

A trimetazidin metabolikus hatása a balkamra-funkcióra és a foszfokreatin/adenozin-trifoszfát arányra szívelégtelenségben

A trimetazidinról (2,3,4-trimetoxibenzil-piperazin-dihidroklorid) leírták, hogy antiischemiás hatást fejt ki anélkül, hogy befolyásolná a myocardialis oxigénfelhasználást és a vérellátást. Jótékony hatását annak tulajdonítják, hogy megőrzi a foszfokreatin és az adenzin-trifoszfát intracelluláris szintjét, valamint csökkenti azt a károsodást, amelyet a celluláris acidosis, a kalciumtöbblet és az ischaemia alatt keletkezett szabad gyökök váltottak ki. Még fontosabb, hogy a trimetazidin befolyásolja a myocardialis szubsztrátfelhasználást azáltal, hogy az energiatermelést a szabad zsírsavaktól a glükóoxidáció felé tolja el. Kimutatták, hogy ez a hatás kapcsolatban állhat a hosszú láncú 3-ketoacil-CoA-tioláz-aktivitás szelektív gátlásával, amely az utolsó enzim a béta-oxidációban, bár ez még mindig ellentmondásos. Izolált patkányszíven végzett kísérletben ischaemia-reperfúzió során a trimetazidin késlelteti az ischaemiás contracturák megjelenését, javítja a postischemiás balkamra-diszfunkciót, és felgyorsítja a mitochondriális oxidatív foszforiláció és foszfokreatin-reszintézis normalizálódását. További vizsgálatok azt mutatták ki, hogy a trimetazidin jó hatással lehet szívelégtelenségben a balkamra-funkció megőrzésére és a tünetek kézbe tartására.

A ^{31}P -mágneses rezonancia spektroszkópiát (^{31}P -MRS) alkalmazó korábbi klinikai tanulmányok, amelyek a foszfokreatin/adenozin-trifoszfát arányt mérték a humán myocardiumban, azt bizonyították, hogy ez az arány csökken az elégtelenül működő szívizomban. A foszfokreatin/adenozin-trifoszfát arány a myocardialis energetika indikátora, és csökkenése összefüggésben állhat a myocardialis oxigénellátással és -igénnyel, valamint az összkreatin-tartalom csökkenésével, amely közismerten fellép szívelégtelenségben.

Ebben a tanulmányban megmérték a foszfokreatin/adenozin-trifoszfát arányt szívelégtelenségben szenvedő betegeken, akik egy kettős vak, keresztetett vizsgálat során placebót vagy trimetazidint kaptak két, 90 napos periódusban. Feltételezésük az volt, hogy a

foszfokreatin/adenozin-trifoszfát arány csökken az elégtelenül működő balkamra-izomban, valamint hogy a trimetazidin képes részlegesen visszaállítani a metabolikus egyensúlyt.

Betegek és módszerek

A 2003. január–március folyamán jelentkező 113, egymást követő beteg közül prospektív módon 12, szívelégtelenségben szenvedő (hat postischemiás), konvencionális terápiában részesülő beteget (egy nő kivételével férfiak, életkor 66 ± 5 év) választottak be egy randomizált, kettős vak, keresztetett tanulmányba, amelynek során placebót vagy trimetazidint (3×20 mg naponta) kaptak két, 90 napos periódusban.

Random lista alapján öt beteg került a trimetazidin, majd placebo (A csoport) és hét a placebo, majd trimetazidin (B csoport) sorrendű kezelésre.

Valamennyi beteg ACE-gátlót, béta-receptor-blokkolót, és ha szükséges volt, diuretikumot, hosszú hatású nitrátot, digoxint és thrombocyt-, illetve véralvadásgátló gyógyszereket tartalmazó standard terápiában részesült.

A beválasztási kritériumok az alábbiak voltak: 1. perzisztens tünetek (terhelésre jelentkező dyspnoe, fáradékonyság, orthopnoe, paroxysmalis nocturnalis dyspnoe vagy oedema, önmagában vagy kombinációban) a szívelégtelenség optimális kezelése ellenére legalább 12 héten át, illetve stabil dózisok mellett az utóbbi négy hétben; 2. ACE-gátló és béta-blokkoló kezelés kezdődött legalább hat hónappal a vizsgálat indulása előtt; 3. ejekciós frakció (EF) $\leq 45\%$ a szívultrahang alapján.

A kórelőzmény adatainak összegyűjtése

A szívelégtelenséggel kapcsolatos tüneteket az NYHA szerint osztályozták. A betegek kitöltötték egy balkamra-diszfunkciós kérdőívet (LVD-36), hogy érté-

Kivonatos ismertetés. A teljes közlemény megjelent: Fragasso G, Persenghin G, De Cobelli F, Esposito A, Palloshi A, Lattuada G, et al. Effects of metabolic modulation by trimetazidine on left ventricular function and phosphocreatine/adenosine triphosphate ratio in patients with heart failure. Eur Heart J 2006;27:942-8.

kelhessék a balkamra-diszfunkció hatását a mindennapi életre és a közérzetre. Általános életminőség-értékelést (QOL) végeztek vizuális analóg skála (0–100) segítségével. Továbbá vérmintát vettek az agyi natriureticus peptid szérumszintjének (NT-pro BNP; Roche Diagnostics, Basel, Svájc) mérésére a spektroszkópiát megelőző reggelen.

Vizsgálatok

Futópados terheléses vizsgálatot végeztek reggel, éhgyomorral, a Bruce-protokoll alapján.

Az echokardiográfia minden betegnél azonos szívultrahang-készülékkel történt, széles frekvenciájú transzducerrel, amely képes második harmonikus leképezésre (S4 1,8/3,6 MHz transzducer). Csúcsi négyüregi nézetben megmérték a bal kamrai végdiasztolés (EDV) és végszisztolés (ESV) volument, egysíkú Simpson-szabály alkalmazásával, majd kiszámították a bal kamra ejekciós frakcióját az (EDV–ESV)/EDV képletrel. Kiszámították a Tei-indexet.

A ^{31}P -MR-spektroszkópia-analízis a már előző tanulmányokban leírt protokoll szerint történt. Meghatározták a szabad zsírsavak szintjét.

Statisztikai elemzés

Az elemzéshez az SSPS (10.0 verzió; SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) szoftvert alkalmazták. Minden egyes spektrum esetében megbecsülték a jel-zaj arányt (SNR) a foszfokreatin/adenozin-trifoszfát részére kalkulált Cramer-Rao standard deviációból (CRSD), amely a spektrális kvantifikáció pontosságának indikátora.

Valamennyi ^{31}P -MR-spektrum esetében a foszfokreatin/adenozin-trifoszfát CRSD-értékét elosztották a foszfokreatin/adenozin-trifoszfát aránnyal, így egy relatív CRSD- (rCRSD-) értéket kaptak, amely fordítottan arányos a jel-zaj arány értékével.

Az ergometriás és echokardiográfias változók normalitását a Shapiro–Wilk-statisztika alapján tesztelték.

A változást a placebokezelés végén és a trimetazidinkezelés végén észlelt változó értékek különbségeként értelmezték. A két kezelés közötti különbség összehasonlításához páros t-próbát vagy Wilcoxon-próbát végeztek. A csoportok közötti kiindulási értékeket kétváltozós t-próba vagy Mann–Whitney-teszt segítségével hasonlították össze. Elvégezték a McNemar-szimmetriapróbát, hogy megvizsgálják az NYHA-osztály változását az egyes kezelések között.

Kiszámították a Pearson-féle korrelációs koefficiens az ejekciós frakció és a foszfokreatin/adenozin-trifoszfát közötti összefüggés jellemzéséhez. A szignifikanciaszintet $p < 0,05$ -ban határozták meg.

Tizenkét betegből álló minta ér el 80%-os erőt a foszfokreatin/adenozin-trifoszfát arány legalább 30%-os különbségének detektálásához, ahol a trimetazidin- és placebokezelés utáni foszfokreatin/adenozin-trifoszfát arányok közötti különbségre becsült standard deviáció (SD) 0,45.

Eredmények

Mind a 12 beválasztott beteg befejezte a tanulmányt. Egyikük sem számolt be jelentős mellékhatásról. A vizsgálat ideje alatt egyik beteg sem hagyta abba a kezelést, amely ACE-gátlóból, angiotenzinreceptor-blokkolókból, béta-blokkolókból, nitrátból és digoxinból állt, illetve nem változtatta meg az előzetesen beállított dózisát. A trimetazidin hatására öt betegnél nem változott az NYHA-osztály, és legalább egy fokot csökkent a többi hét beteg esetében. Összességében az NYHA-osztály $3,04 \pm 0,26$ -ról $2,45 \pm 0,52$ -ra csökkent ($p = 0,005$). Ennek megfelelően az LVD-36-score 30 ± 18 -ről 23 ± 15 -re csökkent ($p = 0,04$), míg a QOL-score nem változott lényegesen (65 ± 13 -ről 75 ± 15 -re, $p = 0,05$). A szérumbNP- (agyi natriuretikus peptid) és szabadzsírsav-szintjében nem találtak szignifikáns változást a placebo- és trimetazidinkezelés között (694 ± 489 -ről 449 ± 209 pg/ml-re, $p = 0,05$; illetve $0,57 \pm 0,32$ -ről $0,57 \pm 0,27$ mmol/l-re, $p = 0,48$).

Ergometria

A nyugalmi szívfrekvencia magasabb volt a trimetazidin, mint a placebo esetében (77 ± 14 , illetve 69 ± 9 /min, $p = 0,03$). A trimetazidinkezelés esetében a placebohoz képest a csúcs-MET (metabolikus ekvivalens) szignifikánsan magasabb volt ($8,78 \pm 2,72$, illetve $7,44 \pm 1,84$, $p = 0,03$), míg a teljes ergometriaidő (334 ± 156 , illetve 323 ± 148 s, $p = 0,36$) és a csúcs-RPP (pulzus-nyomás kettős szorzat) nem változott szignifikáns módon ($18\,894 \pm 4893$, illetve $17\,462 \pm 3601$ Hgmm pm, $p = 0,09$).

Echokardiográfia

A trimetazidinkezelés szignifikánsan növelte az ejekciós frakciót (33 ± 9 -ről 39 ± 9 %-ra). Nyolc beteg esetében az ejekciós frakció növekedett, míg a többi négy betegnél kissé csökkent (36 ± 7 -ről 33 ± 8 %-ra). A Tei-index változása nem volt szignifikáns a placebo- és a trimetazidinkezelés között.

Cardialis foszfokreatin/adenozin-trifoszfát arány

A cardialis foszfokreatin/adenozin-trifoszfát arányát általában $1,35 \pm 0,33$ volt placebo esetében, de 33%-kal, $1,80 \pm 0,50$ -re ($p = 0,03$) növekedett trimetazidin hatására (1. ábra). Trimetazidinkezelés alatt a foszfokreatin/adenozin-trifoszfát arány kilenc betegnél emelkedett, és csökkent annál a három betegnél, akiknél csökkent az ejekciós frakció is ($1,64 \pm 0,40$ -ról $1,26 \pm 0,49$ -

A teljes standard terápiában részesülő, szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében trimetazidin adására javulhat a funkcionális osztálybesorolás és a balkamra-funkció.

ra). Ugyanakkor nem találtak szignifikáns összefüggést az ejekciós frakció és a foszfokreatin/adenozin-trifoszfát arány között ($r=0,13$).

Megbeszélés

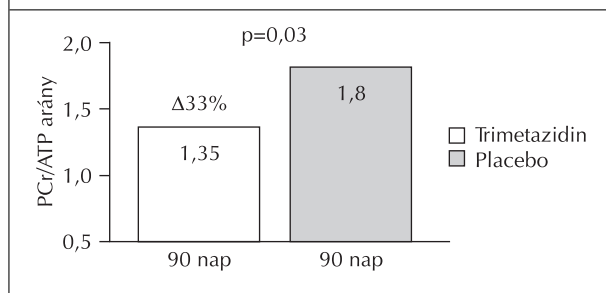
A tanulmány eredményei azt mutatják, hogy a teljes standard terápiában részesülő, szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében trimetazidin adására javulhat a funkcionális osztálybesorolás és a balkamra-funkció. A foszfokreatin/adenozin-trifoszfát arány trimetazidin által kiváltott javulása, mint a myocardialis energetika indikátora, alátámasztja azt a feltételezést, hogy ezek az előnyös klinikai hatások valószínűleg a myocardialis magas energiájú foszfátok intracelluláris szintjének megőrzéséből adódnak. Ezek az eredmények különösen érdekesnek tűnnek, főként a korábbi bizonyítékok szemszögéből, amely szerint a foszfokreatin/adenozin-trifoszfát arány a mortalitás szignifikáns előrejelzője.

A trimetazidinkezelés alatt megfigyelt, magasabb nyugalmi és csúcsergometriás szívfrekvencia, a stabil dózisu béta-blokkolók ellenére, nehezen magyarázható meg. Sőt, valamennyi előzetes klinikai tanulmány azt bizonyította, hogy ez a szer nem fejt ki szignifikáns hatást a szívfrekvenciára és a vérnyomásra. Ugyanakkor figyelembe véve, hogy sem a nyugalmi, sem a csúcsergometriás RPP nem különbözött a kezelések között, feltételezték, hogy a megfigyelt szívfrekvencia-növekedés nincs kapcsolatban a trimetazidin közvetlen farmakológiai hatásával.

Annak ellenére, hogy nem találtak szignifikáns javulást a terhelési kapacitásban a trimetazidin és a placebo összehasonlításában, egy korábbi tanulmányban, amelyben cardiopulmonalis terhelési tesztet alkalmaztak, összefüggést találtak a balkamra-funkció javulása és a csúcs- VO_2 között balkamra-diszfunkcióban szenvedő betegekben, akiket trimetazidinnel kezeltek. Ezek az eltérő eredmények valószínűleg a futópados terhelési vizsgálati idő egyszerű értékelésével összehasonlítva a cardiopulmonalis terhelési teszt nagyobb pontosságából erednek.

1. ÁBRA

A foszfokreatin/adenozin-trifoszfát hányados vizsgálata szívelégtelenségben szenvedő betegeken. A hányados a trimetazidint szedő betegek esetében 33%-kal nőtt



Következtetések

Tanulmányunk eredményei alátámasztják azt a koncepciót, hogy a trimetazidinhoz hasonló, metabolikus modulátorok adása hatékony adjuváns terápiát jelenthet szívelégtelenségben. Sőt, a trimetazidin javítja a funkcionális osztálybesorolást, a terhelhetőséget és a balkamra-funkciót szívelégtelenségben. Ezek az előnyös hatások a trimetazidin által kiváltott foszfokreatin/adenozin-trifoszfát arány megfigyelt növekedésével állnak összefüggésben, amely a myocardialis, magas energiájú foszfátok intracelluláris szintjének megőrzését jelzi.

Bár az a feltevés, hogy a metabolikus moduláció egy új terápiás elemet jelentene szívelégtelenségben, igen sokatmondó, az a kérdés, hogy a megfigyelt előnyös hatások átfordíthatók-e csökkent morbiditásba és mortalitásba, további vizsgálatokat igényel. Jelen vizsgálat eredménye nagyméretű tanulmányokat indokol, amelyek a hosszú távú hatásokat vizsgálják a metabolikus moduláció morbiditása és mortalitása tekintetében szívelégtelenségben szenvedő betegeken.

dr. Herczeg Béla

Hetényi Géza Megyei Kórház, Kardiológia, Szolnok