

A szívizom metabolikus támogatása perkután koronária-intervenciót igénylő betegeknél

Forrás: Kőszegi Zs. A szívizom metabolikus támogatása perkután koronária-intervenciót igénylő betegeknél. *Cardiologia Hungarica* 2017; 47: 32–224.

A „mindenevő” szívizom a szubsztrát-környezettől függően egyaránt képes hasznosítani szénhidrátot vagy zsírsavakat, de az egységnyi oxigén-felhasználásra jutó energiatermelés nem azonos a különböző tápanyagok elégetése során. A glükózoxidáció során egy O₂-molekulára átlagosan 5,2 adenosin-trifoszfát (ATP) képződés esik, míg zsírsav-oxidációval egy O₂ csak 4,6 ATP termelődését eredményezi. Egyéb mechanizmusok bekapcsolódásán keresztül a glükózoxidáció végül 33%-kal több energiát biztosít a szívizomnak, mint a zsírsav-oxidáció. Pozitronemissziós tomográfias experimentális vizsgálatokkal igazolták, hogy a trimetazidin a szívizom anyagcseréjét a zsírsav-oxidáció felől az energetikailag hatékonyabb glükózoxidáció felé tereli, hemodinamikai hatások nélkül. Viszonylag nagy betegszámú vizsgálatok adatai állnak rendelkezésre a trimetazidin koszorúér-intervenció alatti citoprotektív hatásáról. A közvetlenül sejtszinten ható kedvező metabolikus hatás kivédheti az intervencióval járó átmeneti iszkémia okozta miokardiális károsodást, és csökkentheti a reperfüziós károsodás mértékét is. Egy újabb tanulmány szerint a trimetazidin a gyógyszerkibocsátó stent beültetését követően a (neo) endothelre gyakorolt kedvező metabolikus hatása folytán csökkentheti a kóros mértékű intima proliferáció kialakulását.

A koszorúér-keringés adaptív tartalékai a nyugalmi miokardiális perfúziót még a koronáriák súlyos szűkülete esetén is normál szinten tarthatják. Azonban krónikus iszkémiás szívbetegségben (ISZB) a koronária-rezerv nem tudja biztosítani a mindennapi igényeket, így kialakulnak a típusos anginás tünetek, amelyek mindig összefüggésbe hozhatók a szívizom-anyagcsere megváltozásával. Tehát, a koszorúér-betegség a szívizom vérellátási zavarát okozva miokardiális anyagcserezavart indukál.

Az egészséges szív legfőbb energiaforrása a zsírsavak oxidációja, amely energiaszükségletének 60–80%-át

fedezi, de a szénhidrátok elégetésével is biztosítható a szív munkája. Az adenosin-trifoszfát (ATP) a sejt energiaforgalmának valutájaként működik, lebomlása fedezi a kontrakciók energiaszükségletét. Az ATP a mitokondriumokban szintetizálódik, az ehhez szükséges energia a glükóz, a laktát és a zsírsavak oxidációjából származik. A szívizom-iszkémia drámaian megváltoztatja az energiametabolizmust. Az iszkémia azt jelenti, hogy az elégtelen koronária-vérátáramlás miatt nem jut elegendő oxigén a szénhidrátok elégetéséhez és az ATP megfelelő sebességű újratermelődéséhez. A koronáriakeringés részleges károsodása (a normál 30–60%-a) esetén az oxigénfelhasználás és az ATP-termelés arányosan csökken, míg a szív glükózfelvétele nő. A normál aerob viszonyoktól eltérően, iszkémia esetén a szívizom által felvett glükóz a mitokondriumokban nem tud teljes mértékben oxidálódni, hanem tejsavvá alakul, és így a szív átkapcsol a normál „tejsavfelvevő üzemmódról” tejsavtermelésre. Mindez a szívizomsejtek homeosztázisának drámai felborulásához vezet: az ATP-szint csökken, laktát és H⁺-ion halmozódik fel, az intracelluláris pH csökken, a kontrakciók ereje mérséklődik. Az iszkémiás szövet – a nagy mennyiségű laktáttermelés ellenére – elsősorban a zsírsavak oxidációja révén (50–70%) igyekszik kellő energiát biztosítani. A szív anyagcseréjének ilyen irányú, iszkémia indukálta károsodását hivatott csökkenteni a trimetazidin, amely a zsírsavak oxidációjának csökkentése, valamint a glükóz és a laktát elégetésének növelése révén javítja az iszkémiás szívbetegség klinikai állapotát.

A trimetazidin (1-[(2,3,4-trimetoxifenil)metil]piperazin) (TMZ) kedvezően befolyásolja a szívizom-anyagcserét. *Mody és munkatársai* 1998-ban PET experimentális vizsgálatokkal igazolták, hogy a TMZ hemodinamikai hatás nélkül mind az iszkémiás mind a normál szívizom-anyagcseréjét a zsírsav-oxidáció felől az energetikailag hatékonyabb glükózoxidáció felé tereli. 2000-ben *Kantor és munkatársai* leírták a TMZ pontos hatásmechanizmusát: kimutatták, hogy a gyógyszer a 3-ketoacil-CoA-tioláz enzim hosszú láncú izoformját gátolja, amely a mitokondriális

zsírsav-oxidációban játszik döntő szerepet. A zsírsavak oxidációjának gátlásával a TMZ szignifikáns mértékben növeli a glükózoxidáció sebességét meghatározó enzimek, a piruvát-dehidrogenáznak az aktivitását, így az egységnyi oxigénfogyasztásra eső munkát. A további klinikai tanulmányok is igazolták, hogy a TMZ optimalizálja a szívizom energiafelhasználását, és ezzel a kardiovaszkuláris megbetegedések kezelésének új fejezetét nyitotta a krónikus iszkémiás szívbetegség kezelésére.

A fent említett vizsgálatokban az effort angia pectoris kezelésének hatékonyságát az anginás panaszok és a terheléses EKG-n kialakuló eltérések csökkenésével mérték fel revaszkularizáción átesett betegekben is. *W. Ruzylo és munkatársai* a TRIMetazine in POLand (TRIMPOL) II study azon alcsoportját (94 beteg) analizálták, akiknél a napi 100 mg atenolol adása mellett a tünetek továbbra is perzisztáltak bypass-műtét vagy perkután koronária-intervenció (PCI) után. A 12 hetes TMZ-kezelés szignifikánsan csökkentette az anginás epizódok heti előfordulási számát, és jelentősen emelte a terheléses EKG alatt az 1 mm-es ST-depresszió megjelenéséig eltelt időt (385 másodpercről 465-re [$p < 0,01$]).

Egy későbbi vizsgálatban Iyengar és Rosano a TMZ prognosztikai előnyét is bizonyította. A METRO (ManagEment of angina: a reTRospective cOhort) studyban 353 szívizominfarktus szenvedett betegnél átlagosan 27,2 hónap követési idő alatt a túlélési esély szignifikánsan javult a TMZ hatására (a halálozási esélyarány 0,36 volt).

Viszonylag nagy betegszámú vizsgálatok adatai állnak rendelkezésre a TMZ koszorúér-intervenció alatti citoprotektív hatásáról. A közvetlenül sejtszinten ható kedvező metabolikus hatás kivédheti az intervencióval járó átmeneti iszkémia okozta miokardiális károsodást, és csökkentheti a reperfüziós károsodás mértékét is.

A LIST-vizsgálatban (Limitation of Infarct Size by Trimetazine Trial) akut miokardiális infarktus primer PCI-kezelése során folyamatos ST-szakasz monitorozással elemezték az intervenció előtt elkezdett 48 órás intravénás TMZ-infúzió hatását. Azt találták, hogy a placebo infúzióhoz képest az ST-eleváció nagyobb mértékben és gyorsabban csökkent a TMZ csoportban.

Bonello és munkatársai azt figyelték meg, hogy a PCI előtti per os TMZ előkezelés a posztprocedurális troponinszintet szignifikánsan csökkentette. Eredményeikből arra következtettek, hogy a TMZ csökkenti az iszkémiás-reperfüziós károsodást. Az experimentális vizsgálatok adatainak extrapolálásával a szerzők a kardioprotektív hatás hátterében a TMZ mitokondriális hatását is feltételezték, miszerint a TMZ gátolhatja a mitokondriumok sejtpusztuláshoz vezető kóros permeabilitás-fokozódását.

2014-ben az International Journal of Cardiology-ban jelent meg *Chen és munkatársai* cikke a gyógyszerkibocsátó stent (drug eluting stent, DES) beültetést követő TMZ-kezelés hatásáról. 768 beteget vontak be, közülük 384-et randomizáltak a TMZ-kezelésbe, míg a kontrollcsoportba kerülő 384 beteg TMZ-t nem tartalmazó standard kezelést kapott. A DES-beültetést követően 9-13 hónappal minden betegnél elvégezték a szívkatóteres utánkövetést is, és azt találták, hogy a stentelt szegmentumban 50%-os átmérőcsökkenést meghaladó restenosis szignifikánsan kevesebb esetben mutatkozott a TMZ-csoportban, mint a kontrollesetekben (4,2% vs. 11,1%, $p=0,001$). Elsősorban ennek köszönhetően a major adverz kardiovaszkuláris események száma is jelentősen csökkent a TMZ-t szedő betegeknél (6,1% vs. 10,8%, $p=0,032$). A többváltozós regressziós logisztikus analízis azt mutatta, hogy a TMZ hatékonyan csökkentette az in-stent restenosis arányát (esélyhányados 0,376; $p=0,003$). Az eredmények magyarázataként a szerzők felvetik, hogy a TMZ a DES beültetését követően a (neo) endothelre gyakorolt kedvező metabolikus hatása folytán csökkentheti a kóros mértékű intimaproliferáció kialakulását. Feltételezésüket azokra a korábbi közleményekre alapozzák, amelyekben egyrészt kimutatták, hogy a TMZ hatékonyan serkentette a carotis ballontágítást követő érfalsérülés reendothelizációját, másrészt humán vizsgálatban a radialis katéterezést követően demonstrálták az endothelfunkciót javító hatását. Ha ezek az előzetes eredmények további nagy esetszámú randomizált vizsgálatban is megerősítést nyernek, úgy várhatóan, az ISZB terápiás arsenáljában a stentimplantáció utáni esetekben még nagyobb szerepet kaphat a TMZ.