

Trimetazidin při perkutánní koronární intervenci a chirurgické revaskularizaci myokardu

Miloslav Brtko

Kardiocentrum, Kardiochirurgická klinika LF UK a FN v Hradci Králové

Trimetazidin je selektivním inhibítozem 3-ketoacyl-koenzym A-tiolázy. Při hypoxii dojde po jeho podání blokováním β -oxidace mastných kyselin k metabolickému posunu ve prospěch glykolýzy, při které se spotřebovává na výrobu jedné molekuly adenosintrifosfátu méně kyslíku. V důsledku toho dochází ke zmírnění buněčné acidózy a ke zmírnění jejích následků. V článku je podán přehled studií s trimetazidinem při revaskularizačních výkonech, které dokládají jeho příznivý vliv na rozsah ischemie, myokardiální nekrózy i ischemicko-reperfučního poškození.

Klíčová slova: trimetazidin, perkutánní koronární intervence, aorto-koronární bypass, ischemie, ischemicko-reperfuční poškození.

Using of trimetazidine in percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass grafting

Trimetazidine is a selective inhibitor of 3-ketoacyl-coenzyme A-thiolase. After its administration during hypoxia β -oxidation of free fatty acid is blocked with metabolic switch in favour of glucose oxidation. During glucose oxidation less oxygen is consumed for production of one molecule of adenosine triphosphate. As a result, the cell acidosis and its consequences are attenuated. Studies with trimetazidine during revascularization procedures, which support the favourable effect of trimetazidine on severity of ischemia, myocardial necrosis and ischemic-reperfusion injury, are reviewed in this article.

Key words: trimetazidine, percutaneous coronary intervention, aorto-coronary bypass, ischemia, ischemic-reperfusion injury.

Interv Akut Kardiolog 2010; 9(3): 147–150

Úvod

Kardiovaskulární onemocnění je i přes zlepšení léčebných možností a prevence v posledních letech stále vedoucí příčinou mortality občanů České republiky. Z více než poloviny se na této mortalitě podílí ischemická nemoc srdeční (IHS). Účinnou metodou léčby IHS je kromě medikamentózní léčby provedení perkutánní koronární intervence (PCI) s výraznou symptomatickou úlevou u nemocných. Po řadu let používanou a stále velmi účinnou metodou léčby s vlivem na symptomatologii i prognózu nemocných především při postižení kmene levé koronární arterie, při postižení 3 tepen, při snížené ejekční frakci levé komory srdeční (EFLK) a u diabetiků zůstává chirurgická revaskularizace myokardu (CABG – coronary artery bypass grafting). Obě metody mají nízkou mortalitu (PCI < 1 %, CABG 1–2 %), žádná z nich však není prosta komplikací (periprocedurální infarkt myokardu, ischemicko-reperfuční poškození, srdeční selhání, krvácivé, trombotické a neurologické komplikace, postperfuční syndrom atd.). Některé z komplikací při chirurgické revaskularizaci myokardu lze snížit operací bez mimotělního oběhu (off-pump), ne všechny pacienty je však možné bez mimotělního oběhu operovat. Podle některých autorů i malé zvýšení troponinu po revaskularizačním zákroku zhoršuje přežití nemocných, zvyšuje výskyt klinických příhod a reinfarktů (1). Navíc po revaskulari-

začním zákroku zůstává cca 25 % nemocných dále symptomatických a s odstupem od revaskularizace toto číslo dále narůstá (2). Jednou z možností, jak snížit výskyt periprocedurálních komplikací nebo procento symptomatických nemocných po výkonu, je použití trimetazidinu.

Mechanismus účinku trimetazidinu

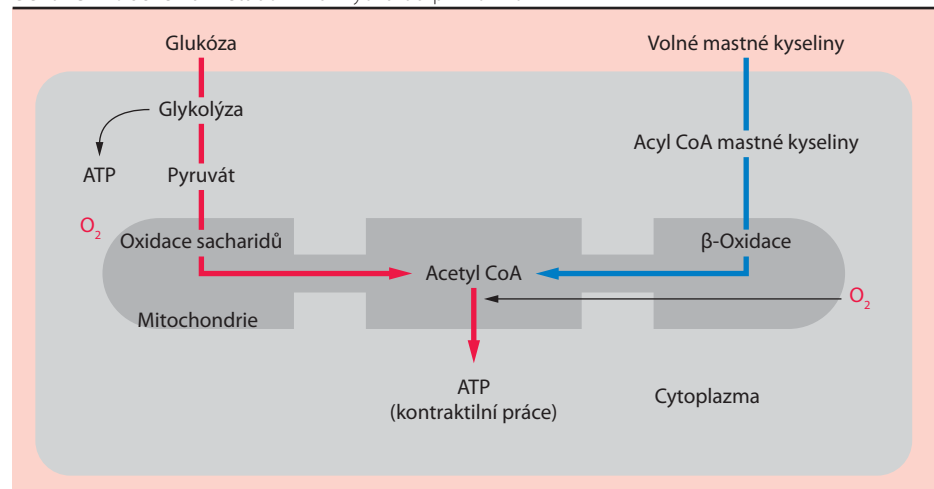
Trimetazidin (Preductal MR) je selektivním inhibítozem 3-ketoacyl-koenzym A-tiolázy (3-KAT), což je poslední enzym při β -oxidaci volných mastných kyselin před vstupem acetylkoenzymu A do Krebsova cyklu s produkcí adenosintrifosfátu (ATP). Za normoxie je více než 50 % energie myo-

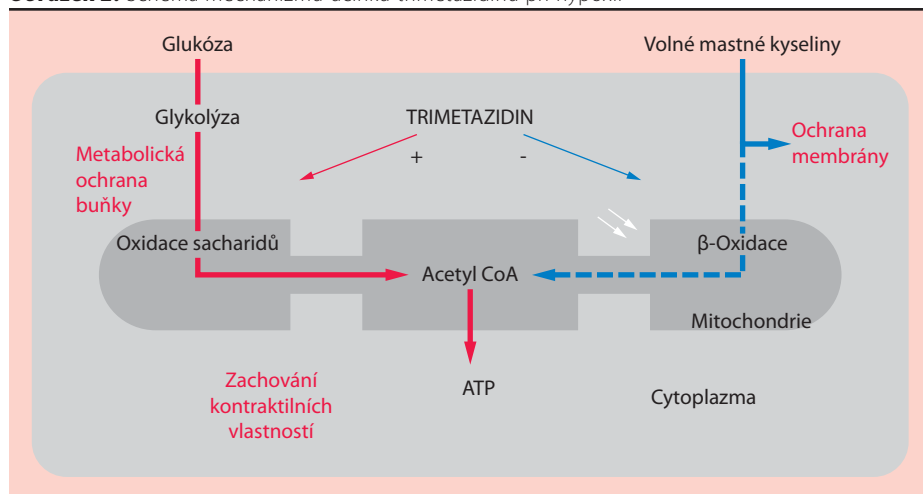
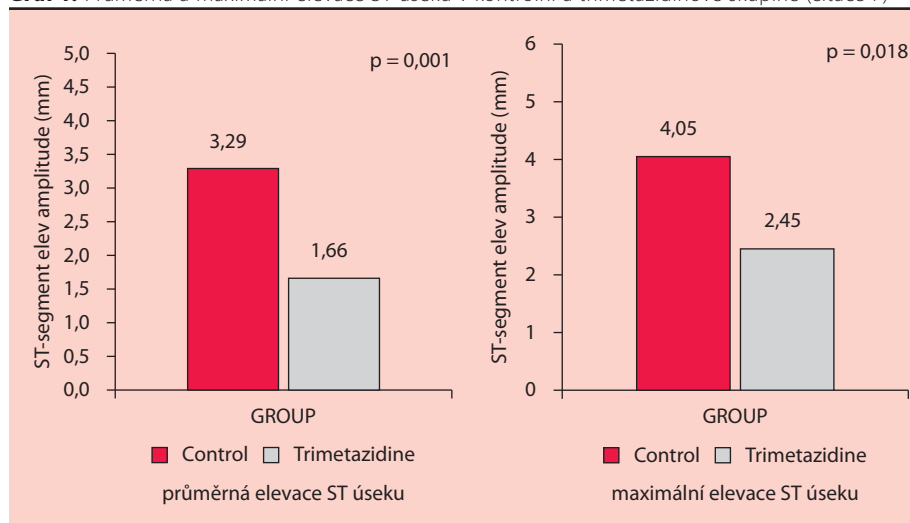
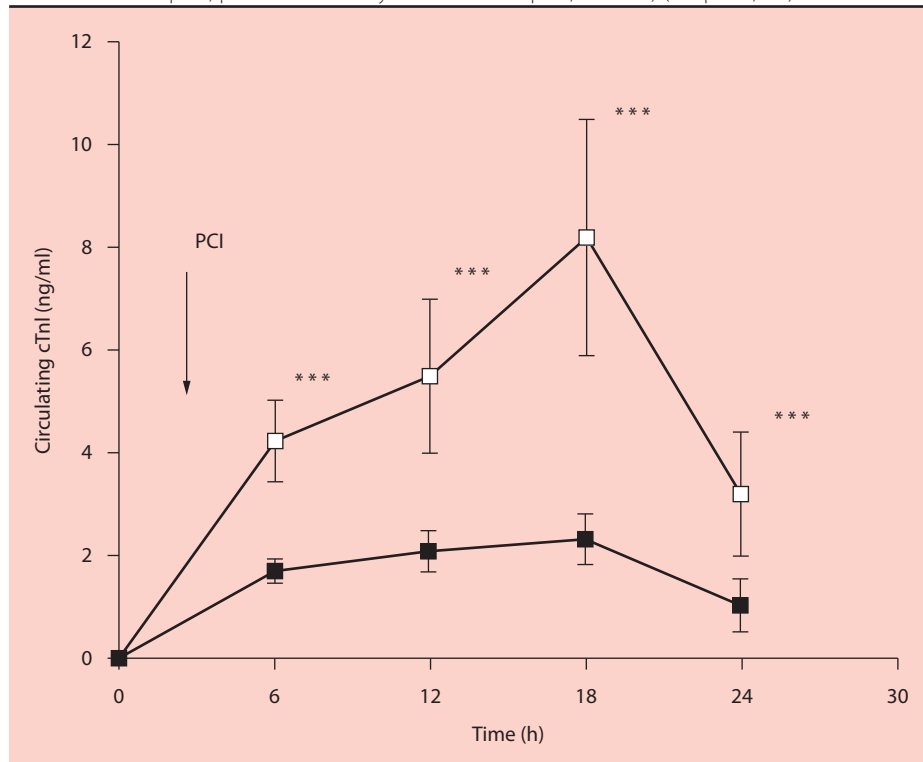
cytu generováno při β -oxidaci mastných kyselin, více než 25 % oxidací glukózy (obrázek 1). Při hypoxii dojde po podání trimetazidinu v důsledku blokování β -oxidace mastných kyselin k metabolickému posunu ve prospěch glykolýzy, při které se spotřebovává na výrobu jedné molekuly ATP méně kyslíku (obrázek 2). V důsledku toho dochází ke zmírnění buněčné acidózy a ke zmírnění jejích následků, především přeplnění buňky kalcíem (směna vodíkových a kalciových iontů) (3, 4).

Účinek trimetazidinu při PCI

V randomizované studii Kobera byl u 20 pacientů podstupujících PCI studován vliv

Obrázek 1. Schéma metabolismu myokardu při normoxii



Obrázek 2. Schéma mechanismu účinku trimetazidinu při hypoxii**Graf 1.** Průměrná a maximální elevace ST úseku v kontrolní a trimetazidinové skupině (citace 7)**Graf 2.** Hladiny Tnl v ng/ml v obou skupinách 6, 12, 18 a 24 hodin po výkonu (plné čtverečky – trimetazidinová skupina, prázdné čtverečky – kontrolní skupina; citace 9) (***) $p < 0,001$ 

trimetazidinu na velikost deprese ST úseku a na změny vlny T (5). Autoři prováděli při PCI na ramus interventricularis anterior levé koronární tepny celkem 3 insuflace balonku vždy v pětiminutovém intervalu. Dvě minuty po 2. inflaci podali polovině pacientů intrakoronárně 6 mg bolus trimetazidinu. V trimetazidinové skupině byl pozorován menší rozsah ST deprese, pozdější nástup ST deprese ($p = 0,02$) a menší změny amplitudy vlny T ($p = 0,001$).

Steg ve své studii zkoumal účinek trimetazidinu během primární PCI (6). 94 pacientům byl randomizovaně podán trimetazidin jako 40 mg bolus i.v. následovaný infuzí 60 mg/24 hodin po dobu 48 hodin vs. placebo. Normalizace ST elevací byla v trimetazidinové skupině statisticky významně výraznější a rychlejší ($p < 0,01$). Výskyt klinických příhod se při 14denním sledování nelišil.

Během PCI tedy podání trimetazidinu snížilo elektrokardiografický rozsah ischemie, k ischemickým změnám dochází později po insuflaci balonku a normalizace ischemických změn je rychlejší. Nebylo dosud prokázáno, že by byl rozdíl ve výskytu klinických příhod mezi skupinami.

Podání trimetazidinu před PCI

V randomizované studii Poloňského byl 44 pacientům podáván minimálně 4 dny před PCI ke stávající terapii buď trimetazidin v dávce 60 mg/den p.o. nebo placebo (7). Autoři zaznamenali po podání trimetazidinu nižší maximální elevaci ST úseku (4,05 vs. 2,45 mm; $p = 0,018$), nižší průměrnou elevaci ST úseků (3,29 vs. 1,66 mm; $p = 0,001$ – viz graf 1), delší dobu do nástupu ST elevace (16,9 vs. 23,6 s; $p = 0,05$), kratší dobu do normalizace ST elevací (28,2 vs. 16,1 s; $p = 0,003$) a menší maximální změnu amplitudy vlny T (9,25 vs. 4,5 mm; $p = 0,005$).

V podobně koncipované randomizované studii bylo 50 nemocných léčeno klasickou antianginózní terapií s/bez přidání trimetazidinu v dávce 3 × 20 mg denně p.o. po dobu nejméně 15 dní před PCI (8). Autoři zaznamenali statisticky významně nižší hodnotu troponinu I (Tnl) za 24 a 48 hodin po výkonu ve skupině s přidáním trimetazidinu (1,06 vs. 2,92 ng/ml, $p < 0,01$; 0,52 vs. 1,47 ng/ml, $p = 0,03$). Hladina MB izoenzymu kreatinkinázy (CK-MB) se v obou skupinách nelišila.

Bonello (9) randomizoval 266 pacientů do dvou skupin: první skupina dostala 30 minut před PCI nasycovací dávku 60 mg trimetazidinu p.o., druhá nikoliv. Po podání trimeta-

zidinu pozorovali autoři statisticky významně nižší hodnoty TnI 6, 12, 18 i 24 hodin po PCI ($p < 0,001$) (graf 2).

Lze tedy shrnout, že podání trimetazidinu před plánovanou PCI snižuje rozsah periprocedurální ischemie i myokardiální nekrózy.

Podávání trimetazidinu po PCI

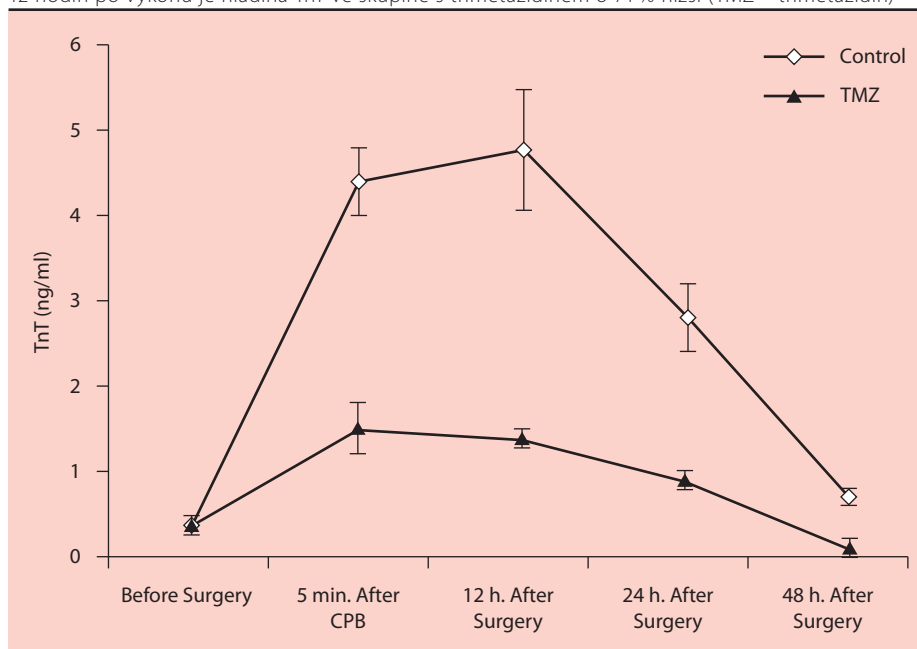
Účinnost trimetazidinu u nemocných s rekurentní anginou pectoris po revaskularizaci byla hodnocena ve studii TRIMPOL II (10). 94 nemocným byl k léčbě metoprololem v dávce 100 mg denně randomizovaně přidán trimetazidin v dávce 3×20 mg nebo placebo. Po přidání trimetazidinu autoři pozorovali signifikantní snížení počtu anginózních záchvatů za týden a snížení spotřeby nitroglycerinu ($p < 0,01$). Statisticky významně se také prodloužila doba tolerované zátěže a celková zátěž ($p < 0,05$).

Trimetazidin před a během chirurgické revaskularizace myokardu

Tünerir (11) podával randomizovaně 30 pacientům 3 týdny před plánovaným CABG p.o. trimetazidin 3×20 mg denně nebo placebo. Měřil pak hladinu troponinu T (TnT) a CK-MB před výkonem, 5 minut po výkonu, 12, 24 a 48 hodin po výkonu. Zjistil, že jak hladiny TnT, tak hladiny CK-MB byly 5 minut a 12 a 24 hodin po výkonu statisticky významně nižší ve skupině s trimetazidem ($p < 0,001$) (grafy 3, 4). Hemodynamické parametry (krevní tlak, srdeční index) se mezi skupinami nelišily.

Stejně dávky trimetazidinu po stejnou dobu před operací podávali i autoři z Francie (12). Odebírali hladinu malondialdehydu (MDA – vedlejší produkt peroxidace lipidů) z koronárního sinu a zjistili, že 20 minut po perfuzi dochází k menšímu vzestupu hladiny MDA ve skupině s trimetazidem v porovnání se skupinou kontrolní (z 1,6 na 1,79 vs. z 1,17 na 2,84 $\mu\text{mol/l}$, $p = 0,014$).

Graf 3. Hladiny TnT (ng/ml) v obou skupinách před výkonem, 5 minut, 12, 24 a 48 hodin po výkonu (11). Rozdíly mezi skupinami 5 minut, 12 a 24 hodin po výkonu jsou statisticky významné ($p < 0,001$). 12 hodin po výkonu je hladina TnT ve skupině s trimetazidem o 71 % nižší (TMZ – trimetazidin)



V trimetazidinové skupině také došlo po operaci k menšímu poklesu indexu tepové práce levé komory (SWI – stroke work index, $p = 0,01$).

Na otázku, zda lze podáním trimetazidinu zmírnit ischemicko-reperfuční poškození, se pokusil odpovědět Iskesen (13). 24 nemocným podával randomizovaně trimetazidin 3×20 mg denně p.o. po dobu 14 dnů před výkonem. Zjistil, že hladiny glutathion-peroxidázy a superoxid-dismutázy (endogenní antioxidanty) byly po 1 minutě a po 15 minutách po uvolnění klampáže aorty statisticky významně vyšší po podání trimetazidinu než v kontrolní skupině ($p < 0,05$). Hladiny MDA byly v uvedeném časovém úseku statisticky významně nižší po podání trimetazidinu ($p < 0,05$).

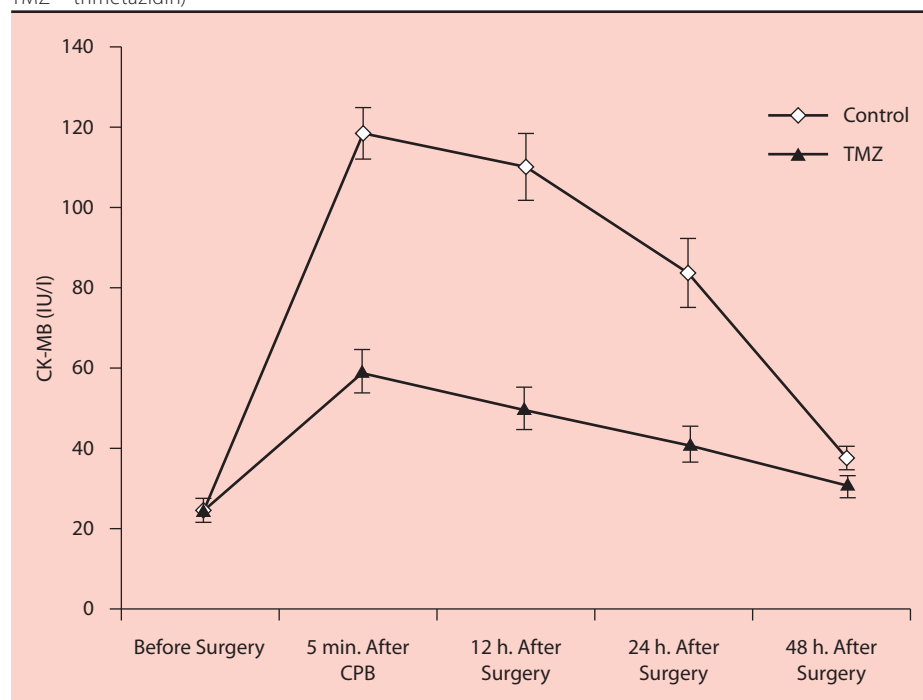
Lze shrnout, že „předléčení“ trimetazidem před plánovanou chirurgickou revaskularizací vede ke zmenšení myokardiální nekrózy během výkonu. Trimetazidin má projektivní vliv na ischemicko-reperfuční poškození po operaci

a zmenšuje rozsah pooperační dysfunkce levé komory srdeční. Jeho podání nemá vliv na pooperační hemodynamické parametry.

Závěr

Trimetazidin je účinný při podání před, během i po revaskularizačních výkonech. Zmírňuje rozsah ischemie, myokardiální nekrózy i ischemicko-reperfučního poškození. Jedná se o hemodynamicky neutrální lék. Jeho účinky lze využít především u rizikových nemocných, diabetiků nebo pacientů s dysfunkcí levé komory srdeční. Doposud publikované studie s tímto lékem jsou rozsahem malé s krátkou dobou sledování; žádná z nich nebyla koncipována jako studie mortalitní. To je zřejmě příčinou, proč zatím nebyl prokázán jeho vliv na výskyt klinických příhod po CABG nebo po PCI. Osobně se domnívám, že nastal čas tento preparát užívat častěji v předléčení především rizikových

Graf 4. Hladiny CK-MB (IU/l) v obou skupinách před výkonem, 5 minut, 12, 24 a 48 hodin po výkonu (11). Rozdíly mezi skupinami 5 minut, 12 a 24 hodin po výkonu jsou statisticky významné ($p < 0,001$; TMZ – trimetazidin)



nemocných před revaskularizačním výkonem. Jeho užití během revaskularizačních výkonů brání t.č. nedostupnost injekční formy léku.

Literatura

1. Simoons ML, van den Brand M, Lincoff M, et al. Minimal myocardial damage during coronary intervention is associated with impaired outcome. *Eur Heart J* 1999; 20: 11–12–9.
2. Lemos PA, Hoze A, Serruys PW. Recurrent angina after revascularization: an emerging problem for the clinician. *Coron Artery Dis* 2004; 15(suppl 1): S11–S15.

3. Boucher FR, Hearse DJ, Opie LH. Effects of trimetazidine on ischemic contracture in isolated perfused rat hearts. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24: 45–49.
4. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ Res* 2000; 86: 580–588.
5. Kober G, Pennaforte S, Buck T, Sievert H, Vallbracht C. Myocardial cytoprotection during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Eur Heart J* 1993; 14(suppl G): 6–11.
6. Steg PG, Grollier G, Gallay P, et al. A randomized double-blind trial of intravenous trimetazidine as adjunctive therapy to primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2001; 77: 263–273.

py to primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2001; 77: 263–273.

7. Poloński L, Dec I, Wojnar R, Wilczek K. Trimetazidine limits the effects of myocardial ischaemia during percutaneous coronary angioplasty. *Curr Med Res Opin* 2002; 18: 389–96.
8. Labrou A, Yiannoglou G, Zioutas D, et al. The role of trimetazidine at PTCA procedure: does trimetazidine minimize myocardial damage during PTCA? *Eur Heart J* 2005; 26: Abstr Suppl 40.
9. Bonello L, Sbragia P, Amabile N, et al. Protective effect of an acute oral loading dose of trimetazidine on myocardial injury following percutaneous coronary intervention. *Heart* 2007; 93: 703–707.
10. Ruzyllo W, Szwed H, Sadowski Z, et al. Efficacy of trimetazidine in patients with recurrent angina: a subgroup analysis of the TRIMPOL II study. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1447–1454.
11. Tünerir B, Colak O, Alatas O, Besogul Y, Kural T, Aslan R. Measurement of troponin T to detect cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 2173–2176.
12. Fabiani JN, Ponzio O, Emerit I, et al. Cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery graft surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1992; 33: 486–491.
13. Iskesen I, Sarıbulbul O, Cerrahoglu M, et al. Trimetazidine reduces oxidative stress in cardiac surgery. *Circ J* 2006; 70: 1169–1173.

Článek přijat redakcí: 23. 3. 2010

Článek přijat k publikaci: 11. 4. 2010

MUDr. Miroslav Brtko, Ph.D.

Kardiocentrum, Kardiochirurgická klinika
LF UK a FN v Hradci Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
brtkom@seznam.cz