

BUDOU NOVÉ MOŽNOSTI METABOLICKÉ INTERVENCE PŘÍNOSEM U NEMOCNÝCH S ISCHEMICKOU CHOROBOU SRDEČNÍ?

MUDr. Eva Krčová, MUDr. Ilja Kotík, MUDr. Martin Papáč

I. interní oddělení, Ústřední vojenská nemocnice Praha Střešovice

V poslední době se prosadily především revaskularizační invazivní přístupy léčby ischemie a klíčové postavení zaujímá udržení normálního koronárního průtoku. Medikamentózní léčba vede ke snížení nároků na spotřebu kyslíku především cestou ovlivnění srdeční práce. Další oblast farmakologického úsilí se zaměřuje na optimalizaci energetického metabolismu během ischemie.

Klíčová slova: ischemie, metabolismus myokardu, metabolická intervence.

WILL THE NEW POSSIBILITIES OF METABOLIC INTERVENTION HAVE BENEFIT FOR PATIENTS WITH CAD?

Recently, the invasive approaches and the maintenance of normal coronary flow achieved the key position in treatment of ischaemia. Pharmacological treatment leads to decreased oxygen consumption by influencing the heart work. Other field of pharmacological effort is directed to the optimisation of energetic metabolism during ischaemia.

Key words: ischaemia, myocardial metabolism, metabolic intervention.

Úvod

Není tak dávno doba, co studie 4S a její výsledky změnily zásadně náš názor na nutnost důsledného ovlivnění zvýšené hladiny cholesterolu, především u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS). Kardiologové, přes počáteční váhání, již nyní považují za samozřejmé dosáhnout co nejoptimálnějších hodnot daných příslušnými guidelines. Zdá se, že současná strategie léčby ischemie je komplexní. V poslední době se prosadily revaskularizační invazivní přístupy se snahou o co nejrychlejší obnovu přísunu kyslíku do myokardu. Medikamentózní léčba, jejímž základem je podávání beta-blokátorů, vede ke snížení nároků na spotřebu kyslíku především cestou ovlivnění srdeční práce.

Další oblasti farmakologického úsilí, které se zřejmě prosadí, bude snaha o optimalizaci energetického metabolismu.

Studium metabolických procesů nabylo na intenzitě poté, co byly popsány pojmy, jako jsou preconditioning, omráčený (stunning) a hibernující myokard, tedy stavy, které vedou k přechodným poruchám kontraktility srdečního svalu. Do klinické praxe se to promítá především jako diagnostika reverzibilního a irreverzibilního poškození kontraktilní funkce myokardu, ke kterým dochází v řadě klinických situací, ať už jsou to akutní koronární syndromy, němá ischemie či kardioplegická srdeční zástava při operacích na otevřeném srdci.

Ke studii těchto jevů přispěly již do rutinní praxe zavedené metody, jako jsou dobutaminová echokardiografie, nukleární magnetická rezonance (NMR), SPECT myokardu a i u nás již využívaná PET (pozitronová emisní tomografie). Poněkud levnější fotonová emisní tomografie (SPET) nedosahuje již takové senzitivity a rozlišovací schopnosti (5).

Metabolismus myokardu za normálních podmínek a během ischemie

Za normálních podmínek je hlavním zdrojem energie pro myokard katabolismus volných mastných kyselin a glycidů.

Hlavním cílem je tvorba ATP (adenosintrifosfátu), který je zhruba ze 2/3 využíván pro kontraktilní práci a z 1/3 pro ostatní, především membránové děje. Oxidace mastných kyselin zajišťuje 60–80 % celkové dodávky ATP a zbytek je získáván z glukózy a částečně i laktátu (7, 8).

Ve zjednodušeném schématu (obrázek 1) jsou uvedeny základní metabolické procesy. Glukóza je nejprve přeměněna glykolýzou na pyruvát (tento neoxidativní cyklus však produkuje jen asi 5 % celkového množství ATP), který je dále oxidován v mitochondriích cestou acetyl Co-A. Volné mastné kyseliny, které jsou plně závislé na dodávce kyslíku, jsou metabolizovány beta-oxidací. Co se týká spotřeby kyslíku, je beta-oxidace oproti oxidaci glukózy náročnější na ekvivalentní tvorbu ATP o 10–12 % (1, 8). Z tohoto pohledu se nabízí preference glukózy jako energetického substrátu pro srdeční buňku výhodnou.

Během ischemie buňka vycytává zvýšeně glukózu, urychluje se glykolýza. Není-li však prováděna adekvátní oxidace glukózy v mitochondriích, je pyruvát přeměněn na laktát, který se hromadí v cytosolu a dochází k akumulaci protonů a posléze i vápníkových iontů, aktivaci příslušných výměníků (Na/H, Na/Ca) (2).

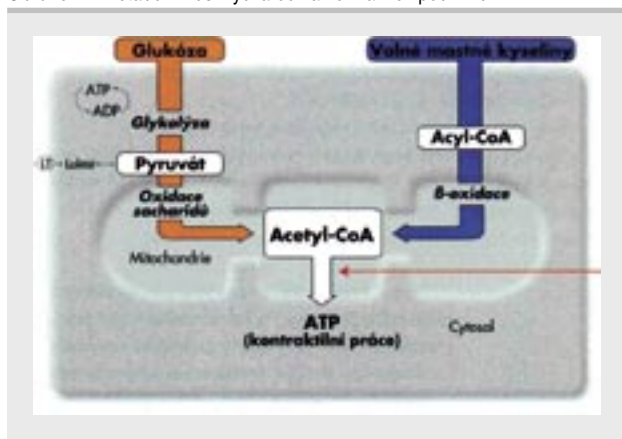
Ischemie a následná acidóza vede ke zvýšené nabídce volných mastných kyselin, a tak buňka paradoxně preferuje zisk ATP (při těžké ischemii až v 90 %) cestou beta-oxidace. Celková produkce ATP je však výrazně snížena, což vede ke kontraktilní dysfunkci, která je potencována i tím, že ATP je více využíván pro korekci iontové dysbalance a acidózy.

Je třeba zdůraznit, že podobný metabolismus kardiomyocytu je přítomen u diabetiků – z hlediska ICHS „zdravých“, kdy se volné mastné kyseliny rovněž využívají až z 90 % (8).

Historické souvislosti

V 60. letech a na počátku 70. let byly možnosti léčby infarktu myokardu (IM) poměrně omezené. Součástí léčby bylo v té době téměř rutinní používání tzv. polarizačních roztoků, často nazývaných podle Sodi-Pallarese, který

Obrázek 1. Metabolismus myokardu za normálních podmínek



v roce 1962 uvedl své studie s použitím léčebného režimu GIK. Byly to infuze glukózy s inzulínem a draslíkem. Více méně empiricky bylo popisováno snižování počtu komorových arytmií, zmírnění anginozního syndromu a úprava některých EKG abnormalit (1).

Rackleyho studie z roku 1981 popisovaly zlepšování minutového srdečního výdeje a dokonce i pokles mortality. Glukóza byla podávána ve vysokých koncentracích s nutností centrálního žilního přístupu (1).

Podávání těchto roztoků v předtrombolytické éře léčby IM bylo vyhodnoceno metaanalýzou devíti studií zahrnující téměř dva tisíce nemocných, ve které byl zaznamenán pokles mortality až o 28 %. Pro nejednotnost metodiky, například podávání glukózy v různých časových intervalech od vzniku koronární příhody, je interpretace závěrů velmi problematická.

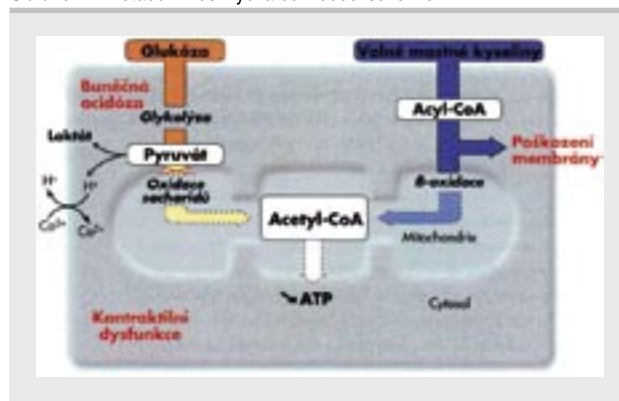
V době, kdy byla trombolýza základním přístupem v léčbě IM, byly zveřejněny dvě studie zasluhující pozornost.

Studie DIGAMI (Diabetes Insulin-Glucose in Acute Myocardial infarction, 1996), zahrnující 620 pacientů po trombolýze, zaznamenala pokles hospitalizační mortality o 29 %, u diabetiků až o 58 % (1).

Studie ECLA (Estudios Cardiológicos Latinoamerica, 1998), zahrnující 252 pacientů, z nichž již 5 % bylo ošetřeno primární PTCA, byl prokázán pokles hospitalizační mortality až o 66 %. Ukázalo se však, že tento pokles byl zaznamenán jen u těch nemocných, u kterých bylo dosaženo reperfúze (1, 8).

Na kongresu Evropské kardiologické společnosti v Berlíně 2002 v sekcích Hot Lines pak byla podána informace o výsledcích studie GIPS (Glucose-Insulin-Potassium Study). V průběhu akutního IM, kdy kromě glukózy s KCl byl podáván inzulin

Obrázek 2. Metabolismus myokardu v době ischemie



s dávkou korigovanou dle aktuální glykémie (kontrolovanou každou hodinu), nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl třicetidenní celkové mortality mezi aktivně léčenou skupinou a kontrolní. Pouze u podskupiny pacientů, kteří neměli známky srdečního selhání (Killip I), byl nalezen rozdíl v mortalitě (1,2 % u aktivní léčby, 4,2 % u place-

ba, $p=0,01$) a zdá se, že tam, kde není nebezpečné podávání většího objemu tekutin parenterální cestou, může být tato léčba přínosem (4).

I když tyto analýzy a studie s podáváním koncentrovaných roztoků glukózy s inzulínem a draslíkem naznačují příznivé výsledky u nemocných s akutními koronárními příhodami, je jejich aplikace v praxi diskutabilní, především pro značnou nesourodost souborů, malou statistickou významnost zjištěných závěrů a problematický způsob podávání.

Přesto tyto studie vyvolaly zvýšený zájem o energetický metabolismus jako cílovou oblast farmakologického úsilí a vedly k vývoji nových látek. Metabolická ochrana myokardu by se mohla uplatnit jak v léčbě stabilní anginy pectoris, tak akutních koronárních syndromů, kdy by mohla zmenšit rozsah jeho irreverzibilního poškození, a to překlenutím kritického období do doby provedení revaskularizace, zároveň by mohla zmírnit i důsledky reperfuze.

Vývoj nových metabolicky účinných látek

Vysoká hladina cirkulujících volných mastných kyselin výrazně inhibuje oxidaci glukózy. Jeden z možných příznivých účinků roztoků GIK by mohl být i efekt inzulínu, který tlumí mobilizaci mastných kyselin z adipocytů. Podobně působí i beta-blokátory, které brání katecholaminy indukovanému uvolnění volných mastných kyselin. Proto vývoj nových preparátů byl zaměřen na:

1. Snížení hladiny volných mastných kyselin

Kyselina nikotinová snižuje hladinu volných mastných kyselin zabráněním jejich uvolňování z adipocytů a inhibicí tvorby VLDL v játrech. V experimentu snižuje oxidaci volných mastných kyselin v kardiomyocytu (8).

2. Zlepšení oxidace glukózy

Již poměrně dostatečný počet experimentálních studií dokazuje, že stimulace oxidace glukózy v průběhu ischemie může být prospěšné. Zlepšuje vazbu mezi glykolýzou a oxidací glukózy, snižuje tak acidózu kardiomyocytu. Z vyvinutých látek byly testovány dichloroacetát a skupina L-carnitinu. Zatím nebyly do klinické praxe uvedeny (8).

3. Snížení myokardiální oxidace volných mastných kyselin

Tato cesta se ukazuje, jako nejsnadnější. Například etomoxir snižuje vychytávání volných mastných kyselin v mitochondriích. Ranolazin, který kromě antianginózního působení zlepšuje i některé parametry srdečního selhávání. Do klinické praxe byl zaveden již jeden preparát z této skupiny, a to trimetazidin (8, 9).

Antianginózní účinek trimetazidinu spočívá ve zvýšení tolerance buňky k ischemii tím, že blokuje utilizaci mastných kyselin a zvyšuje utilizaci glukózy. Klinické studie prokázaly schopnost trimetazidinu snížit frekvenci anginózních atak, snížit spotřebu nitroglycerinu a zvýšit zátěžovou toleranci. Studie Trimpol I ukázala plně aditivní účinek trimetazidinu v kombinaci s různými hemo-

dynamicky působícími přípravky. Tento přínos byl potvrzen další studií Trimpol II (multicentrická, dvojité slepá, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie), která zahrnovala 347 nemocných se stabilní anginou pectoris, nedostatečně kontrolovaných monoterapií metoprololem. Po 12 týdnech kombinovaného užívání beta-blokátoru a trimetazidinu v dávce 3×20 mg denně bylo v této skupině zaznamenáno výrazné zlepšení ve všech sledovaných parametrech – v trvání zátěže do nástupu stenokardie, době do vzniku 1 mm deprese ST segmentu. Také se snížila spotřeba nitrátů a počet stenokardií za týden ve srovnání s placebovou skupinou. Snášenlivost léčby byla vynikající (10).

Otevřená česká a slovenská studie Triket zahrnující 320 nemocných posuzovala antianginózní a antiischemický efekt trimetazidinu v kombinaci s konvenční monoterapií u pacientů se stabilní námahovou anginou pectoris (67 % užívalo nitráty, 27 % beta-blokátory, 6 % antagonisty kalciových kanálů). Po 12 týdnech poklesl průměrný počet anginózních záchvatů, stejně jako spotřeba nitroglycerinu. Zlepšila se tolerance zátěže, zvýšila se kapacita práce, prodloužila se doba nástupu deprese ST segmentu. Trimetazidin neovlivnil ani klidové hodnoty krevního tlaku, ani srdeční frekvence, ani dvojproduktu, ani jejich zátěží vyvolané změny (3). Podobné výsledky zaznamenala i maďarská studie TRIMAG (10).

Další studie TIGER prokázala na skupině nemocných ve věku nad 65 let s ICHS a námahovou anginou pectoris, že trimetazidin přidaný k zavedené farmakologické léčbě snížil výskyt anginózních záchvatů a u 32 % pacientů je zcela odstranil (6).

Závěr

Ischemická choroba srdeční je stále jednou z nejčastěji se vyskytujících nemocí a její výskyt výrazně stoupá především ve skupině diabetiků a starších osob. Tito pacienti jsou často vystaveni riziku nežádoucích komplikací nejen intervenční, ale i medikamentózní terapie. Ischemie vyvolává v energetickém metabolismu myokardu změny vedoucí k acidóze, iontové nerovnováze, snížené produkci ATP a posléze k omezení srdeční kontrakility v důsledku těchto změn. V současné době se otevírají nové možnosti metabolické intervence u nemocných s ICHS. Z uvedených směrů se zatím v praxi využívá cesta vedoucí ke zvýšené produkci ATP během ischemie zvýšením oxidace glukózy namísto mastných kyselin. Kardiomyocyt je tak schopen produkovat více ATP při menší spotřebě kyslíku. Dosud provedené studie potvrzují aditivní efekt metabolicky účinných látek (trimetazidin) v kombinaci s hemodynamicky působícími preparáty (nitráty, beta-blokátory a blokátory kalciových kanálů). Výsledkem je pak zlepšená kvalita života nemocných v důsledku zmírnění symptomů onemocnění. Očekává se významný přínos metabolicky účinných látek i v léčbě srdečního selhávání a kardiomyopatií. Vývoj dalších medikamentů se intenzivně zkoumá, je však třeba vyčkat dokončení dalších studií.

Literatura

1. Apstein CS. Metabolic approaches in ischaemic heart disease. *European Heart Journal* August 1999; (V1 Suppl. 0): 01–010.
2. Dobšák P, Siegllová J, Plachetka Z, Jančík J, Svačinová H, Eicher JC, Wolf JE, Rochette L. Poruchy homeostázy kalcia během ischemie a reperfuze myokardu: Vliv na činnost kontraktilního systému *Kardiologická revue* 1999; 3: 167–171.
3. Hradec J, Filipová S. TRIKET I a II (TRImetazidin v Kombinaci s Existující Terapií). *Cor et Vasa* 2001; 9: 436–442.
4. Janský P. Akutní kardiologie na kongresu Evropské kardiologické společnosti v Berlíně 2002. *Intervenční a akutní kardiologie* 2002; 2: 109–110.
5. Knuuti J. Zobrazení metabolismu energetického substrátu myokardu pozitronovou emisní tomografií. *Srdce a metabolismus* 2000; 2: 21–24.
6. Kolbel F, Bada V. Účinnost a snášenlivost trimetazidinu u geriatrických nemocných s námahovou AP. *Cor et Vasa* 2002; 44(7–8): 325–330.
7. Lopaschuk GD. Metabolicky účinné látky: nový přístup k léčbě ischemické choroby srdeční. *Srdce a metabolismus* 2000; 2: 1–3.
8. Lopaschuk GD. Optimizing cardiac energy metabolism: a new approach to treating heart disease. *European Heart Journal* August 1999; V1(Suppl. 0): 032–039.
9. Stanley WC. Cardiac energetics during ischaemia and the rationale for metabolic interventions. *Coronary artery disease* 2001; 12 (Suppl. 1): 3–11.
10. Szwed H, Hradec J, Prěda I. Anti-ischaemic efficacy and tolerability of trimetazidine administered to patients with angina pectoris: results of three studies. *Coronary artery disease* 2001; 12 (Suppl. 1): 25–28.