

# Metabolická liečba trimetazidínom

prof. MUDr. Vasiľ Hricák, CSc., MFSC

Oddelenie akútnej kardiológie NÚSCH, Bratislava

Popri hemodynamickej liečbe je metabolická liečba novým smerovaním v zlepšení konzervatívneho manažmentu najmä chorých s ischemiou myokardu. Cieľom metabolickej liečby ischemie je zlepšenie tvorby energie. Typickým predstaviteľom metabolickej liečby je trimetazidín (TMZ), ktorý selektívne inhibuje aktivitu kľúčového enzýmu betaoxidácie mastných kyselín 3-ketoacylkoenzým A tiolázu (3-KAT). Inhibícia 3-KAT vedie k zmene preferencie energetického substrátu s parciálnou inhibíciou betaoxidácie mastných kyselín a s nárastom oxidácie glukózy. Tento presun sa viaže s nižšou spotrebou kyslíka. V práci sa stručne a z praktického liečebného pohľadu rozoberá liečba TMZ pri stabilnej angíne pectoris, revaskularizačnej liečbe myokardu, srdcovom zlyhávaní, u chorých s diabetes mellitus, u vekovo starých pacientov s akcentáciou na niektoré nové publikované výsledky v rámci preventívneho účinku TMZ MR na kontrastnou látkou indukovanú nefropatiu a prvé mortalitné liečebné výsledky u chorých s ischemickou dilatálnou kardiomyopatiou so zníženou funkciou ľavej srdcovej komory. TMZ MR (Preductal MR) so svojim antiischemickým, antianginóznym, kardioprotektívnym účinkom, určite patrí do liečebného armamentária nielen špecialistov, ale aj praktických lekárov.

**Kľúčové slová:** metabolická liečba, trimetazidín.

## Metabolic treatment with trimetazidine

Besides hemodynamic treatment is metabolic treatment a new trend in improving of conservative management especially in patients with myocardial ischemia. Metabolic therapy is aimed at improving of energy production. Typical agent in metabolic therapy is trimetazidine (TMZ), a selective inhibitor of activity of the key enzyme in beta-oxidation of fatty acids – 3-ketoacylcoenzyme A thiolase (3-KAT). The inhibition of 3-KAT induces change in preference of the energetic substrate with partial inhibition of fatty acids beta-oxidation and increase of glucose oxidation. The shift is connected to the lower consumption of oxygen. The paper deals briefly and from the practical therapeutic view with TMZ treatment of stable angina pectoris, myocardial revascularization, heart failure, in patients with diabetes mellitus, in elderly patients with the emphasis laid on some recently published outcomes in regard to TMZ preventive effect on nephropathy induced by contrast media and to the first mortality therapeutic effects in patient with ischaemic dilatation cardio myopathy with lowered function of the left heart ventricular. TMZ MR (Preductal MR) definitely belongs with its anti-ischaemic, anti-anginous, cardio-protective effects to the therapeutic armamentarium used not only by specialists, but also by general practitioners.

**Key word:** metabolic treatment, trimetazidine.

Via pract., 2009, roč. 6 (1): 22–25

## Úvod

Pokračujúca rýchla dynamika vývoja a rozvoja farmakoterapie v kardiológii je nepopierateľnou skutočnosťou. Popri základnej komplexnej antianginózne, antiischemickej hemodynamickej liečbe je **metabolická liečba** novým, atraktívnym patofyziologicky opodstatneným smerovaním v **zlepšení konzervatívneho manažmentu** najmä **chorých s ischemiou myokardu**.

Nerovnováha medzi tvorbou a spotrebou kyslíka navodzuje funkčné, metabolické, morfológické zmeny v myokarde a v klinike sa prejavuje poruchou kontrakcie (kontraktility), elektrofyziológickými zmenami a poruchami srdcového rytmu a samozrejme syndrómom angíny pectoris. **Kríza (syndróm) angíny pectoris** je krízou energie na intracelulárnej úrovni.

**Riešením krízy vnútrobunkovej energie** je:

- hemodynamická liečba (betablokátory, nitráty, blokátory kalciového kanála),
- revaskularizačná liečba a reperfúzna liečba (fibrinolyza, angioplastika),

- metabolická liečba (trimetazidín, kariporid, ranolazín...),
- kombinácia liečebných postupov.

## Účinky trimetazidínu

Typickým predstaviteľom metabolickej liečby je **trimetazidín (TMZ)**. TMZ **selektívne inhibuje** aktivitu kľúčového enzýmu betaoxidácie mastných kyselín **3-ketoacylkoenzým A tiolázu (3-KAT)** (5). Inhibícia 3-KAT vedie k zmene preferencie energetického substrátu s parciálnou inhibíciou betaoxidácie mastných kyselín (zniži sa tak spotreba kyslíka) a s nárastom oxidácie glukózy, ktorá je prepojená s glykolýzou. Myokardiálnym bunkám sa bude lepšie a ľahšie pracovať („viac muziky“), hoci bude nižšia spotreba kyslíka („za menej peňazí“).

Súhrne môžeme konštatovať, že prostredníctvom optimalizácie požiadaviek na dodávku kyslíka v mitochondriách a blokovaním poklesu ATP **TMZ** (1, 2, 3):

- znižuje vnútrobunkovú acidózu,
- bráni poruchám elektrolytovej rovnováhy,

- pôsobí proti preťaženiu bunky kalcium,
- znižuje tvorbu voľných kyslíkových radikálov,
- znižuje nekrotickú plochu v myokarde,
- inhibuje infiltráciu neutrofilov,
- zrýchľuje návrat k homeostáze bunky po odznení ischemie.

Optimalizácia farmakokinetiky nového **TMZ** dovoľuje tento antiischemický liek **podávať v praxi v dvoch dávkach/deň** (TMZ MR preparát Preductal MR 2 x 35 mg na deň) s dobrou kardioprotekciou počas 24 hodín (4, 5).

## Ischemická choroba srdca – stabilná angína pectoris

Základom **liečby stabilnej angíny pectoris** je antianginózna, antiischemická, kardioprotektívna hemodynamická (ovplyvnenie krvného tlaku, pulzu a periférnej rezistencie) liečba. Liekom prvej voľby je blokátor betaadrenergických receptorov – betablokátor (BB) a v prípade jeho absolútnej kontraindikácie je indikovaný blokátor kalciových kanálov (BK). Táto hemodynamická

liečba však nie vždy odstraňuje obtiaže všetkých chorých a navyše nie všetci chorí (najmä vekovo starší) túto liečbu, vzhľadom na pokles krvného tlaku a pulzu, tolerujú.

**Liečebná zásada** je nasledovná: **TMZ** sa vždy pridáva až **po neúspechu hemodynamickej liečby v účinnej dávke**.

V prípade, že **pacient netoleruje BB, BK** pre pokles tlaku, pulzu a tiež **netoleruje donory NO** pre ich vedľajšie účinky, je v takýchto situáciách **jednoznačne liekom voľby TMZ**.

U chorých so stabilnou angínou pectoris a cukrovkou (vystupňovaná porucha sacharidového a lipidového metabolizmu, zvýšená tvorba mastných kyselín) je vhodné a logické zaradiť do liečby TMZ.

Vo svetle medicíny dôkazov klinické práce s TMZ jasne dokumentovali jeho antianginózne antiischemický efekt napriek vyťaženej hemodynamickej liečbe u chorých so stabilnou angínou pectoris. Účinnosť (bez ovplyvnenia hemodynamických parametrov) a dobrá tolerancia TMZ bola potvrdená v roku 2003 metaanalýzou Marzilliho a Kleina (6).

**Nová forma TMZ MR je prínosom pre klinickú prax** (účinnosť, dávkovanie, pretrvávanie účinnej plazmatickej aktivity) (7, 8).

### Trimetazidín v liečbe pacientov s diabetes mellitus

Alterácia myokardiálneho metabolizmu so všetkými jeho následkami je obzvlášť vypuklá práve u chorých s diabetes mellitus. Na základe patofyziológie diabetes mellitus a jednotlivých štúdií môžeme konštatovať, že **TMZ je liekom šitým na mieru u diabetikov s ischémiou myokardu**.

**Metabolický priamy efekt TMZ** u chorého s diabetes mellitus a s koronárnou aterosklerotickou chorobou srdca (IChS) a/alebo s diabeticou kardiomyopatiou je nepopierateľný. Štúdia Rosana a spol. (9) poukázala, že TMZ pridaný k štandardnej liečbe chorým s diabetes mellitus a s IChS s ejekčnou frakciou LK pod 40 % významne zlepšuje funkciu ľavej komory (LK) a znižuje objemy LK. **Zlepšenie metabolizmu glukózy, funkcie LK, klinickej symptomatológie a endotelálnej dysfunkcie** u chorých diabetikov s ischemickou kardiomyopatiou liečených okrem štandardnej liečby aj TMZ, dokumentovala i štúdia Fragassa a spol. (10).

### Trimetazidín v liečbe vekovo starých chorých

Štúdia TRIMPOL-1 (11) zhodnotila **účinnosť a bezpečnosť TMZ pre starších pacientov**

(nad 65 rokov) s IChS. TMZ signifikantne zlepšil všetky sledované parametre (čas do nástupu angíny pectoris, celkové trvanie záťaže, čas do poklesu segmentu ST o 1mm). Štúdia Kolbela a Badu TIGER (12) taktiež jasne preukázala pozitívny prínos TMZ v geriatrickej skupine chorých s námahovou stabilnou angínou pectoris, u ktorých zlyhávala štandardná antianginózna hemodynamická liečba (zlepšenie tolerancie záťaže – hodnotené ergometrickým testom, zníženie frekvencie anginózných záchvatov – u 32 % chorých syndróm angíny pectoris vymizol pridaním TMZ). Pridanie TMZ k štandardnej liečbe preukázalo obdobný efekt, ako zistila štúdia TRIKET I a II u mladších chorých (13). TMZ bol aj v tejto rizikovej geriatrickej skupine chorých veľmi dobre tolerovaný a znášaný. Z vyššie uvedeného môžeme zhrnúť, že **TMZ zlepšuje kvalitu života** v rizikovej populácii starých pacientov.

### Nové poznatky a výsledky metabolickej liečby trimetazidínom

Výsledky viacerých nedávnych prác poukazujú na atraktivnosť metabolickej liečby TMZ (Preductalom). Uvedieme na ilustráciu niekoľko **nových poznatkov** z oblasti intervenčnej kardiológie, srdcového zlyhávania, z ochrany kontrastom indukovanej nefropatie.

Na základe štúdií s **TMZ v rámci revascularizačnej perkutánnej alebo chirurgickej liečby koronárnej aterosklerotickej choroby srdca** sa dá usudzovať, že TMZ má **kardioprotektívny a antiischemický efekt** aj pri týchto invazívnych a chirurgických liečebných výkonoch. Ako príklad uvedieme štúdiu Bonella a spol. (14) so záverom, že akútne predliečenie Preductalom MR pred perkutánnou koronárnou intervenciou (PCI) signifikantne znižuje riziko periprocedurálneho infarktu myokardu. Obdobne, už skôr sa v rámci kardiochirurgickej operácie (aortokoronárneho bypassu) zistilo výrazné ( $p < 0,001$ ) zníženie pooperačných hladín tropóninu T u predliečených chorých, čo znamená podstatne menšie perioperačné myokardiálne poškodenie (15).

**Kontrastnou látkou indukovaná nefropatia** predstavuje aj v súčasnosti závažný klinický problém. V tomto kontexte sú povzbudzujúce nové výsledky štúdie Onbasiliho a spol. (16), ktorý zistili, že TMZ (Preductal) spolu s infúziou izotonického fyziologického roztoku je účinnejší v prevencii vzniku kontrastnou látkou indukovanej nefropatie oproti samotnému fyziologickému roztoku u pacientov s preexistujúcou obličkovou dysfunkciou.

**Chronické srdcové zlyhávanie** ostáva narastajúcim klinickým problémom nielen špecialistov, ale aj praktických lekárov. Nová štúdia u pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním na podklade ischemickej kardiomyopatie liečených prvýkrát TMZ MR (Preductal MR) potvrdila pozitívne liečebné závery predchádzajúcich štúdií s TMZ v tejto indikácii. Táto nová štúdia s TMZ MR zistila, že pacienti s chronickým srdcovým zlyhávaním liečení štandardne, po pridaní TMZ MR počas obdobia troch mesiacov mali významne zlepšenú systolickú funkciu ľavej srdcovej komory spolu s významným znížením koncovy-systolického objemu ľavej komory a zlepšenú toleranciu fyzickej námahy oproti chorým bez pridanej TMZ MR (17). Celkovo môžeme konštatovať, že **TMZ MR zlepšuje kvalitu života a znižuje počet hospitalizácií**. Znižuje však TMZ mortalitu (letalitu)? Odpoveď na túto otázku priniesla nedávno publikovaná analýza štúdie Villa Pini D'Abruzzo Trimetazidine Trial s Preductalom MR pridaným ku konvenčnej súčasnej liečbe rizikovým pacientom s ischemickou chorobou srdca a s ejekčnou frakciou ľavej srdcovej komory 30 %, ktorí boli sledovaní štyri roky. TMZ MR (Preductal MR) signifikantne **redukoval celkovú mortalitu** o 56 % ( $p = 0,0047$ ), počet hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie o 47 % ( $p = 0,002$ ), zlepšoval funkčnú triedu NYHA ( $p < 0,001$ ), zlepšoval ejekčnú frakciu ľavej srdcovej komory už po prvom roku liečby ( $p < 0,001$ ), zachovával hladiny C-reaktívneho proteínu ( $p < 0,001$ ), zlepšoval toleranciu fyzickej záťaže a redukoval remodeláciu ľavej srdcovej komory (18).

### Záver

Záverom si dovoľíme uviesť, že aj v rámci skúseností na Slovensku odvíjajúcich sa zo štúdie PREDICT (Program na EraDlkáciu symptómov anginy peCToris Preduktalom MR s riadeným uvoľňovaním, Hricák a spol., prednášané údaje, pripravované do tlače) a štúdie PRESTIGE (ProgRam Evaluácie klinického prínosu opTimalizácie Glukózového mEtabolizmu v srdci u pacientov so stabilnou angínou pectoris, Bada a spol.), (19), môžeme konštatovať **významný prínos TMZ MR (Preduktal MR) v manažmente pacientov najmä so stabilnou angínou pectoris**, napriek vyťaženej hemodynamickej liečbe, ako aj u chorých, ktorí netolerujú hemodynamickú antianginóznou liečbu vrátane pacientov s diabetes mellitus. Je potrebné vyzdvihnúť nielen účinnosť, ale tiež **mimoriadnu bezpečnosť** tohto **antiischemického, antianginózneho, kardioprotektívneho (cytoprotektívneho) lieku**, čo je obzvlášť prínosné v liečbe u starých pacientov.

**TMZ MR** (Preductal MR) určite patrí do liečebného armamentária nielen **špecialistov**, ale aj **všeobecných praktických lekárov**.

## Literatúra

- Kantor P, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk G. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A tiolase. *Circ Res* 2000; 86: 580–588.
- Lopaschuk G, Rebeyka I, Allard M. Metabolic modulation. A means to mend a broken heart. *Circulation* 2002; 105: 140–142.
- Essop F, Opie L. Metabolic therapy for heart failure. *Eur Heart J* 2004; 25: 1765–1768.
- Stanley W. Partial inhibition of cardiac fatty acid oxidation for treatment of chronic stable angina. *Expert Opin Invest Drugs* 2002; 11: 1–15.
- Stanley W, Marzilli M. Metabolic therapy in the treatment of ischemic heart disease: the pharmacology of trimetazidine. *Fund Clin Pharmacol* 2003; 17: 133–145.
- Marzilli M, Klein W. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a metaanalysis of randomised, double-blind, controlled trials. *Cor Artery Dis* 2003; 14: 171–179.
- Makolkina V, Osadchii K. Trimetazidine modified release in the treatment of stable angina. *Clin Drug Invest* 2004; 24: 731–738.
- Sellier P, Broustet JP. Assessment of antiischemic and anti-anginal effect at trough plasma concentration and safety of trimetazidine MR 35mg in patients with stable angina pectoris. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003; 3: 361–369.
- Rosano G, Vitale C, Sposato B, Mercurio G, Fini M. Trimetazidine improves left ventricular function in diabetic patients with coronary artery disease: a double-blind placebo-controlled study. *Cardiovasc Diabetology* 2003; 2: 1–9.
- Fragasso G, Piatti P, Monti L et al. Short and long-term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2003; 146 (5): 18–25.
- Szwed H, Sadowski Z, Pachocki R et al. The antiischemic effects and tolerability of trimetazidine in elderly patients with angina pectoris (Trimpol 1). *Clin Drug Invest* 2000; 19: 1–8.
- Kolbel F, Bada V. Trimetazidine in geriatric patients with stable angina pectoris: the TIGER study. *Int J Clin Pract* 2003; 57: 867–870.
- Hradec J, Filipova S. TRIKET I and II (Trimetazidine in combination with existing therapy). *Cor Vasa* 2001; 43: 436–442.
- 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.
- Tunerir B, Colak O, Alatas O, Besogul Y, Ural 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.
- Onbasili A, Yenicierglu Y, Agaoglu et al. Trimetazidine in the prevention of contrast-induced nephropathy after coronary procedures. *Heart* 2007; 93: 698–702.
- Sisakian H, Torqomyan A, Barkhudaryan A. The effect of trimetazidine on left ventricular systolic function and physical tolerance in patients with ischaemic cardiomyopathy. *Acta Cardiol* 2007; 62: 493–499.
- Di Napoli P, Di Giovanni P, Gaeta M, Taccardi A, Barsotti A. 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.
- Bada V. Štúdia PRESTIGE. *Lekárske Listy* 2008; 20: 36–38.

**prof. MUDr. Vasil Hricák, CSc., MFSC**  
Oddelenie akútnej kardiológie NÚSCH  
Pod Kráskou Hôrkou 1, 833 48 Bratislava  
hricak@susch.sk



# Kalium chloratum Biomedica

100 x 500 mg,  
obalené tablety

Výdaj lieku je viazaný na  
lekársky predpis a je hrađený  
z prostriedkov verejného  
zdravotného poistenia.



**Osvedčený liek opäť v lekárňach**

### Skrátené SPC Kalium chloratum Biomedica

**Názov lieku:** KALIUM CHLORATUM BIOMEDICA 100x500mg, obalené tablety

**Terapeutické indikácie:** Predchádzanie a liečba nedostatku draslíka pri zvýšených stratách draslíka močom, vrátane iatrogénne indukovaných: polyurická fáza renálnej insuficiencie, forsirovaná diuréza, podávanie kaliuretických diuretík najmä v kombinácii s digitalisovými glykosidmi, pri dlhodobej liečbe vysokými dávkami kortikosteroidov, primárny a sekundárny hyperaldosteronizmus, katabolické stavy. Predchádzanie a liečba nedostatku draslíka spôsobená stratami draslíka v tráviacom trakte: znížený prísun draslíka potravou, dávenie a hnačky, dlhodobé podávanie preháňadiel, odsávanie žalúdočného obsahu. Nedostatočný prísun draslíka potravou, prechodné hladovanie, nevhodné redukčné diéty a pod. Hypokaliémia pri presunoch kália z extracelulárnej tekutiny do intracelulárneho priestoru: hypochloremická alkalóza, neuromuskulárna dysfunkcia (svalová slabosť, parestézia, periodická familiárna hypokaliemická alebo normokaliemická obnna). Na udržanie optimálnej koncentrácie draslíka v sére u pacientov s kardiálnym ochorením (poruchy srdcového rytmu) a rizikom cievej mozgovnej príhody, pri hypertenzii. Liek môže byť podávaný dospelým aj deťom od 6 rokov.

### Dávkovanie a spôsob podávania:

Dávkovanie je individuálne podľa hladiny kália v plazme. Jedna tableta odpovedá 6,75 mmol draslíka.

Dospelí užívajú obvykle 2–3krát denne 1–2 tablety, deti od 6 do 15 rokov 1–2krát denne 1 tabletu.

Spôsob podávania: *Tablety sa užívajú počas jedla alebo po jedle, prehltajú sa celé, nerozhryzené a zapijú sa väčším množstvom vody.* Zvláštnu pozornosť je treba venovať pacientom s renálnou dysfunkciou vzhľadom k riziku hyperkaliémie. Pri dlhodobej liečbe hypokaliémie je vhodná pravidelná kontrola hladiny kália v plazme.

**Kontraindikácie:** Známa precitlivosť na niektorú zložku lieku.

Poškodenie sliznice tráviaceho traktu (erózie a ulcerácie). Hyperkaliémia a všetky stavy vrátane iatrogénne vyvolaných, ktoré ju môžu spôsobiť, predovšetkým veľký pokles renálnych funkcií (najmä akútna renálna insuficiencia v anurickej fáze, oligurická fáza chronickej renálnej insuficiencie), insuficiencia nadobličiek (neliečená Addisonova choroba), ochorenia sprevádzané nadmernou destrukciou tkanív (trauma, crush-syndrom, popáleniny, hemolýza, chemoterapia), gastrointestinálne obštrukcie a iné poruchy pasáže (znížená motilita GIT), systémová acidóza (napr. diabetická), akútna dehydratácia, súčasná liečba s diuretikami, ktoré zadržávajú v organizme draslík, ACE inhibítormi, nesteroidnými antiflogistikami, niektorými beta-blokátormi. Liek sa nepodáva deťom do 6 rokov.

**Nežiaduce účinky:** Precitlivosť na ktorúkoľvek zložku lieku.

Dráždenie sliznice tráviaceho ústrojenstva, prejavujúce sa nauzeou, vracaním, flatulenciou a bolesťami brucha. V ojedinelých prípadoch môže dôjsť až ku krvácaniu a ulcerácii, preto pri súčasnom podávaní iných ulcerogénov možnosť aditívneho ulcerogénneho účinku. Hyperkaliémia sa môže vyvinúť najmä v prípade obmedzenej renálnej funkcie a pri nadmernom prívode draslíka. Liek sa musí podávať veľmi opatrne pri súčasnej terapii liekmi, ktoré zvyšujú hladinu draslíka v plazme.

**Dátum poslednej revízie textu:** december 2005

**Pred predpísaním lieku si prečítajte SPC. Podrobné informácie o lieku sú dostupné u výrobcu.**

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** BIOMEDICA, spol. s r. o., Pekařská 8, 155 00 Praha 5, ČR.