

Rozdział 13

Inne leki w kardiologii

TRYMETAZYDYNA

Joanna Syska-Sumińska

Zjawiska towarzyszące niedokrwieniu mięśnia sercowego, poznane i opisane w ciągu ostatnich lat, obejmujące ogłuszenie mięśnia sercowego, uszkodzenie niedokrwienne i reperfuzyjne, „hartowanie” przez niedokrwienie czy zamrożenie mięśnia, doprowadziły do powstania pojęcia cytoprotekcji. Cytoprotekcja to zdolność do ochrony komórek przed szkodliwym, uszkadzającym działaniem różnych czynników, między innymi niedokrwienia. W procesie cytoprotekcji uczestniczą różnorodne mechanizmy endogenne oraz niektóre leki. Ochronny wpływ na komórkę może odbywać się poprzez hamowanie stresu oksydacyjnego i apoptozy, ale także przez przestawienie jej metabolizmu na tory przemian zużywających mniej energii w warunkach jej niedoboru.

▼ Mechanizm niedokrwienia i reperfuzji mięśnia sercowego

Zrozumienie istoty działania leków cytoprotekcyjnych wymaga przypomnienia procesów zachodzących w niedokrwionych komórkach mięśnia sercowego. Mięsień sercowy w warunkach fizjologicznych wykonuje nieprzerwaną pracę mechaniczną, wykorzystując związki wysokoenergetyczne (adenozynotrójfosforan – ATP), których dobowa produkcja sięga blisko 5 kg. Podstawowym źródłem energii w mięśniu sercowym jest proces spalania kwasów tłuszczowych, pokrywa on 60-80% zapotrzebowania energetycznego kardiomiocytów. Pozostałe 15% mięsień uzyskuje z utleniania glukozy, 15% ze spalania kwasu mlekowego, a poniżej 10% powstaje w procesie glikolizy. Ponieważ stężenie takich substratów, jak kwasy tłuszczowe (WKT) czy glukoza, w krwi jest wysokie, syntezę ATP ogranicza tylko zaopatrzenie w tlen. Ekstrakcja tlenu z krwi przepływającej przez naczynia wieńcowe jest bliska wartości maksymalnej, dlatego jej zwiększenie stanowi niewystarczające źródło dodatkowego tlenu. Niekorzystną cechą kwasów tłuszczowych jako materiału energetycznego jest większa w porównaniu z glukozą ilość tlenu wymagana do produkcji ATP. O ile nie ma to znaczenia w sytuacji pełnej dostępności tlenu, zmienia się radykalnie w momencie niedokrwienia.

Niedokrwienie mięśnia sercowego – wynikające najczęściej z obecności zmian miażdżycowych w naczyniach – jest konsekwencją zachwiania równowagi między zapotrzebowaniem na tlen i jego podażą, prowadząc do zaburzeń metabolicznych i upośledzenia funkcji serca jako pompy. Podczas niedokrwienia dominującym źródłem produkcji ATP staje się proces glikolizy, ogranicza się oksydacja kwasów tłuszczowych i glukozy.

Utrzymujące się niedokrwienie doprowadza do kumulacji mleczanów, nasilenia glikolizy, następnie beztlenowej hydrolizy i kwasicy wewnątrzkomórkowej.

Przywrócenie perfuzji wieńcowej aktywuje procesy utleniania kwasów tłuszczowych, których wysokie stężenie hamuje oksydację glukozy i kwasu mlekowego, sukcesywnie zwiększając kwasicę wewnątrzkomórkową. W kardiomiocytach gromadzą się jony wapnia, zostają uruchomione wapniozależne procesy uszkodzające, do apoptozy komórek włącznie. Celem terapii cytoprotekcyjnej ma być odwrócenie tej niekorzystnej sekwencji zdarzeń zachodzącej w niedokrwionych komórkach mięśnia sercowego.

▼ Mechanizm działania trymetazydyny

Trymetazydyna jest pochodną piperazyny, która hamuje beta-oksydację kwasów tłuszczowych. Odbywa się to poprzez selektywne blokowanie aktywności tiolazy – enzymu biorącego udział w ostatnim etapie utleniania wolnych kwasów tłuszczowych (WKT). Dzięki temu dochodzi do wtórnego nasilenia spalania glukozy, który to proces wykorzystuje mniej tlenu do syntezy związków wysokoenergetycznych. Ponadto trymetazydyna powoduje wzrost aktywności dehydrogenazy pirogronianowej, umożliwiając odtworzenie procesu sprzężenia glikolizy z utlenianiem glukozy. Mechanizm ten istotnie obniża produkcję jonów wodorowych, zmniejsza kwasicę wewnątrzkomórkową oraz kumulację jonów wapnia. Efektem działania trymetazydyny w komórkach mięśnia sercowego jest zmniejszenie niedoborów związków wysokoenergetycznych, co zapobiega upośledzeniu funkcji serca generowanemu przez niedokrwienie.

Ostatnie lata pozwoliły zidentyfikować dodatkowe korzystne efekty działania trymetazydyny. Ogranicza ona kumulację jonów sodu (Na) i wapnia (Ca) w komórce, zwiększa oporność mechaniczną sarkolemy w okresie reperfuzji, a także przywraca zaburzoną przez niedokrwienie funkcję mitochondriów. Najnowsze doniesienia podkreślają wpływ trymetazydyny na metabolizm i uwalnianie endoteliny 1. Endotelina jest peptydem syntetyzowanym w śródbłonku naczyniowym, biorącym udział w procesie remodelingu naczyń i mięśnia sercowego, pogłębiając zaburzenia hemodynamiczne w niewydolnym mięśniu.

Niedawno opublikowane badania Blandi i wsp. wykazały wpływ trymetazydyny na wzrost poziomu adenozyiny we krwi osób leczonych. Adenozyina jest nukleotydem o udowodnionym działaniu cytoprotekcyjnym, pośredniczy w procesie „hartowania przez niedokrwienie”. Istnieją również obserwacje dotyczące hamującego wpływu trymetazydyny na proces apoptozy kardiomiocytów. Podsumowując przedstawione powyżej zagadnienia, do najważniejszych mechanizmów cytoprotekcyjnego działania trymetazydyny należy zaliczyć:

- ▶ hamowanie spalania wolnych kwasów tłuszczowych (WKT),
- ▶ nasilenie spalania glukozy,
- ▶ zmniejszenie wewnątrzkomórkowej kumulacji jonów wapnia i sodu,
- ▶ zmniejszenie wewnątrzkomórkowej kwasicy,
- ▶ wzrost syntezy adenozyiny – silnego związku cytoprotekcyjnego,
- ▶ hamowanie procesu apoptozy kardiomiocytów,
- ▶ zmniejszenie wytwarzania wolnych rodników tlenowych.

▼ Badania kliniczne z zastosowaniem trymetazydyny

Trymetazydyna jest niewątpliwie najlepiej poznanym i najszerzej stosowanym lekiem cytoprotekcyjnym. Swoją pozycję zawdzięcza unikatowym działaniom potwierdzonym w badaniach klinicznych w różnorodnych grupach pacjentów. Wprawdzie próby kliniczne nie objęły zbyt licznych populacji chorych i oceniano w nich tzw. miękkie punkty końcowe, to jednak wnioski płynące z tych obserwacji potwierdziły korzyści ze stosowania leczenia w różnych grupach pacjentów, czego dowodem jest umieszczenie trymetazydyny w standardach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w celu zmniejszenia dolegliwości dławicowych.

Pierwsze badania kliniczne z zastosowaniem trymetazydyny dotyczyły pacjentów z dusznicą bolesną, w późniejszych latach dostrzeżono korzyści w populacji chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi, niewydolnością serca, cukrzycowym uszkodzeniem mięśnia sercowego, a ostatnio podkreślany jest wpływ trymetazydyny na parametry elektrofizjologiczne (czas trwania i dyspersja załamka P w elektrokardiogramie). Spostrzeżenia te wymagają dalszych badań w celu oceny implikacji klinicznych stosowania trymetazydyny w prewencji napadów migotania przedsionków.

► Stabilna dusznica bolesna

Trymetazydyna działa kardioprotekcyjnie, zmniejszając ilość bólów dławicowych, wydłużając czas do wystąpienia niedokrwienia, nie wpływając jednocześnie na parametry hemodynamiczne. Pierwsze badania potwierdzające korzystny wpływ trymetazydyny u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca pochodzą z lat 90. XX w. W 1986 roku opublikowano wyniki badania Passerona i wsp., w którym stwierdzono wydłużenie czasu trwania wysiłku w grupie 54 chorych leczonych trymetazydyną o 62% w porównaniu z grupą *placebo* ($p < 0,001$), obserwowano także zmniejszenie ilości bólów dławicowych i liczby zażywanych tabletek nitrogliceryny.

W badaniu TEMS (*Trimetazidine European Multicenter Study*), prowadzonemu przez Detry'ego i wsp. w grupie 149 chorych ze stabilną dusznicą bolesną, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie czasu trwania testu wysiłkowego oraz redukcji bólów dławicowych w porównaniu z grupą leczoną propranololem. Pozwoliło to na sformułowanie wniosku, że **skuteczność przeciwdławicowa trymetazydyny jest porównywalna ze skutecznością uznanej terapii lekiem beta-adrenolitycznym** (propranolol). Ocena holterowska w opisywanej grupie chorych umożliwiła zaobserwowanie zjawiska redukcji porannych epizodów niedokrwienia wśród pacjentów otrzymujących trymetazydynę.

Levy oraz Manchanda w latach 1992-1995 potwierdzili przewagę skojarzonej terapii trymetazydyną oraz lekiem z grupy antagonistów wapnia w stosunku do monoterapii diltiazemem oraz w zestawieniu z leczeniem skojarzonym dwoma preparatami hemodynamicznymi. Przewagę uzyskano w zakresie zmniejszenia liczby napadów dławicowych, wydłużenia czasu wysiłku oraz zwiększenia obciążenia w teście wysiłkowym do momentu pojawienia się zmian niedokrwiennych w EKG.

Polska grupa badawcza, Szwed i wsp., w tym samym czasie przeprowadziła wielośrodkowe badanie o akronimie TRIMPOL I (*TRIMetazidine in POLand*), w którym