

Účinné ovlivnění ischemie pomocí metabolického přístupu. II. část – Metabolismus srdce

PharmDr. Vladimír Végh
Edukafarm, Praha

Za normálních aerobních podmínek je 60–90% spotřeby energie v srdci kryto z volných mastných kyselin (VMK), a glukóza (glykolýza/oxidace pyruvátu a laktátu) se podílí jen na 10–40% spotřeby. Při nedostatku kyslíku v průběhu ischemie se zvyšuje vychytávání glukózy, což je pro srdeční sval energeticky výhodnější, protože pro tvorbu stejného množství ATP z mastných kyselin je potřeba o 10–15% více kyslíku než z glukózy. Snížená dodávka kyslíku do srdečního svalu však zvýší závislost myokardu na anaerobní glykolýze. Stoupá sice vychytávání glukózy, ale její využití je neúplné, zachována je jen první – anaerobní – část metabolismu. Myokard produkuje laktát, na rozdíl od normálního stavu, při kterém využívá laktát jako zdroj energie.¹ Hlavním zdrojem energie zůstává nadále oxidace VMK. Důležitou skutečností je, že kromě vyšší spotřeby kyslíku pro tvorbu jednotky energie inhibuje oxidace VMK pyruvátdehydrogenázu a vede k potlačení oxidace glukózy (pyruvátu). Tím dochází ke kumulaci laktátu a protonů v ischemických buňkách, k acidóze, redukcii kontraktilní funkce a ke snížení prahu komorových arytmií.² Zvrácení tohoto procesu by mělo přinést jak zlepšení akutních klinických symptomů, tak celkové prognózy. Zpomalení oxidace VMK vede ke zvýšení využívání glukózy v myokardu, a protože je do určité míry potlačena také inhibice pyruvátdehydrogenázy, dochází i k lepšímu využití pyruvátu a snížení produkce laktátu.

Snížení kyslíkových požadavků je možné dosáhnout nepřímo, tj. pomocí ovlivnění hemodynamiky, nebo přímo ovlivněním metabolismu pomocí metabolicky působících léčiv, jako je např. trimetazidin.³ Trimetazidin (Preductal MR) prokázal svoji antiischemickou a antianginózní účinnost v celé řadě klinických

studii, do nichž byli zařazeni rizikovní pacienti s ICHS, jako jsou např. diabetici, starší pacienti, pacienti po revaskularizaci a pacienti s kardiomyopatií ischemické etiologie nebo srdečním selháním.^{4–8}

Diabetik s ICHS

Pacienti s diabetes mellitus jsou vystaveni vysokému kardiovaskulárnímu riziku, počet úmrtí z kardiovaskulárních příčin je u nemocných s diabetem dvojnásobný než u nemocných bez diabetu. Využití léčiv ovlivňujících metabolické procesy při ischemii u pacientů s diabetem představuje logický přístup k jejich léčbě, protože u diabetiků se přirozeně pozoruje snížení příjmu a využívání glukózy, doprovázené vyšším využíváním VMK. Pacienti s diabetem jsou tak z metabolických příčin náchylnější ke vzniku ischemie. Trimetazidin, díky mechanismu svého účinku, přímo ovlivňuje tyto nepříznivé změny metabolismu.

Trimetazidin prokázal svoji účinnost v rozsáhlé studii u 580 diabetiků s ICHS léčených standardními postupy. Po 6 měsících podávání došlo k významnému poklesu počtu anginózních atak o 68% ($p < 0,001$) a zlepšení parametrů zátěžového testu: prodloužení doby tolerované zátěže ($p < 0,001$), času do deprese úseku ST ($p = 0,02$) a celkového výkonu (MET) ($p < 0,001$).⁴

U diabetiků s ICHS je vysoké riziko výskytu epizod němé ischemie, která je z hlediska rizika a následků stejně závažná jako ischemie symptomatická. Omezení němé ischemie by tedy mělo být také jedním z cílů léčby pacientů s vysokým rizikem jejího výskytu. V jedné z posledních studií bylo u diabetiků s ICHS 24hodinovým EKG prokázáno významné snížení výskytu epizod němé ischemie: po 6měsíčním podávání trimetazidinu v porovnání s placebem bylo zjištěno významné zkrácení celkové doby trvání ischemie o 35% ($p < 0,01$), celkové ischemické zátěže o 29% ($p < 0,01$) a pokles počtu epizod němé ischemie/24 hodin v průměru o 39% ($p < 0,01$).⁹

Snášenlivost trimetazidinu je u diabetiků s ICHS výborná, neboť je metabolicky neutrální a neovlivňuje krevní tlak ani tepovou frekvenci.^{4,9}

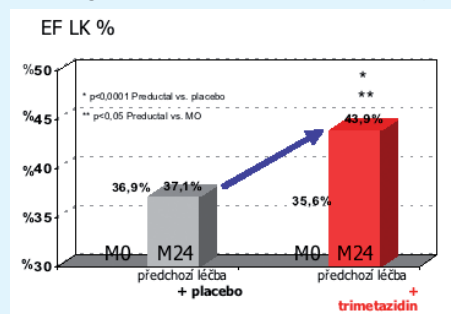
Další skupinou pacientů s ICHS, u nichž je léčba trimetazidinem přínosná, jsou pacienti s dysfunkcí levé komory srdeční. Trimetazidin dlouhodobě zlepšuje objektivní i subjektivní parametry levokomorové dysfunkce, což bylo

potvrzeno např. v dvojité zaslepené placebem kontrolované studii u 200 pacientů s ICHS a dysfunkcí levé komory (průměrná ejekční frakce levé komory [EFLK] na počátku studie byla 36%). Trimetazidin přidaný na 2 roky k předchozí standardní terapii zlepšil všechny sledované echokardiografické parametry: významně zvýšil EFLK o 7% (absolutní rozdíl EFLK před léčbou a po skončení, $p < 0,0001$) v porovnání s placebem (**obrázek 1**) a zvýšil index ztlustění levé komory o 89% ($p < 0,00001$). Doba tolerované zátěže byla prodloužena z 275 s na 391 s, což představovalo zlepšení o 46% ($p < 0,0001$). Během dvouletého sledování byl zaznamenán také významný rozdíl v přežívání; 92% přežívajících pacientů ve skupině léčené trimetazidinem vs. 62% na placebo ($p < 0,0001$). Parametry funkce levé komory srdeční byly stanoveny pomocí vysoce objektivní metody gated SPECT (pozitronová emisní tomografie).⁷ Zlepšení objektivních parametrů při léčbě trimetazidinem je provázáno také zlepšením samotného klinického stavu nemocných, hodnoceno pomocí klasifikace NYHA a dotazníku kvality života SAQ.^{8,10}

Trimetazidin díky svému jedinečnému mechanismu účinku ovlivňuje samotnou metabolickou podstatu ischemie, je také prospěšný i u rizikových pacientů s ICHS, a může tak být vhodnou aditivní terapií.

Literatura

- Chaloupka V. Trimetazidin v léčbě anginy pectoris a ostatních forem ICHS. *Kardiologická revue* 2005;7:17–20.
- Lee L, Horowitz J, Frenneaux M. Metabolic manipulation in ischaemic heart disease, a novel approach to treatment. *Eur Heart J* 2004;25:634–641.
- Stanley WC, Lopaschuk GD, et al. Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischaemic conditions. Potential for pharmacological interventions. *Cardiovasc Res* 1997;33:243–257.
- Rodríguez PL, Maicas BC, et al. A prospective study on trimetazidine effectiveness and tolerability in diabetic patients in association to the previous treatment of their coronary disease. DIETRIC study. *Rev Clin Esp* 2005;205:57–62.
- Kolbel F, Bada V. Trimetazidine in geriatric patients with stable angina pectoris: the tiger study. *Int J Clin Pract* 2003;57:867–870.
- Ruzyllo W, Szewd H, et al. Efficacy of trimetazidine in patients with recurrent angina: a subgroup analysis of the TRIM-POL II study. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1447–1454.
- El-Kady T, El-Sabban K, et al. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and the contractile response of chronically dysfunctional myocardium in ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005;5:271–278.
- Fragasso G, Palloschi A, et al. A randomized clinical trial of trimetazidine, a partial free acid oxidation inhibitor, in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:992–998.
- Marazzi G, Wajngarten M, et al. Effect of free fatty acid inhibition on silent and symptomatic myocardial ischaemia in diabetic patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2006 Nov 27
- Di Napoli P, Di Giovanni P, 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.



Obrázek 1: Vliv dvouletého podávání trimetazidinu přidaného k předchozí standardní terapii na hodnotu ejekční frakce levé komory – stanoveno pomocí gated SPECT (zařazeno 200 pacientů s ICHS a dysfunkcí LK).⁷