- Zhivolupov SA, Samartsev IN. Central mechanisms of therapeutic effectiveness of neuromidin in the treatment of peripheral nerve lesions. *Zh Nevrol Psikhiatr im S S Korsakova [Journal of Neurological Psychiatry named after S S Korsakov].* 2010;110(3):25-30.
- Zhivolupov SA, Shapkova Elu, Samartsev IN, et al. Pathogenesis and new strategy in treatment of neuronal conductivity impairments in compression-ischemic neuropathies: a clinical and experimental study. *Zh Nevrol Psikhiatr im S S Korsakova [Journal of Neurological Psychiatry named after S S Korsakov].* 2010;110(8):41-50.
- Shirokov VA, Bakhtereva EV, Leiderman EL. Focal neuropathies: new possibilities for pharmacological treatment. *Zh Nevrol Psikhiatr im S S Korsakova [Journal of Neurological Psychiatry named after S S Korsakov].* 2011;111(6):49-52.
- Beliskaia GN, Popov DV, Gusev VV, et al. The use of ipidacrinum (neuromidin) in mononeuropathies. *Zh Nevrol Psikhiatr im S S Korsakova [Journal of Neurological Psychiatry named after S S Korsakov].* 2012;112(10):31-2.

## The cardiac metabolic treatment: effects of trimetazidine

V. Cobet

Department of Interventional Cardiology, Institute of Cardiology, Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: valcobe@mail.ru. Manuscript received November 25, accepted February 15, 2014

### Abstract

**Background:** The heart affection at is associated with energy deficiency due to oxygen dearth which alters a lot of cardiac functions, most important of them being ion pump working, myocardial contractility and relaxation. Attempting of energy synthesis improvement is an important tenet of cardiac metabolic therapy leading to clinical and functional benefits. Nowadays trimetazidine (TMZ) is admittedly recognized as a reliable remedy providing energetic gain, thereby, inhibition of mitochondrial long chain 3-ketoacyl Co-enzyme A thiolase involved in free fatty acids oxidation, shifting energy synthesis toward glucose oxidation which needs lesser oxygen consumption by up to 25%.

**Material and methods:** This article is aimed at the revealing of TMZ effects on patients with stable angina pectoris, ischemia-reperfusion syndrome and chronic heart failure inclusively based on evidences of A level (data of randomized trials and meta-analyses). Added to standard anti-ischemic therapy, TMZ (60 or 70 mg/day) has led to a significant increase of time and volume of physical effort, period of ST decline and angina appearing, as well as reducing of angina episodes *per day* and anti-anginal remedies' dosage.

**Results:** The chronic heart failure therapy supplementation by TMZ induced a more conspicuous decrease of NYHA class, preserved ventricular end-systolic and end-diastolic volumes, Tei index value, B-type natriuretic peptide blood level, while ejection fraction raised higher even in patients with diabetes mellitus.

**Conclusions:** It is important to emphasize the TMZ capacity to blunt the oxidative stress activity, nonspecific inflammation response and cell apoptosis during myocardial ischemia-reperfusion, to improve the function of affected and hibernating myocardium, to prevent or attenuate the cardiovascular sequels after coronary revascularization by artery bypass surgery or angioplasty with stent implantation.

**Key words:** heart failure, energy metabolism improvement, trimetazidine.