



A szívizom metabolikus támogatása perkután koronária-intervenciót igénylő betegeknél

Kőszegi Zsolt

Debreceni Egyetem, Kardiológiai Intézet, Debrecen, Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Kórházak és Egyetemi Oktatókórház, Jósa András Oktatókórház, Invazív Kardiológiai Laboratórium, Nyíregyháza

Levelezési cím: Dr. Kőszegi Zsolt, 4032 Debrecen, Móricz Zs. krt. 22. E-mail: koszegi@dote.hu

A „mindenevő” szívizom a szubsztrát-környezettől függően egyaránt képes hasznosítani szénhidrátot vagy zsírsavakat, de az egységnyi oxigénfelhasználásra jutó energiatermelés nem azonos a különböző tápanyagok elégetése során. A glükózoxidáció során egy O_2 -molekulára átlagosan 5,2 adenzin-trifoszfát képződés esik, míg zsírsavoxidációval egy O_2 csak 4,6 adenzin-trifoszfát termelődését eredményezi. Egyéb mechanizmusok bekapcsolódásán keresztül a glükózoxidáció végül 33%-kal több energiát biztosít a szívizomnak, mint a zsírsavoxidáció.

Pozitronemissziós tomográfias experimentális vizsgálatokkal igazolták, hogy a trimetazidin hemodinamikai hatás nélkül a szívizom anyagcseréjét a zsírsavoxidáció felől az energetikailag hatékonyabb glükózoxidáció felé tereli. Klinikai tanulmányokban a trimetazidin a kardiovaszkuláris megbetegedések kezelésének új fejezetét nyitotta a krónikus iszkémiás szívbetegség kezelésére. 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 intimaproliferáció kialakulását. Ha ezek az előzetes eredmények további nagy esetszámú randomizált vizsgálatban is megerősítést nyernek, úgy várhatóan, az ISZB terápiás arzenáljában a stentimplantáció utáni esetekben még nagyobb szerepet kaphat a TMZ.

Kulcsszavak: szívizom-metabolizmus, perkután koronária-intervenció, trimetazidin

Myocardial metabolic support in patients with coronary disease treated by percutaneous interventions

The “omnivorous” myocardium can utilize free fatty acids and glucose simultaneously in variable ratios according to substrate availability. During glucose oxidation one molecule O_2 consumption produces 5.2 ATPs while fatty acid oxidation generate only 4.6 ATP/ O_2 . Involving other mechanisms also, the cardiac efficiency can increase by 33% during glucose oxidation compared to the fatty acid consumption.

Experimental positron emission tomography studies showed that trimetazidine (TMZ) shifts the myocardial metabolism from the fatty acid oxidation to glucose oxidation being more efficient source of energy. In clinical investigations the TMZ proved to be a prominent agent in the metabolic treatment of coronary heart disease. The results of relatively large scale studies demonstrated the cytoprotective effect of TMZ in patients treated by percutaneous coronary interventions (PCI). The direct beneficial metabolic effect on cellular level can prevent the myocardium from the potential ischemic and reperfusion injury during the PCI.

According to a recent study the TMZ reduces the pathological intimal hyperplasia after drug eluting stent implantation through its beneficial metabolic effect on the vascular cells. If these preliminary results will confirmed in large scale randomized trials then the TMZ can play even more role among the therapeutic actors of the coronary heart disease.

Keywords: myocardial metabolism, percutaneous coronary intervention, trimetazidine

Bevezetés

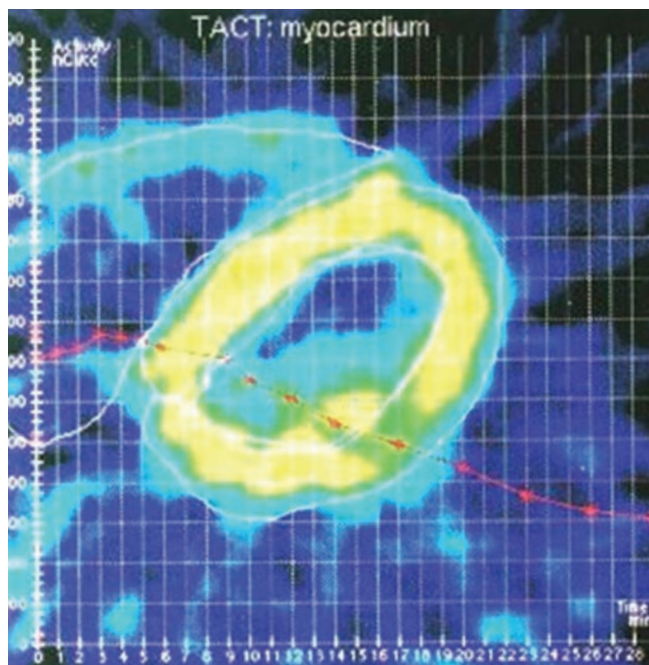
A koszorúér-keringés adaptív tartalékai a nyugalmi miokardiális perfúziót még a koronáriák súlyos szűkülete esetén is normál szinten tarthatják. Azonban krónikus iszkémiás szívbetegségben (ISZB) a koronária-rezerv nem tudja biztosítani a mindennapi igényeket, így kialakulnak a típusos anginás tünetek, amelyek mindig összefüggésbe hozhatók a szívizom-anyagcsere megváltozásával (1–3). Tehát, a koszorúér-betegség a szívizom vérellátási zavarát okozva miokardiális anyagcserézavart indukál.

A szívizom normál és iszkémiás anyagcséréje

Az egészséges szív legfőbb energiaforrása a zsírsavak oxidációja, amely energiaszükségletének 60–80%-át fedezi, de a szénhidrátok elégetésével is biztosítható a szív munkája. Az adozin-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 újratermeléséhez. A koronariakeringés 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 anyagcséréjének 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 szívbeteg klinikai állapotát (4).

Pozitron emissziós tomográfia a szívizom-anyagcsere vizsgálatára

A pozitron emissziós tomográfia (PET) noninvazív módon nyújt kiváló lehetőséget a humán patofiziológiai folyamatok tanulmányozására. Dinamikus ^{11}C -acetát-PET-vizsgálattal egyszerre becsülhető fel a szívizom

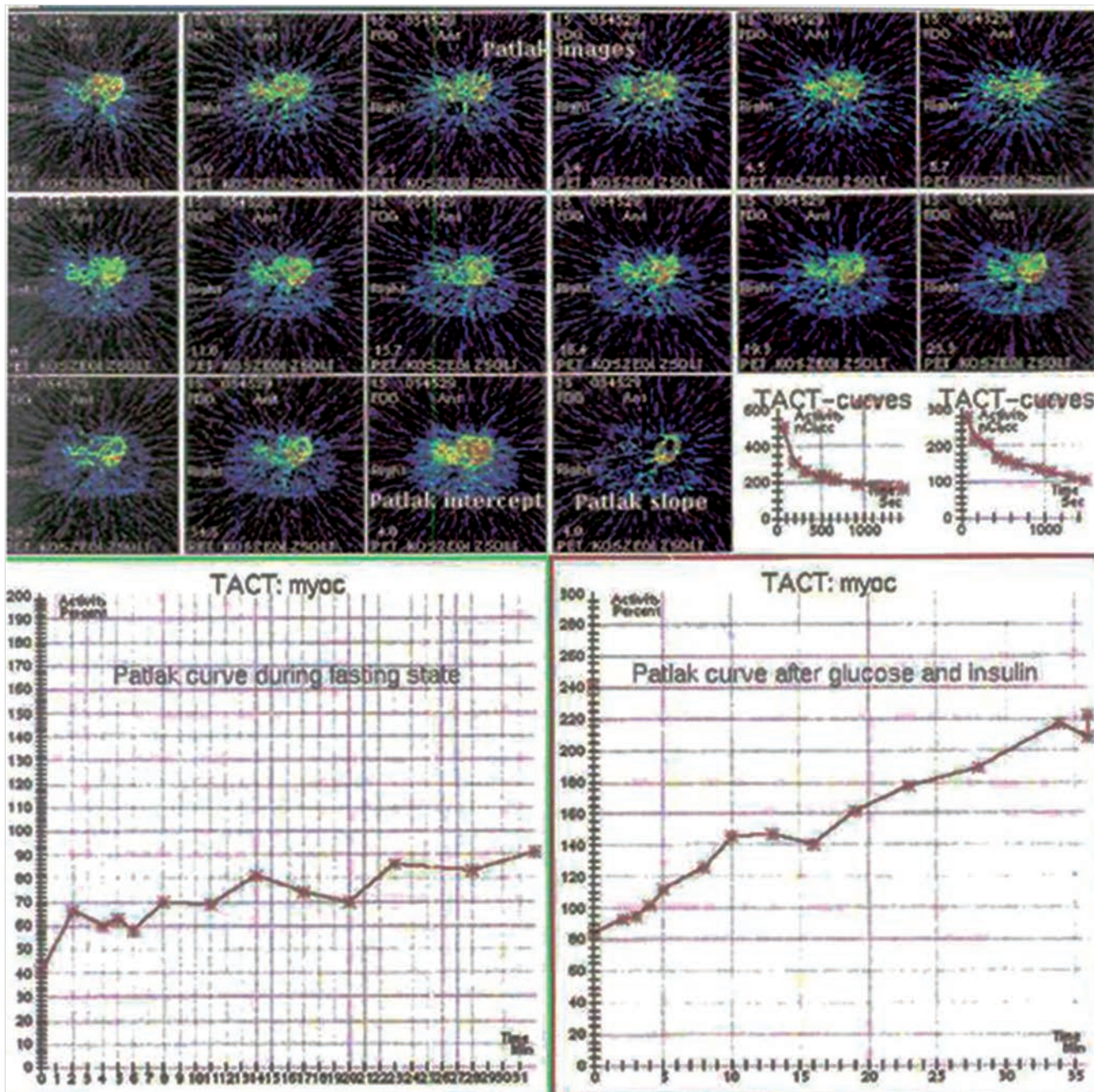


1. ábra. Dinamikus szívizom oxidatív anyagcsere-vizsgálat ^{11}C -acetáttal. A bal kamrai myocardium felett vizsgált aktivitás kimosódási görbéjének (piros vonal) első szakasza az O_2 -felhasználást jellemzi. Monoexponenciális illesztéssel határozható meg a kimosási görbe időállandója (K-mono), amely a regionális O_2 -fogyasztással arányos

regionális perfúziója és oxidatív metabolizmusa. A szívizom teljes oxidatív anyagcséréjét ^{11}C -acetáttal azért lehet mérni, mert az acetát az oxidáció végső közös útján a Szent-Györgyi–Krebs-ciklusban ég el, így a kimosódási görbe első komponense az O_2 -felhasználást jellemzi. Monoexponenciális illesztéssel határozható meg a kimosási görbe időállandója (K-mono), amely a regionális O_2 -fogyasztással arányos (1. ábra) (5).

A szív anyagcséréjének vizsgálatára a fenti – inkább kutatási területeken alkalmazott jelzőanyagokon kívül – klinikailag a szívizom életképességének a vizsgálatára arany standardként a glükóz analóg ^{18}F -fluoro-dezoxi-glükózt (^{18}FDG) PET jelzőanyagot ismerik el, amely a viabilis szívizomsejtek jelölésével jól elkülöníti a heges és a károsodott vérellátás miatt rosszul összehúzódó „alvó” (hibernált) – még megmenthető – szívizmot, ezáltal előre jelezhető a revaszkularizációs beavatkozás eredményessége (6–8).

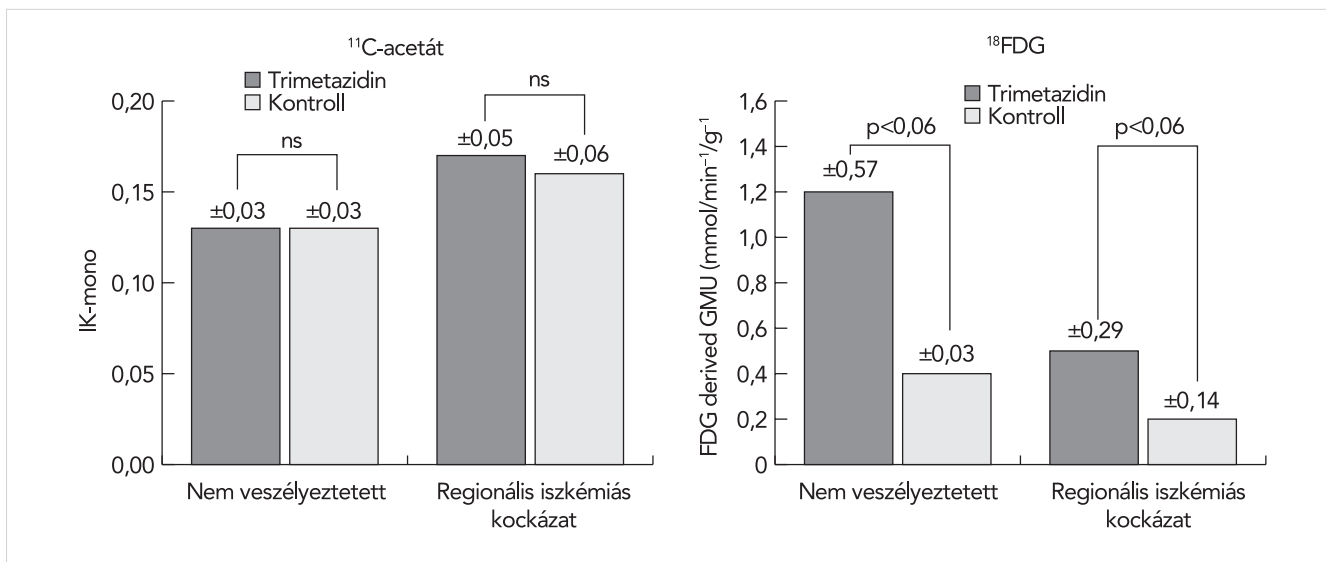
A glükózfelvételt jelző ^{18}FDG a glükózhoz hasonlóan jut a miokardiális sejtekbe, de ott foszforilálódást követően nem metabolizálódik tovább, hanem ^{18}FDG -6-foszfát formájában akkumulálódik. Dinamikus vizsgálati körülmények között a Patlak-analízis alapján kvantifikálható az eredő foszforiláció. Az aktuális vércukorszint ismeretében kiszámítható a regionális miokardiális glükózfelvétel mmol/min/szívizomszövet (g) mértékegységben (2. ábra). Láthatjuk, hogy a szívizom bizonyos szempontból „mindenevő”: a szubsztrát-környezettől függően egyaránt képes hasznosítani szénhidrátot vagy zsírsavakat, de



2. ÁBRA. Dinamikus ¹⁸FDG-vizsgálat. A felső négyzetekben a mellkas horizontális metszeteiben követhető a jelzőanyag útja a jobb kamrai vér poolból a kisvérköri keringést követően a bal kamra üregébe, majd a szívizomba. Az ún. Patlak-analízis alapján a bal kamrai „bemenő jel” és a szívizom feletti „szöveti válasz” viszonya alapján kvantifikálható a regionális miokardiális glükózfelvétel. Az alsó két diagram mutatja, hogy glükóz és inzulin intravénás adását követően a Patlak-görbe meredeksége kb. háromszorosára nő a szívizom glükózfételének fokozódásával arányosan. (A PET-felvétel 1996-ban Uppsalában történt, a vizsgálati alany jelen közlemény szerzője volt.)

az egységnyi oxigénfelhasználásra jutó energiatermelés nem azonos a különböző tápanyagok elégetése során. 6 O₂-molekula szükséges egy szőlőcukor-molekula teljes elégetéséhez, ami 31 ATP-t termel. Ugyanakkor egy palmitinsav molekula elégetése 23 O₂-molekula felhasználásával lehetséges, ami viszont csak 105 ATP-t produkál. Így a glükózoxidáció során egy O₂-molekulára átlagosan 5,2 ATP-képződés esik, míg zsírsavoxidá-

cióval egy O₂ csak 4,6 ATP termelődését eredményezi. Egyéb mechanizmusok belépésével (pl. a triacilglicerol kör fokozódása útján) a glükózoxidáció akár 33%-kal több energiát is biztosíthat a szívizomnak, mint a zsírsavoxidáció. Ez a biokémiai sajátosság adott alkalmat arra, hogy a farmakológiai kezelés célpontjába kerüljön a zsírsavoxidáció gátlása, illetve a glükózoxidáció fokozása (9, 10).



3. ÁBRA. Állatkísérletben a bal elülső leszálló koszorúérág elkötésével idéztek elő iszkémiát a bal kamra elülső falában. A szívizom teljes oxidatív anyagcserét acetáttal (bal oldali panel), a regionális glükózfelvételt FDG-vel (jobb oldali panel) vizsgálták, úgy, hogy az állatok egy része trimetazidin előkezelésben részesült. Mind az iszkémiás mind a normál szívizomban fokozott glükózfelvételt észleltek a kezelés hatására. Mivel a teljes oxidatív metabolizmust jelző acetátfelvétel nem változott szignifikánsan, ezért arra következtettek, hogy a glükózoxidáció fokozódása a zsírsavoxidáció gátlása útján jött létre.

A trimetazidin hatásmechanizmusa

A trimetazidin (1-[(2,3,4-trimetoxifenil)metil]piperazin) (TMZ) hatékonyan bizonyult a szívizom-anyagcsere kedvező befolyásolására. *Mody és munkatársai* 1998-ban PET experimentális vizsgálatokkal igazolták, hogy a TMZ hemodinamikai hatás nélkül mind az iszkémiás mind a normál szívizom-anyagcseréjét a zsírsavoxidáció felől az energetikailag hatékonyabb glükózoxidáció felé tereli (4) (3. ábra).

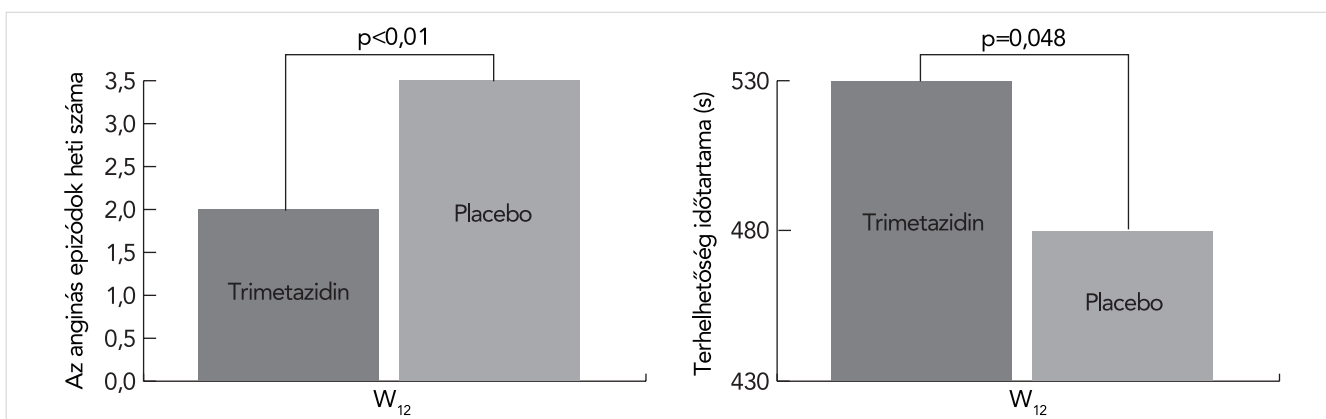
2000-ben *Kantor és munkatársai* leírták a TMZ pontos támadáspontját: kimutatták, hogy a gyógyszer a 3-ketoacil-CoA-tioláz hosszú láncú izoformját gátolja, amely enzim a mitokondriális zsírsavoxidációban játszik döntő szerepet. A zsírsavak oxidációjának gátlásával a TMZ szignifikáns mértékben növeli a glükózoxidáció sebességét meghatározó enzimnek, a piruvát-dehidrogenáz-

nak az aktivitását, így az egységnyi oxigénfogyasztásra eső munkát (9).

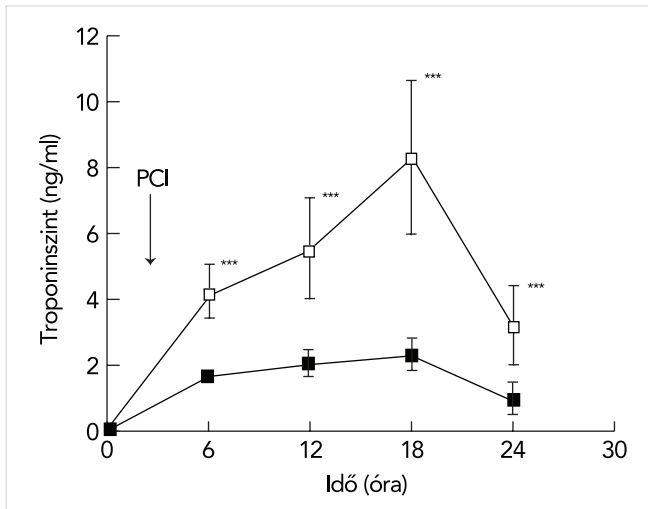
A további klinikai tanulmányok is igazolták, hogy a TMZ optimalizálja a szívizom energiafelhasználását, és ezzel a kardiovaszkuláris megbetegedések kezelésének új fejezetét nyitotta a krónikus iszkémiás szívbetegség kezelésére (11–17).

A trimetazidin klinikai alkalmazása percután koronária-intervenciót igénylő betegeknél

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.*



4. ÁBRA. A TRIMPOL II-vizsgálat revaszkularizált alcsoportjának analízise: 12 hetes trimetazidin kezelés hatása az epizódok heti előfordulására (bal oldali panel) és a terheléses EKG alatt az 1 mm-es ST-depresszió megjelenéséig eltelt időre (jobb oldali panel)



5. ÁBRA. A troponinszintek alakulása a TMZ-csoportban (fekete négyzet) és a placebo csoportban (fehér négyzet)

W. Ruzylo és munkatársai a TRIMetazidine in Poland (TRRIMPOL II) study azon alcsoportját (94 beteg) elemezték, akiknél a napi 100 mg atenolol adása mellett a tünetek továbbra is perzisztáltak bypass-műtét vagy perkután koronária-intervenció (PCI) után. 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 [$p < 0,01$]) (17) (4. ábra).

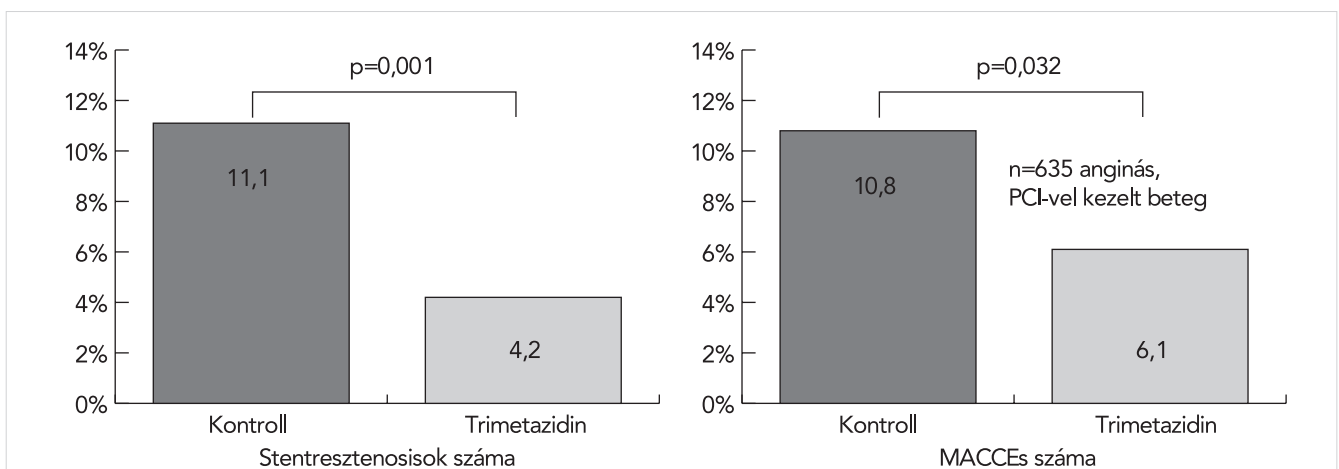
Újabban Iyengar és Rosano a TMZ prognosztikai előnyét is bizonyította. A METRO (ManagEment of angina: a reTROspective cOhort) studyban 353 szívizominfarktus szenvedett betegnél átlagosan 27,2 hónap követési idő alatt a túlélési esély szignifikánsan javult a TMZ hatására (a halálozási esélyarány 0,36 volt) (14).

Viszonylag nagy betegszámú vizsgálatok adatai állnak rendelkezésre a TMZ koszorúér-intervenció alatti citoprotektív hatásáról. A közvetlenül sejtszinten ható ked-

vező metabolikus hatás kivédheti az intervencióval járó átmeneti iszkémia okozta miokardiális károsodást, és csökkentheti a reperfúziós károsodás mértékét is (18). A LIST-vizsgálatban (Limitation of Infarct Size by Trime-tazidine 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 (19).

Bonello és munkatársai (20) azt figyelték meg, hogy a PCI előtti per os TMZ előkezelés a posztprocedurális troponinszintet szignifikánsan csökkentette (5. ábra). Eredményeikből arra következtettek, hogy a TMZ csökkenti az iszkémiás-reperfúziós károsodást. Az experimentális vizsgálatok adatainak extrapolálásával a szerzők a kardioprotektív hatás háttérében 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 (drug eluting stent: DES) stentbeültetést 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 (21). A DES-beültetést követően 9-13 hónappal minden betegnél elvégezték a szívkatéteres utánkövetést is, és azt találták, hogy a stentelt szegmentumban 50%-os átmérőcsökkenést meghaladó restenosis szignifikánsan kevesebb esetben mutatkozott a TMZ-csoportban, mint kontrollesetekben (4,2% vs. 11,1%, $p=0,001$) (6. ábra). 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 ha-



6. ÁBRA. A TMZ hatása az instent-restenosis kialakulására (bal oldali panel) és a súlyos nemkívánatos kardiális vagy cerebrovaszkuláris események előfordulására az 1 éves követési idő alatt (MACCE: Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Event) (jobb oldali panel)

tékonyan csökkentette az instent 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 (22), másrészt humán vizsgálatban a radialis katéterezést követően demonstrálták az endothelfunkciót javító hatását (23). Ha ezek az előzetes eredmények további nagy elemszámú randomizált vizsgálatban is megerősítést nyernek, úgy várhatóan, az ISZB terápiás arzenáljában a stentimplantáció utáni esetekben még nagyobb szerepet kaphat a TMZ.

Irodalom

1. Grover-McKay M, Schelbert H, Schwaiger M, et al. Identification of impaired metabolic reserve by atrial pacing in patients with significant coronary artery stenosis. *Circulation* 1986; 74: 281–292. DOI: 10.1161/01.CIR.74.2.281
2. Gropler R, Siegel B, Sampathkumaran K, et al. Dependence of recovery of contractile function on maintenance of oxidative metabolism after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 989–997.
3. Tillisch J, Brunken R, Marshall R, et al. Reversibility of cardiac wall motion abnormalities predicted by positron emission tomography. *N Engl J Med* 1986; 314: 884. DOI: 10.1056/NEJM198604033141405
4. Mody FV, Singh BN, Mohiuddin IH, et al. Trimetazidine-induced enhancement of myocardial glucose utilization in normal and ischemic myocardial tissue: an evaluation by positron emission tomography. *Am J Cardiol* 1998; 82(5A): 42K–49K. DOI: 10.1016/S0002-9149(98)00536-0
5. Hata T, Nohara R, Fujita M, et al. Noninvasive assessment of myocardial viability by positron emission tomography with ¹¹C acetate in patients with old myocardial infarction. Usefulness of low-dose dobutamine infusion. *Circulation* 1996; 94(8): 1834–41. DOI: 10.1161/01.CIR.94.8.1834
6. Kertész A, Kőszegi Zs, Fülöp T, et al. Dinamikus¹⁸FDG-PET vizsgálat a szívizom glükózfelvételének mérésére. *Cardiologia Hungarica* 1998 (Suppl 1): 26.
7. Kőszegi Zs, Szakáll Sz, Trón L, et al. Nagy kockázatú koszorúér bypass-műtét eredményességének előrejelzése pozitron emissziós tomográfiával. *Orvosi Hetilap* 1997; 138: 1691–1693.
8. Kőszegi Zs, Szűk T, Voith L, et al. Metabolic and contractile reserve of infarcted myocardium in relation to collateralization. *Journal of Nuclear Cardiology* 1997; 4: S81.
9. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, et al. The antianginal drug trimeta-

zidine 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(5): 580–8. DOI: 10.1161/01.RES.86.5.580

10. Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CD, et al. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease *Physiol Rev* 2010; 90: 207–258. DOI: 10.1152/physrev.00015.2009
11. Rónaszéki A. Trimetazidin terápia – Kinek? Mikor? *Card Hung* 2013; 43: 90–93.
12. Zámolyi K. A trimetazidin kedvező hatása revaszkularizáció során. *Cardiologia Hungarica* 2007; 37: D1.
13. Dézsi CA. Trimetazidine in Practice: Review of the Clinical and Experimental Evidence. *Am J Ther* 2016; 23(3): e871–9. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000180
14. Iyengar SS, Rosano GMC. Effect of Antianginal Drugs in Stable Angina on Predicted Mortality Risk after Surviving a Myocardial Infarction. A Preliminary Study (METRO). *American Journal of Cardiovascular Drugs* 2009; 9(5): 293–7. DOI: 10.2165/11316840-000000000-00000
15. Fi Zs, Kovács G, Szentés V. A trimetazidin szerepe a diabeteses microangiopathia kezelésében ischaemiás szívbetegek esetén. *Orv Hetil* 2015; 156(19): 760–763. DOI: 10.1556/650.2015.30160
16. Fi Zs, Kovács G, Szentés V. A trimetazidin helye az iszkémiás szívbetegek kezelésében. *Orvostovábbképző Szemle* 2015; 22(2): 34–41.
17. 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(9): 1447–54. DOI: 10.1185/030079904X2637
18. Chen YD, Zhao LK, Tian F, et al. Evaluation of the myocardial protection of trimetazidine during percutaneous coronary intervention: a multi-center randomized and controlled clinical study. *Chin J Intern Med* 2010; 49 (6): 473–6. DOI: 10.3760/cma.jis.sn.0578-1426.2010.06.006
19. Steg PG, Grollier G, Gallay P, et al. LIST Study Group. A randomized double-blind trial of intravenous trimetazidine as adjunctive therapy to primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2001; 77(2–3): 263–73.
20. 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(6): 703–7. DOI: 10.1136/hrt.2006.107524
21. Chen J, Zhou S, Jin J, et al. Chronic treatment with trimetazidine after discharge reduces the incidence of restenosis in patients who received coronary stent implantation: A 1-year prospective follow-up study. *Int J Cardiol* 2014; 174(3): 634–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.04.168
22. Yoon JW, Cho BJ, Park HS, et al. Differential effects of trimetazidine on vascular smooth muscle cell and endothelial cell in response to carotid artery balloon injury in diabetic rats. *Int J Cardiol* 2013; 167(1): 126–33. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.12.061
23. Park KH, Park WJ, Kim MK, et al. Effects of trimetazidine on endothelial dysfunction after sheath injury of radial artery. *Am J Cardiol* 2010; 105: 1723–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.01.351