

# SIRDS ENERĢĒTISKAIS METABOLISMS:

medikamenti, kas to ietekmē, ārstējot stabilu slodzes stenokardiju un sirds mazspēju

Sirds mazspējas un stabilas slodzes stenokardijas patofizioloģiskie mehānismi ir visai atšķirīgi. Taču abos gadījumos pacientiem ir dažādas smaguma pakāpes slodzes nepanesība, ko limitē sāpes krūtīs vai elpas trūkums, un abos jāievēro līdzīgi ārstēšanas pamatprincipi.



**Irina Pupkeviča,**  
interniste,  
rezidente kardioloģijā, RSU  
lektorka slimību katedrā

«Nav svarīgi, kurš no mehānismiem nosaka miokarda išēmiju, jo abos gadījumos veidojas sirds muskuļa hipoksija ar nepietiekamu enerģijas ražošanu.»

Hroniska sirds mazspēja un stabila slodzes stenokardija ir bieži sastopamas saslimšanas, kas ne tikai pasliktina dzīves kvalitāti, bet arī ievērojami palielina kardiovaskulāro notikumu risku un mirstību. Neraugoties uz zinātnes un medicīnas sasniegumiem, šo slimību simptomus un progresēšanu ne vienmēr izdodas veiksmīgi kontrolēt vai novērst.

## TERAPIJAS PAMATPRINCIPI

Sirds mazspējas un stabilas slodzes stenokardijas ārstēšanas pamatprincipi ir visai līdzīgi. Bāzes terapijā abu slimību gadījumā izšķir simptomātisku terapiju – slodzes stenokardijas gadījumā tie ir nitrātu grupas preparāti sāpju kupēšanai, sirds mazspējas gadījumā lietojami urīndzenošie medikamenti elpas trūkuma un tūskas mazināšanai.

Otrs bāzes terapijas stūrakmens attiecināms uz pamatproblēmas ārstēšanu, komplikāciju skaita un mirstības mazināšanu. Te ir lietojami vairāku grupu medikamenti – β blokatori, angiotenzīnkonvertējošie enzīmu inhibitori, angiotenzīnreceptoru blokatori un citi.

Taču, neraugoties uz plašo medikamentu klāstu, ar bāzes terapiju ne vienmēr izdodas kontrolēt simptomus un uzlabot prognozi. Kādas ir turpmākās taktikas iespējas?

Ir pieejami arī citi efektīvi preparāti, kam ir laba panesība un plašas kombinācijas iespējas. Šie preparāti ir labi zināmi, tomēr pēdējā laikā par tiem

vairāk runā sporta medicīnā, nevis kardioloģijā.

Šā raksta mērķis ir atsvaidzināt zināšanas par trimetazidīnu, meldoniju un ranolazīnu, ko iespējams izmantot hroniskas koronāras sirds slimības un hroniskas sirds mazspējas ārstēšanā, izprast to darbības mehānismu, lietošanas ipatnības un iespējamās blaknes.

## SIRDS ENERĢĒTISKAIS METABOLISMS IŠĒMIJAS APSTĀKĻOS

Hroniskas koronāras sirds slimības pamatā ir atgriezeniska miokarda išēmija, ko nosaka neatbilstība starp asinsplūsmu koronārajos asinsvados un miokarda metabolajām prasībām. Izdala divus miokarda išēmijas patofizioloģiskos mehānismus.

### Piegādes inducēta išēmija

Šāda išēmija rodas, paaugstinoties pretestībai koronārajos asinsvados, kuras pamatā ir stenozējoša lielo epikardiālo koronāro artēriju arterioskleroze, koronāro asinsvadu spazmas vai ekstravaskulāra kompresija.

### Prasību inducēta išēmija

To nosaka sirdsdarbības frekvence, asinsspiediena līmenis, miokarda sienas iestiepums un kontraktilitāte.

Tomēr nav svarīgi, kurš no šiem minētajiem mehānismiem nosaka miokarda išēmiju, jo abos gadījumos veidojas sirds muskuļa hipoksija ar nepietiekamu enerģijas ražošanu.

Išēmijas apstākļos ir traucēti daudzi bioķīmiskie procesi audos, tāpēc pastiprināti veidojas brīvās taukskābes, kas vēl vairāk palielina enerģijas deficītu miokardā. Brīvās taukskābes neļauj kardiomiocītiem izmantot citus enerģijas ieguves veidus, pastiprina brīvo taukskābju uzņemšanu un oksidāciju, kā arī bremzē adenozintrifosforskābes (ATF) transportēšanu un izmantošanu.

Bez taukskābēm miokarda šūnas kā enerģijas ieguves avotu spēj izmantot arī glikozi, kuras oksidācija, salīdzinot ar brīvajām taukskābēm, uz vienu skābekļa molekulu dod par 12–13% vairāk enerģijas. Išēmijas apstākļos daudz lietderīgāk būtu izmantot glikozi, tomēr pieauguša cilvēka sirds zaudējusi spēju patstāvīgi pārslēgt enerģijas ražošanas mehānismus no taukskābju oksidācijas uz glikozes oksidāciju.

## SIRDS ENERĢĒTISKĀ METABOLISMA KOREKCIJAS IESPĒJAS

Ņemot vērā, ka augļa sirds kā enerģijas avotus izmanto gan brīvās taukskābes, gan glikozi un spēj brīvi pārslēgties no viena enerģijas iegūšanas veida uz citu, zinātniekiem jau izsenis bija doma iemācīties šos mehānismus pārslēgt piespiedu kārtā.

Ir zināmi vairāki medikamenti, kuru ietekmē sirds muskulis enerģijas ieguvei spēj izmantot glikozi brīvo taukskābju vietā, tādējādi išēmijas apstākļos enerģijas ražošana notiek

lietderīgāk. Lai sasniegtu šo mērķi, nepieciešams mazināt brīvo taukskābju oksidāciju miocītos. Tas savukārt ļautu sirdij kā enerģijas ražošanas avotu izmantot glikozi, kas išēmijas apstākļos ir daudz lietderīgāk.

Metaboliskajam preparātam izvirzītas vairākas prasības:

- medikamentam jānovērš neoksidētu taukskābju uzkrāšanās šūnā un tādējādi jāpasargā šūnu membrāna no bojājuma;
- jānodrošina enerģijas iegūšana glikozes oksidācijas rezultātā;
- jānovērš oksidatīvais stress.

Izvirzītajiem kritērijiem atbilst trīs preparāti – trimetazidīns, meldonijs un ranolazīns. Šo medikamentu efekts ir samērā līdzīgs.

### Trimetazidīns

Pirmais metaboliskais preparāts ar miokarda citoprotektīvu darbību ir 1961. gadā kompānijas «Servier» patentētais trimetazidīns. Atšķirībā no citiem medikamentiem tas nemazina miokarda prasību pēc skābekļa un neietekmē koronāro hemodinamiku. Išēmijas apstākļos trimetazidīns selektīvi inhibē brīvo taukskābju  $\beta$  oksidācijas pēdējo posmu. Līdz ar to tiek daļēji inhibēta taukskābju oksidācija,

ATF ražošana pārslēdzas uz glikozes oksidāciju, tādējādi saražotā ATF daudzums uz vienu skābekļa molekulu pieaug, nodrošinot par 33% vairāk enerģijas miokarda vajadzībām.

Trimetazidīnam piemīt vairāki efekti. Tas palielina koronāras plūsmas rezervi, mazina stenokardijas epizodes, uzlabo slodzes toleranci, neietekmējot sirdsdarbības frekvenci, bez vazodilatējoša un negatīva inotropā efekta. Tas arī nomāc brīvo radikāļu veidošanos, tādējādi pasargājot šūnu membrānas no bojājuma. Ir pieejami dati, ka trimetazidīns aizkavē miokarda fibrozi.

Trimetazidīna lietošana stenokardijas ārstēšanā ir pierādīta gan monoterapijā, gan arī kombinācijā ar citiem kardiovaskulāriem medikamentiem. Tas neietekmē ne sirdsdarbības frekvenci, ne asinsspiedienu, tāpēc trimetazidīnu var droši kombinēt ar citiem hemodinamiku ietekmējošiem medikamentiem vai to nepanesamības gadījumā.

Kliniskajos pētījumos ir pierādīts, ka trimetazidīna kombinācija ar kalcija kanāla blokatoriem vai  $\beta$  adrenoblokatoriem uzlabo slodzes toleranci un mazina stenokardijas lēkmju biežumu. Turklāt trimetazidīna un  $\beta$  adrenoblokatoru kombinācija ir pārāka par  $\beta$

adrenoblokatoru un nitrātu kombināciju.

Ir plaši kliniskie pierādījumi par trimetazidīna efektivitāti sirds mazspējas ārstēšanā papildus standarta terapijai. Uzlabojoties enerģijas ražošanai išēmijas apstākļos, būtiski uzlabojas ne tikai slodzes tolerance, bet arī sirds izsviedes frakcija, mazinās kreisā kambara beigu sistoliskais spiediens, kā arī kardiovaskulāro notikumu risks, hospitalizācijas biežums un kopējā mirstība. Ir novērots, ka, terapijā pievienojot trimetazidīnu, uzlabojas arī sirds mazspējas klase pēc NYHA klasifikācijas.

Vairākos pētījumos ir pierādīts trimetazidīna drošums lietošanā gados veciem pacientiem ar kreisā kambara disfunkciju, slimniekiem ar cukura diabētu un kreisā kambara disfunkciju. Preparāts ir efektīvs un labi panesams abām pacientu grupām.

Ir pieejamas ilgstošas darbības trimetazidīna tabletes (35 mg), kas lietojamas divas reizes dienā.

Izņemot individuālo paaugstināto jutību pret aktīvo vielu, trimetazidīnam nav citu kontrindikāciju. Nav arī ziņu par tā mijiedarbību ar citām zālēm, tāpēc trimetazidīns droši lietojams kombinācijā ar citiem medikamentiem. ▶

## Meldonijs

Kardioprotektīva darbība ir Latvijā sintezētajam miokarda metabolisma stimulatoram meldonijam. Tas mazina karnitīna biosintēzi un līdz ar to traucē garo ķēžu taukskābju transportu caur šūnu apvalkiem, tā novēršot neoksīdēto taukskābju aktivēto formu uzkrāšanos šūnās un mazina šūnu membrānu bojājumu. Samazinoties karnitīna koncentrācijai išēmijas apstākļos, tiek kavēta taukskābju oksidācija, stimulēta glikozes oksidācija, un atjaunojas ATF transports no mitohondrijiem uz citosolu. Šūnas tiek apgādātas ar barības vielām un skābekli, kā arī tiek optimizēta šo vielu izmantošana. Turklāt meldonijs pastiprina NO sintēzi, tādējādi uzlabojas asins reoloģiskās īpašības un samazinās asinsvadu perifērā pretestība.

Līdz šim nav pieejama pietiekama pierādījumu bāze par meldonija lietošanu stabilas slodzes stenokardijas ārstēšanā, tādēļ pagaidām meldonija lietošana nav iekļauta Eiropas Kardioloģijas biedrības vadlīnijās.

Esošie klīniskie pētījumi liecina par meldonija efektivitāti, ārstējot pacientus, kuriem ir stabila slodzes stenokardija. Ilgstoši un nepārtraukti lietojot meldoniju, ir pierādīta pozitīva ietekme uz veloergometrijas slodzes ilgumu, maksimālo spēku, laiku līdz stenokardijas sākumam un ST segmenta deviāciju, salīdzinot ar placebo grupu. Lietojot meldoniju kursu veidā kombinācijā ar citiem antiangināliem līdzekļiem, ir novērota stenokardijas lēkmju biežuma samazināšanās un mazāks nitroglicerīna patēriņš. Meldonijam piemīt arī vazodilatējošs efekts.

Pievienojot meldoniju sirds mazspējas standarta terapijai, uzlabojas fiziskās slodzes tolerance, samazinās asinsvadu perifērā pretestība, uzlabojas miokarda kontraktilā funkcija, mazinās simptomu smagums un uzlabojas dzīves kvalitāte.

Ieteicamā meldonija diennakts deva ir no 500 mg līdz 1 g, lietojot visu devu vienā reizē vai dalot divās lietošanas reizēs. Lietojot devu, kas lielāka par 1g diennaktī, efektivitātes pieaugumu nenovēro. Iespējamās stimulējošās iedarbības dēļ preparātu ieteicams lietot dienas pirmajā pusē.

Meldonijam zināmas dažas kontrindikācijas – pastiprināta jutība pret aktīvo vielu, grūtniecība un zīdīšana. Nav datu par meldonija mijiedarbību ar citiem medikamentiem, tāpēc to iespējams droši kombinēt ar citiem medikamentiem.

## Ranolazīns

Ranolazīnam ir nedaudz atšķirīgs darbības mehānisms. Tas palēnina nātrija jonu ieplūdi miocītos, samazinot aktīvo no nātrija atkarīgo kalcija kanālu skaitu šūnu virsmā. Palēninoties kalcija jonu ieplūdei miokarda šūnās, mazinās arī miokarda spēja sarauties. Tādējādi samazinās miokarda diastoliskais iestiepums, uzlabojas koronārā asinsplūsma, tiek atvieglota stenokardijas simptomātika. Jāpiebilst gan, ka ranolazīna iedarbības mehānisms līdz galam vēl nav izprasts.

Ranolazīns līdzīgi kā trimetazidīns ir iekļauts Eiropas Kardioloģijas biedrības vadlīnijās kā metabolismu korigējošs līdzeklis ar pierādītu antianginālu efektivitāti. Veiktajā pamatpētījumā noskaidrots, ka, pievienojot ranolazīnu slodzes stenokardijas bāzes terapijai (atenolols, amlodipīns vai diltiazēms), uzlabojas slodzes panesība.

Pēdējie dati liecina, ka ranolazīnam piemīt arī antiaritmiska darbība. Lietojot to paralēli kordaronam ātrīju fibrilāciju paroksīsmu kupēšanai, pieaug nokupēto lēkmju skaits.

Atbilstoši rekomendācijām ieteicamā ranolazīna sākumdeva ir 375 mg divas reizes dienā. Pēc divām līdz četrām nedēļām devu var palielināt līdz 500 mg divas reizes dienā. Nepieciešamības gadījumā devu var palielināt līdz 750 mg divas reizes dienā, kas ir maksimāli pieļaujamā deva.

Ranolazīnam aprakstītas vairākas blakusparādības. Kā biežākās var minēt galvassāpes, reiboņus, vemšanu, aizcietējumu un astēniju. To nedrīkst ordinēt pacientiem ar mēreniem vai smagiem aknu un smagiem nieru darbības traucējumiem.

Zināma arī ranolazīna mijiedarbība ar citiem medikamentiem, piemēram, to nedrīkst lietot kopā ar klaritromicīnu un ketokonazolu. Dažiem medikamentiem, lietojot tos kopā ar ranolazīnu, nepieciešams samazināt devu, kā, piemēram, tricikliskajiem antidepresantiem.

## Secinājumi

[Išēmijas apstākļos enerģētiskā metabolisma korekcija ļauj samazināt miokarda skābekļa patēriņu un uzlabot enerģijas ražošanu, pārlēdzot ATF iegūšanas mehānismu no brīvo taukskābju oksidācijas uz glikozes oksidācijas procesu.](#) Zināmi divi metaboliskie medikamenti, kas tieši ietekmē miokardu – trimetazidīns un meldonijs. Abus medikamentus ir lietderīgi izmantot kā

papildu terapiju stabilas slodzes stenokardijas un hroniskas sirds mazspējas ārstēšanā, ja bāzes terapija nav pietiekami efektīva vai kādu iemeslu dēļ ir kontrindicēta.

Trimetazidīna antianginālā efektivitāte ir pierādīta gan monoterapijā, gan kombinācijā ar citiem antiišēmiskajiem līdzekļiem. To iesaka izmantot ne tikai stabilas stenokardijas, bet arī sirds mazspējas ārstēšanā. Trimetazidīnu iespējams pievienot tādu pacientu terapijā, kuriem, saņemot hemodinamisku terapiju, saglabājas stenokardijas simptomātika, vai gadījumos, kad bāzes terapiju nav iespējams lietot blakņu vai kontrindikāciju dēļ.

Vairākos pētījumos ir pierādīta arī trimetazidīna efektivitāte koronāras sirds slimības pacientiem ar asimptomātisku kreisā kambara disfunkciju un papildu terapijā sirds mazspējas pacientiem.

Svarīgi ir arī tas, ka šim medikamentam praktiski nav blakņu, izņemot paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu, un nav kontrindikāciju. Līdz šim nav arī datu par mijiedarbību ar citiem medikamentiem, kas paver iespēju trimetazidīnu lietot polimorbīdu pacientu ārstēšanā, kas polifarmācijas ērā nav mazsvarīgi.

Pozitīva ietekme uz slodzes toleranci, miokarda kontraktilitāti un dzīves kvalitāti pacientiem ar hronisku koronāro sirds slimību piemīt arī Latvijā sintezētajam preparātam meldonijam. Līdzīgi kā trimetazidīnam, arī meldonijam, izņemot paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu, nav citu blakusparādību. Tam nav kontrindikāciju un ir laba panesība. Turklāt meldoniju var droši kombinēt ar citiem medikamentiem, jo nav novērota mijiedarbība ar citiem preparātiem.

Stabilas slodzes stenokardijas ārstēšanā lietderīgi izmantot arī ranolazīnu ar nedaudz atšķirīgu darbības mehānismu, bet pētījumos pierādītu antianginālo efektu. Tam piemīt arī antiaritmiska iedarbība. Diemžēl ranolazīnam ir zināma mijiedarbība ar citiem medikamentiem, tomēr šo zāļu klāsts nav tik liels, lai būtiski ierobežotu un ietekmētu ranolazīna lietošanu.

Protams, stabilas slodzes stenokardijas un hroniskas sirds mazspējas ārstēšanā jālieto bāzes terapija atbilstoši esošajām vadlīnijām, tomēr ir vērts atcerēties arī par iespējamo papildu terapiju ar labu panesību, augstu efektivitāti un plašām kombinācijas iespējām. ●