

# Energētiskā metabolisma korekcijas iespējas hroniskas koronārās sirds slimības ārstēšanā

**LKB darba grupa:** prof. Andrejs Ērglis (vadītājs), dr. med. Vilnis Dzērve, Sanda Jēgere, asoc. prof. Oskars Kalējs, Artis Kalniņš, prof. Andrejs Kalvelis, Ginta Kamzola, asoc. prof. Gustavs Latkovskis, Iveta Mintāle, Inga Narbutė, Ainārs Rudzītis, Ilja Zakke

## I. Hroniskas koronārās sirds slimības (KSS) patofizioloģiskie un kliniskie varianti un to korekcijas principi

Hroniskas KSS pamatā ir hroniski miokarda apasiņošanas traucējumi ar atgriezenisku miokarda išēmisku bojājumu.

Miokarda išēmiju nosaka neatbilstība starp koronāro plūsmu un miokarda metabolajām prasībām, respektīvi – piegādes inducēta vai prasību inducēta išēmija<sup>1</sup>. Miokarda išēmijas patofizioloģiskie mehānismi ir daudzveidīgi. **Piegādes inducēta išēmija** saistāma ne vien ar lielo epikardiālo koronāro artēriju obstrukciju, bet arī ar mikrovaskulārās gultnes pārmaiņām, dinamiskām pārmaiņām (gk. spazmu) koronārajos asinsvados un ekstravaskulāru kompresiju. **Prasību inducētu išēmiju** nosaka ne vien sirdsdarbības frekvence un asinsspiediena līmenis, bet arī miokarda sienas iestiepums, kontraktilitāte un sistoliskais sienas stress. Gan piegādes, gan prasību inducētas išēmijas dēļ veidojas miokarda hipoksija ar nepietiekamu enerģijas ražošanu.

Atkarībā no koronārās plūsmas un miokarda metabolisma pārmaiņām ir iespējami daudzi hroniskas KSS varianti, kurus var iedalīt divās grupās<sup>2</sup>:

- 1) Pārejoša, islaicīga miokarda išēmija** izpaužas ar secīgām miokarda metabolisma pārmaiņām – samazinās enerģijas ražošana un tiek traucēta miokarda funkcija<sup>1</sup>. Šīs išēmiskās kaskādes pēdējā manifestācija ir stenokardija (sāpes), kas ir nozīmīgs klīniskais marķieris visām miokarda išēmijas radītām metabolisma pārmaiņām. Stabila slodzes stenokardija ir viena no miokarda išēmijas galvenajām klīniskajām izpausmēm, kas saistīta ar fiksētu koronāro asinsvadu stenozi. Pārejoša miokarda išēmija var manifestēties arī ar miera, angiospas-

tisko un mikrovaskulāro stenokardiju, stenokardijas ekvivalentiem (elpas trūkumu, vājumu, aritmijām) vai arī klusās išēmijas epizodēm.

- 2) Hroniska miokarda išēmija** ir retāk diagnosticēts hroniskas miokarda hipoperfūzijas bezsāpju variants ar daļēji atgriezeniskiem miokarda funkcijas traucējumiem. Patofizioloģiskās atbilst miokarda hibernācijas stāvoklim, bet klīniski var izpausties ar kreisā kambara asimptomātisku disfunkciju vai sirds mazspēju<sup>2</sup>.

Ja išēmiju hroniskas KSS gadījumā nosaka epikardiālo artēriju klīniski nozīmīga stenoze, terapijā efektīva ir revaskularizācija, galvenokārt perkutānā koronārā intervence. Miokarda išēmijas galveno formu (stenokardijas lēkmes, klusās išēmijas, hroniskas hipoperfūzijas un sirds funkcijas traucējumu) mazināšanai izmantojamas farmakoterapijas iespējas. Ņemot vērā dažādos išēmijas mehānismus, tās mazināšanai patoģenētiski pamatota ir vairāku līdzekļu lietošana, tos nosacīti var grupēt šādi:

- 1) līdzekļi, kas uzlabo koronāro apgādi;
- 2) līdzekļi, kas mazina miokarda prasības pēc skābekļa;
- 3) līdzekļi, kas uzlabo enerģijas ražošanu hipoksijas apstākļos.

Koronāro asinsapgādi var uzlabot preparāti, kas mazina spastiskās reakcijas: nitrāti, kalcija kanālu blokatori (KKB). Arī ranolazīns mazina miokarda diastolisko iestiepumu un uzlabo koronāro plūsmu. Koronāro plūsmu var uzlabot un išēmiju mazināt arī līdzekļi, kas uzlabo endotēlija funkciju, kā statīni un angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitori (AKEI). Miokarda prasības pēc enerģijas substrāta mazina bradikardizējošie līdzekļi: beta adrenoblokatori (BAB), ivabradīns, arī nedihidropiridīnu grupas KKB (verapamils, diltiazems). Nitrāti un KKB mazina arī miokarda slodzi un līdz ar to – miokarda enerģijas patēriņu.

Lai gan pastāv daudzveidīgas iespējas miokarda išēmijas mazināšanai izmantot farmakoterapijas pamatlīdzekļus, bieži ir arī dažādi ierobežojumi<sup>3,4</sup>:

- BAB lietošanu var ierobežot bronhospastiskais sindroms, arī nevēlamas metabolās blaknes;
- nitrātu lietošanu – to nepanesība un tolerances veidošanās;
- KKB lietošanu – izteikta sirds mazspēja, kā arī iespējamā išēmisko rajonu hipoperfūzija.

Hemodinamisko līdzekļu lietošanu var ierobežot zema sirdsdarbības frekvence (BAB, ivabradīns), zems asinsspiediens (BAB, KKB, nitrāti).

Ja ir izsmeltas iespējas uzlabot koronāro plūsmu vai mazināt miokarda prasības pēc skābekļa vai tās ierobežo preparātu nepanesība vai lietošanas kontrindikācijas, išēmijas samazināšanai patoģenētiski pamatoti ir izmantot metabolos līdzekļus, kas uzlabo enerģijas ražošanu hipoksijas apstākļos, tā novēršot išēmijas radītās sekas: miokarda išēmisko disfunkciju, stenokardiju, kluso išēmiju u.c. Loģiska pieeja ir hemodinamisko un metabolo līdzekļu kombinēšana.

Miokarda enerģijas metabolisms agrīnās sirds mazspējas (SM) stadijās ir relatīvi normāls, bet, progresējot SM, samazinās mitohondriju oksidatīvais metabolisms ar traucētu glikozes un taukskābju oksidāciju<sup>5</sup>. Ja SM gadījumā metabolismu novirza no pārsvarā taukskābju uz ogļhidrātu oksidāciju, var aizkavēt SM progresēšanu un uzlabot prognozi<sup>6</sup>. Turklāt ir norādījumi, ka augsts plazmas brīvo taukskābju līmenis un aktīva taukskābju oksidācija miokardā pacientiem ar cukura diabētu var mazināt miokarda kontraktīlo funkciju un veicināt kambaru aritmijas miokarda išēmijas laikā un pēc tās<sup>7</sup>.

Metabolisma regulācijas korekcijas pamatmērķis ir miokarda skābekļa patēriņa samazināšana, cenšoties saglabāt hemodinamikas, hronotropās un inotropās funkcijas parametrus.

Eiropas Kardioloģijas biedrības (EKB) vadlīnijās kā metabolismu korigējoši līdzekļi ar pierādītu antianginālu efektivitāti iekļauti trimetazidīns (Preductal MR®) un ranolazīns<sup>8</sup>.

Latvijā pieejami abi šie medikamenti, bet izpētes gaitā noskaidrojies, ka ranolazīns (Ranexa®) ietekmē sirds metabolismu lielās devās, savukārt terapeitiskās devās tā darbība, iespējams, saistīta ar vēlīnās nātrija plūsmas inhibēšanu sirds šūnās<sup>9</sup>. Tāpēc no EKB vadlīnijās minētajiem sīkāk tiks apskatīts tikai trimetazidīns.

Arī Latvijā radītais meldonijs (Mildronāts®) ir enerģētiskā metabolisma korektors, kura klīniskā lietošana tiek intensīvi pētīta.

## II. Darbības mehānismi

### Trimetazidīns

Trimetazidīna klīniskās efektivitātes pamatā ir tā **metabolais darbības mehānisms**, kas tieši neietekmē hemodinamiku. Išēmijas apstākļos miokarda šūnu līmenī trimetazidīns selektīvi inhibē brīvo taukskābju beta oksidācijas pēdējo enzīmu – garās ķēdes 3-ketoacil-CoA tiolāzi (3-KAT). Līdz ar to tiek daļēji inhibēta taukskābju oksidācija, un adenožina trifosfāta (ATF) ražošana pārslēdzas uz ekonomiskāko glikozes oksidāciju. Medikaments uzlabo miokarda glikozes utilizāciju, aizkavē ATF un fosfokreatīna līmeņa samazināšanos. Līdz ar to pieaug saražotā ATF daudzums uz vienu skābekļa molekulu, kas nodrošina par 33% vairāk enerģijas miokarda kontrakcijām<sup>10</sup>.

Trimetazidīns palīdz saglabāt jonu sūkņa funkciju, minimizē brīvo radikāļu veidošanos un aizsargā pret šūnu pārslodzi ar kalciju un acidozi. Tas palielina koronārās plūsmas rezervi, samazina stenokardijas epizodes, uzlabo slodzes toleranci bez ietekmes uz sirdsdarbības frekvenci, bez negatīva inotropa un vazodilatējoša efekta. Nesēn atklāts, ka trimetazidīns, iespējams, inhibē miokarda fibrozi, ietekmējot nikotīnamīda adenīna dinukleotīda fosfāta (NADPH) oksidāzes – reaktīvā skābekļa savienojumus – un saistaudu augšanas faktoru<sup>11</sup>.

### Meldonijs

Meldonijs ir karnitīna priekšteča gamma butirotetāina (GBB) struktūranalogs, kurā viens no ūdeņraža atomiem aizvietots ar slāpekļa atomu<sup>12</sup>. Atgriezeniski inhibējot gamma butirotetāinhidroksilāzi, tas mazinā karnitīna biosintēzi un līdz ar to traucē garo ķēžu taukskābju transportu caur šūnu apvalkiem, tā novēršot neoksidēto taukskābju aktivēto formu uzkrāšanos šūnās un mazinot šūnu membrānu bojājumu<sup>13</sup>.

Samazinoties karnitīna koncentrācijai išēmijas apstākļos, tiek kavēta taukskābju β oksidācija un optimizēts skābekļa patēriņš šūnās, stimulēta glikozes oksidācija un atjaunots ATF transports no tā biosintēzes vietām (mitohondrijos) uz patēriņa vietām (citosolā). Būtībā šūnas tiek apgādātas ar barības vielām un skābekli, kā arī tiek optimizēta šo vielu izmantošana.

Savukārt, pastiprinoties karnitīna priekšteča, t.i., GBB, biosintēzei, tiek aktivizēta NO sintēze, līdz ar to uzlabojas asins reoloģiskās īpašības un samazinās asinsvadu perifērā pretestība.

## III. Klīniskais pielietojums

### Trimetazidīns

**Trimetazidīna lietošanu stenokardijas ārstēšanā** pamato tā antianginālā efektivitāte, kas ir pierādīta gan monoterapijā, salīdzinot ar placebo, BAB un KKB, gan kombinētā terapijā. Pateicoties savam atšķirīgajam metabolajam darbības mehānismam, trimetazidīns nodrošina papildu antianginālo efektivitāti kombinācijā ar hemodinamisku terapiju. Trimetazidīns neietekmē sirdsdarbības frekvenci un asinsspiedienu, tāpēc to var lietot kopā ar hemodinamisku ietekmējošiem preparātiem vai to nepanesības gadījumā<sup>14</sup>. Ir pierādīts, ka trimetazidīna pievienošana KKB<sup>15</sup> vai BAB<sup>16</sup> samazina atlikušo stenokardijas lēkmju biežumu un uzlabo slodzes izturību. Pētījumu rezultāti arī liecina, ka trimetazidīna un BAB kombinācija ir efektīvāka nekā divu hemodinamisko līdzekļu – BAB un nitrāta – kombinācija<sup>17</sup>.

Vairāki pētījumi liecina, ka trimetazidīns ir efektīvs un labi panesams gados vecākiem pacientiem ar stenokardiju un kreisā kambara disfunkciju<sup>18</sup>, kā arī 2. tipa diabēta pacientiem ar stenokardiju un kreisā kambara disfunkciju<sup>19,20</sup>.

**Trimetazidīna lietošanu SM ārstēšanā** pamato tas, ka uzlabojas enerģijas ražošana išēmijas apstākļos. Ir dati, ka, lietojot papildus standarta terapijai, trimetazidīns uzlabo sirds funkciju un samazina kopējo mirstību pacientiem ar išēmisku kreisā kambara disfunkciju<sup>21</sup>.

Pēdējos gados ir veikti daudzi salīdzinoši nelieli randomizēti pētījumi par trimetazidīna efektu SM gadījumā. Nesēn veikta metaanalīzē<sup>22,23</sup>, apkopojot 17 šādus pētījumus, kas analizē 955 pacientus ar SM, tika konstatēts, ka trimetazidīns ievērojami uzlabo kreisā kambara izsviedes frakciju. Tā uzlabojās pacientiem, kas standartterapijā jau saņēma ACEI/angiotensīna receptoru blokatorus (ARB) un beta adrenoblokatorus, bet pacientiem ar smagu SM (NYHA-IV) tā uzlabojās ļoti nozīmīgi. Ārstējot ar trimetazidīnu, samazinājās kreisā kambara beigu sistoliskais tilpums (vidēji par 10,37 ml;  $p < 0,01$ ). Pēc ārstēšanas uzlabojās SM funkcionālā klase pēc NYHA un uzlabojās slodzes tolerance (slodzes ilgums palielinājās vidēji par 30,26 sek.;  $p=0,01$ ). Četros ziņojumos tika analizēta kopējā mirstība, kura trimetazidīna grupā samazinājās (relatīvais risks mazinājās par 29%;  $p < 0,01$ ). Mazinājās arī kardiovaskulāro notikumu skaits un hospitalizācija no SM (relatīvais risks – 42%;  $p < 0,01$ ).

### Lietošana un drošība

Trimetazidīnu lieto ilgstošas darbības apvalkotās tabletēs pa 35 mg 2 reizes dienā. Izņemot paaugstinātu jutību pret

aktīvo vielu, trimetazidīnam nav kontrindikāciju, tāpēc to var lietot, ja citi medikamenti ir kontrindicēti. Nav arī ziņots par mijiedarbību ar citiem medikamentiem, tāpēc trimetazidīna lietošana iespējama arī dažādās kombinācijās.

### Meldonijs

Pietiekamas pierādījumu bāzes trūkuma dēļ meldonijs līdz šim nav ticis iekļauts EKB vadlīnijās. Preparāta vieta hroniskas KSS ārstēšanā precīzāk iezīmējusies pēdējos gados, kad parādījušies dati no placebo kontrolētiem nejaušinātiem, dubultkliem pētījumiem.

**Pacientiem ar stabilu stenokardiju** pētījumā MILSS II tika parādīts, ka 12 mēnešu ilga ārstēšana statistiski ticami palielina veloergometrijas slodzes ilgumu, maksimālo spēku, laiku līdz stenokardijas lēkmes sākumam un ST segmenta deviācijai par 1 mm uz praktiski nemainījušos rādītāju fona placebo grupā<sup>24</sup>.

Klīnisko datu analīze liecina, ka meldonija lietošana kursa veidā stabilas slodzes stenokardijas ārstēšanā kombinācijā ar citiem antiangināliem līdzekļiem mazinā stenokardijas lēkmju biežumu, kā arī lietojamā glicerilnitrāta daudzumu<sup>25</sup>.

Vairākos pētījumos konstatēts, ka meldonijs stimulē asinsvadu vazodilatējošās īpašības<sup>26</sup>.

**SM gadījumā** ir pierādīts, ka meldonija pievienošana pamatterapijai 6 nedēļu un 3 mēnešu ilgos pētījumos statistiski ticami paaugstina fiziskās slodzes toleranci, uzlabo miokarda kontraktīlās īpašības, samazina asinsvadu perifēro pretestību, kā arī mazinā simptomus un uzlabo dzīves kvalitāti. Jāpiebilst, ka visefektīvākās minēto rādītāju izmaiņas tika konstatētas, pievienojot meldoniju 1,0 g/d<sup>26</sup>. Ņemot vērā endotēlija disfunkcijas nozīmi hroniskas SM patoģenēzē, klīnikai būtiska atrade ir, ka SM pacientiem meldonijs veicina endotēlija atjaunojošo vazodilatāciju<sup>27</sup>.

### Lietošana un drošība

Meldoniju ordinē kapsulās (250 mg un 500 mg) pa 500 mg – 1,0 g dienā, lietojot visu devu vienā reizē vai dalot to 2 reizes devās. Iespējama stimulējoša efekta dēļ zāles ieteicams lietot dienas pirmajā pusē. Kontrindikācijas ir pastiprināta jutība pret meldoniju vai kādu zāļu palīgvielu, kā arī grūtniecība un zīdīšanas periods. Zāļu lietošanas drošība bērniem, kas ir jaunāki par 12 gadiem, nav pārbaudīta. Nav datu par meldonija nevēlamu mijiedarbību ar citiem medikamentiem, tāpēc tā lietošana iespējama arī dažādās kombinācijās.

## IV. Secinājumi

1. Enerģētiskā metabolisma korekcija audu išēmijas apstākļos ar nolūku uzlabot enerģijas ražošanu, vienlaikus samazinot miokarda skābekļa patēriņu, ir iespējama un klīniski izdevīga.

2. Trimetazidīna antianginālā efektivitāte ir pierādīta gan monoterapijā, salīdzinot ar placebo un citiem antiišēmiskiem līdzekļiem, gan kombinētā terapijā.

Tā lietošana ieteicama:

- pacientiem, kam, saņemot hemodinamisku terapiju, saglabājas stenokardijas simptomi vai klusās išēmijas epizodes vai šo terapiju nevar izmantot blakņu vai kontrindikāciju dēļ;
- pacientiem ar hronisku KSS un asimptomātisku kreisā kambara disfunkciju vai sirds mazspēju kā papildu terapija standartārstēšanai.

Trimetazidīnam ir laba panesība, izņemot paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu, un nav kontrindikāciju. Nav ziņots arī par mijiedarbību ar citiem medikamentiem, tāpēc trimetazidīna lietošana iespējama arī dažādās kombinācijās.

3. Meldonijs vietu hroniskas koronārās sirds slimības terapijā apstiprina pētījumu dati par tā pozitīvo ietekmi uz slodzes toleranci, miokarda kontraktilitāti un dzīves kvalitāti, lietojot to kā papildinājumu pamatterapijai. Meldonijs ir drošs, tas kontrindicēts tikai paaugstinātas jutības pret aktīvo vielu gadījumā, un tā lietošana iespējama dažādās kombinācijās.

### Atsauces

1. O' Rorke RA. *Alternative Strategies for the Management of Chronic Stable Angina*. *Curr Probl Cardiol*, 2010;35:384-446.
2. Libby: *Braunwalds Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 8-th ed., 2007, Saunders.
3. Kones R. *Recent advances in the management of chronic stable angina II: Anti-ischemic therapy, options for refractory angina, risk factor reduction and revascularization*. *Vascular Health and Risk Management*, 2010; 6: 749-774.
4. Opie LH, Gersh BJ. *Drugs for the Heart*, 7-th ed., 2009
5. Colucci WS. *Evolution of hibernating myocardium*. *Up To Date*, 2010.
6. Puntamarker P, Van Buren J, Raisinighani et al. *Direct interaction of Adenosine with the TRPV1 Channel Protein*. *The J Neuroscience*. 2004; 24(14): 3663-3671.
7. Lopaschuk GD. *Abnormal mechanical function in diabetes: relationship to altered myocardial carbohydrate/lipid metabolism*. *Coronary Artery Dis*. 1996; 7:116-123.
8. *The European Society of Cardiology. Guidelines on the management of stable angina pectoris*. *Eur Heart J*. 2006. 27:1341-1381.
9. *Ranexa Zāļu apraksts*.
10. 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.
11. Liu X, Gai Y, Liu F, et al. *Trimetazidine inhibits pressure overload-induced cardiac fibrosis through NADPH oxidase-ROS-CTGF pathway*. *Cardiovasc Res* 2010; 88:150-8.
12. Simkhovich, B. Z., Shutenko, Z. V., Meirena, et al. *3-(2,2,2-trimethylhydrazinium)propionate (THP) – a novel gamma-butyrobetaine hydroxylase inhibitor with cardioprotective properties*. *Biochem. Pharmacol.*, 1988, 37:195–202.
13. Spaniol, M., Brooks, H., et al. *Development and characterization of an animal model of carnitine deficiency*. *Eur.z J. Biochem.*, 2001, 268:1876–1887.
14. Ciapponi A, Pizarro R, Harrison J. *Trimetazidine for stable angina*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005:19 (4).
15. Manchanda SC, et al. *Combination therapy with trimetazidine 20mg and diltiazem in stable angina pectoris*. *Heart*. 1997;78:353-357.
16. Szwed H, Sadowski Z, et al. *Efficacy and safety of trimetazidine in patients with persistent stable angina pectoris under beta-blocker therapy: TRIMPOL II multicentre study*. *Eur Heart J*. 2001;22:2267-2274.
17. Glezer MG, Deev AD. *The ComPARative efficacy evaluation of adding trimetazidine MR or isosorbide dinitrate to the beta-blockers therapy in patients with stable angina pectoris: PARALLEL study*. *Eur Heart J*. 2007;28 (Abstract Supplement):770.
18. Vitale C, Wajngaten M, et al. *Trimetazidine improves left ventricular function and quality of life in elderly patients with coronary artery disease*. *Eur Heart J*. 2004; 6:1-8.
19. Marazzi G, Wajngarten M, et al. *Effect of free fatty acid inhibition on silent and symptomatic myocardial ischemia in diabetic patients with coronary artery disease*. *Int J Cardiol*. 2007; 120:79-84.
20. Belardinelli R, Cianci G, et al. *Effects of Trimetazidine on Myocardial Perfusion and Left Ventricular Systolic Function in Type 2 Diabetic Patients With Ischemic Cardiomyopathy*. *J Cardiovasc Pharm*. 2008; 51(6):611-615.
21. El-Kady, T, et al. *Effects of Trimetazidine on Myocardial Perfusion and the Contractile Response of Chronically Dysfunctional Myocardium in Ischemic Cardiomyopathy*. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2005;5:271-278.
22. Uueta T. *Clinical overview of trimetazidine in patients with heart failure*. *Heart Metab.*, 2010; 47:23-26.
23. Gao D, Ning N, Niu X et al. *Trimetazidine: a metaanalysis of randomised controlled trials in heart failure*. *Heart*. 2010; 5 dec (10.1136/hrt2010.208751)
24. Dzerve V, Matisone D, et al. *Mildronate improves the exercise tolerance in patients with stable angina: results of long term clinical trial*. *Seminars in Cardiovascular medicine*. 2010,16:3,1-8.
25. Karpov RS, Koshelskaja OA, Vrublevskij AV et al. (2000) *Clinical efficacy and safety of mildronate in the treatment of chronic heart failure of patients with ischemic heart disease*. *Кардиология*, 2000; 6, 69-74.
26. N.P.Kutishenko et al. *Influence of mildronate on efficiency of antianginal therapy in patients with stable burden angina*. *Rational Pharmacother Cardiol*. 2005;2:37-42.
27. Dzerve V, Matisone D, Kukulis I et al. *Mildronate improves peripheral circulation in patients with chronic heart failure: results of clinical trial (I st report)*. *Seminars in Cardiology* 2005, 11, 2: 56-64.