

Účinné ovlivnění ischemie pomocí metabolického přístupu – I. část

PharmDr. Vladimír Végh
Edukafarm, Praha

K léčbě pacientů s ischemickým srdečním onemocněním je možné přistupovat dvěma způsoby: poskytnout úlevu od symptomů nebo zlepšit celkovou prognózu. Nejvhodnější je samozřejmě kombinace obou přístupů.¹ Tato filozofie platí pro všechny skupiny pacientů, individuální požadavky pacientů však mohou těžiště léčby ovlivnit.

Hemodynamický přístup

Tradiční a zavedenou antiischemickou strategií je snížení kyslíkových požadavků ovlivněním hemodynamiky prostřednictvím beta-blokátorů, blokátorů vápníkových kanálů a nitrátů. Základním principem snížení kyslíkových požadavků je snížení tlaku krve, kontraktility a frekvence srdce, zlepšení dodávky kyslíku mimo koronární cévy však může být sporné. Při titraci léčby se též u těchto léčiv z hemodynamických důvodů dosahuje v určitém bodě stropu účinnosti, takže následné zvyšování dávky nebo přidání léčiva s podobným mechanismem účinku už nemá další výrazný účinek, avšak výskyt nežádoucích účinků, zejména u starších pacientů, stoupá.² I když pro podávání různých léčiv, ovlivňujících hemodynamiku podobným mechanismem, neexistují přesvědčivé podpůrné důkazy, tato praxe je poměrně hodně rozšířená. Mnoho pacientů tak dostává zbytečně léky a jejich rostoucí nežádoucí účinky nepříznivě ovlivňují kvalitu života pacientů. Další z účinných způsobů jak ovlivnit ischemii je léčba založená na ovlivnění metabolismu srdce.^{3,4}

Metabolická léčba

Na rozdíl od ovlivnění hemodynamiky při metabolickém přístupu nedochází ke snížení energetické náročnosti činnosti srdce nebo ke zvýšení dodávky krve.⁵ Metabolicky aktivní léčiva působí na nitrobuňkový metabolismus a nemají žádné hemodynamické účinky. Nejlépe popsaným léčivem této skupiny je trimetazidin (Preductal® MR), jehož antianginózní účinek jak v monoterapii, tak v kombinaci s léčivy ovlivňujícími hemodynamiku, byl v literatuře popsán dostatečným množstvím přesvědčivých důkazů.^{4,6} Trimetazidin inhibuje aktivitu 3-ketoacyl-koenzym A thiolázy (3-KAT) a způsobuje tak přesun oxidace mastných kyselin směrem

k oxidaci glukózy. Změnou poměru zastoupení energetických substrátů trimetazidin redukuje kyslíkové požadavky a přináší úlevu od příznaků ischemie. Přímému antiischemickému účinku trimetazidinu na buňky myokardu se tak přisuzuje kardioprotektivní charakter.⁷

Účinnost trimetazidinu byla potvrzena v řadě dvojitě slepých, placebem kontrolovaných studií, hodnotících antianginózní účinnost jako např. pokles anginózních atak, němých a symptomatických ischemií a zlepšení parametrů zátěžového testu (zvýšení doby tolerované zátěže, prodloužení doby do nástupu deprese ST úseku, apod.).⁸ Příznivý vliv trimetazidinu byl ale také prokázán u vysoce rizikových pacientů s ischemickou kardiomyopatií nebo selhávajícím myokardem.^{11,12}

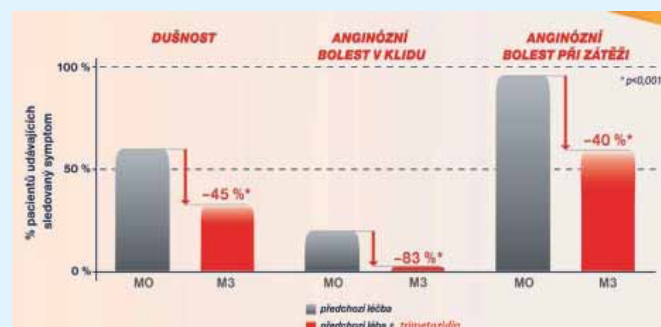
V nové rozsáhlé studii u více než 900 pacientů se stabilní anginou pectoris byla antianginózní účinnost trimetazidinu (70 mg/denně) porovnáována s účinností ISDN (40 mg/denně), obě léčiva byla přidána k původní léčbě beta-blokátorem v optimální dávce. Po 3 měsících došlo v obou skupinách pacientů k redukci počtu anginózních atak, u skupiny s trimetazidinem o 76 %, u skupiny pacientů s ISDN o 62 % v porovnání se stavem před léčbou. Z vyhodnocených dotazníků kvality života léčených pacientů vyplývá, že trimetazidin zlepšil kvalitu života ve všech sledovaných parametrech (vnímání onemocnění, omezení fyzické aktivity, atd.) významně více než ISDN. Výskyt nežádoucích účinků byl ve skupině s trimetazidinem zanedbatelný (u 1 % pacientů), na rozdíl od skupiny s ISDN s výskytem u 18 % pacientů. Tato data potvrzují i skutečnost, že ve studii bylo 2× více pacientů i lékařů spokojeno s léčbou trimetazidinem než s nitrátem.¹³ Trimetazidin v této rozsáhlé studii potvrdil vyšší účinnost a lepší snášenlivost než nitrát při kombinaci s beta-blokátorem, což bylo prokázáno již v několika dřívějších studiích.^{14,15}

Aditivní účinnost trimetazidinu byla potvrzena také u 1308 pacientů se stabilní námahovou anginou pectoris v podmínkách lokální lékařské praxe v ČR. Po 3 měsících byla u pacientů zaznamenána významná redukce symptomů: přítomnost anginózní bolesti při námaze byla snížena o 40 %, anginózní bolest v klidu o 83 % a dušnost o 45 % (obr. 1).¹⁶

Tyto údaje spolu s faktem, že trimetazidin může kromě snížení anginózních příznaků přispět i ke zlepšení činnosti selhávajícího srdce, přesouvají metabolickou léčbu ischemických poruch srdce do centra širšího klinického zájmu. Posun jednotlivých podílů srdcem využívaných energetických zdrojů tak významným způsobem dokáže ovlivnit projevy ischemie a zlepšit kvalitu života pacienta. Poznatky o dalších příznivých účincích spojených s léčbou trimetazidinem u rizikových pacientů s ICHS přineseme v dalším čísle.

Literatura

- 1 Fox K, Garcia MA, Ardissino D, for the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. *Eur Heart J*. 2006;27:1341–1381.
- 2 Chaloupka V. Trimetazidin v léčbě anginy pectoris a ostatních forem ICHS. *Kardiologická revue* 2005;7:17–20
- 3 Lee L, Horowitz J, Fremieux M. Metabolic manipulation in ischaemic heart disease, a novel approach to treatment. *Eur Heart J*. 2004;25:634–641.
- 4 Stanley WC, Lopaschuk GD, Hall JL, McCormack JG. Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischaemic conditions. Potential for pharmacological interventions. *Cardiovasc Res*. 1997;33:243–257.
- 5 Jackson G. Combination therapy in angina: a review of combined haemodynamic treatment and the role for combined haemodynamic and cardiac metabolic agents. *Int J Clin Pract*. 2001;55:256–261.
- 6 Jackson G. A metabolic approach to the management of ischemic heart disease: clinical benefits with trimetazidine. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2003;3(suppl 1):27–33.
- 7 Marzilli M. Cardioprotective effects of trimetazidine: a review. *Curr Med Res Opin*. 2003;19:661–672.
- 8 Chaloupka V, et al. TRIADA-Hodnocení účinnosti a snášenlivosti přípravku Preductal MR u nemocných se stabilní anginou pectoris. *Cor Vasa*;47(12):470–474.
- 9 Chazov EI et al., *American Journal of Therapeutics*. 2005; 12: 35–42.
- 10 Ruzyllo W, et al. CURRENT MEDICAL RESEARCH AND OPINION 2004;20;9:1447–1454
- 11 Jackson G. Metabolic approach to heart failure – evidence that trimetazidine improves symptoms, left ventricular function and possibly prognosis. *Int J Clin Pract*. 2006;60:891–892.
- 12 DiNapoli et al. Trimetazidine and Reduction in Mortality and Hospitalization in Patients With Ischemic Dilated Cardiomyopathy: A Post Hoc Analysis of the Villa Pini D'Abruzzo Trimetazidine Trial. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007;50:585–589.
- 13 Glezer MG, et al. *Kardiologia*. 2007; 3:4–13.
- 14 Hanania G, Haiat R, et al. *Annales de cardiologie et d'angiologie*. 2002;51:268–274.
- 15 Michaelides AP, et al. *Clin Drug Invest*. 1997;13:8–14.
- 16 Hradec J, et al. *ATP III survey*. *Cor Vasa* 2007; 49 (9): 293–301.



Obrázek 1. Vliv trimetazidinu na redukci symptomů po přidání ke standardní antianginózní léčbě po dobu 3 měsíců u pacientů se stabilní anginou pectoris.¹⁶