

A trimetazidinterápia lehetőségei diabetesez koszorúérbetegeken

Nagy András

THErapy WITH TRIMETAZIDINE IN DIABETIC
PATIENTS WITH CORONARY DISEASE

Diabetesez szívben az érfali merevség miatt korlátozott a hemodinamikai szerek hatékonysága. A metabolikusan ható szerek – mint a trimetazidin – átkapcsolják az energiatermelést a diabetesre jellemző zsírsav-oxidációból a hatékonyabb glükolízisbe. Az energiatermelés javulásával a kontraktilitás fokozódik. Három vizsgálatot végeztek diabeteses ischaemiás szívbetegeken trimetazidinnel. Ezekben a trimetazidin javította a diabeteses betegek balkamra-funkcióját, anélkül, hogy a frekvencia vagy a vérnyomás változott volna. A glykaemiás kontroll markerei szintén javultak. A trimetazidin a keringő endothelin-1 szintjét is csökkentette. A trimetazidin biztonságosan és hatékonyan alkalmazható diabetes mellitus és komorbid ischaemiás szívbetegség esetén a myocardiumfunkció és a glykaemiás kontroll javítására.

In the diabetic heart the efficacy of haemodynamic agents is limited due to vascular stiffness. Metabolic drugs such as trimetazidine switch energy production from fatty acid oxidation typical to diabetes to the more efficient glycolysis. The improved energy production increases contractility. Three studies have been conducted with trimetazidine in patients with comorbid diabetes and coronary artery disease. In these, trimetazidine improved left ventricular function without modifying heart rate or blood pressure. Markers of glycaemic control also improved. Trimetazidine also reduced the levels of circulating endothelin-1. In conclusion, trimetazidine is a safe and effective drug that improves both myocardial function and glycaemic control in patients with coexisting diabetes and coronary artery disease.

**metabolikus terápia, diabetes,
ischaemiás szívbetegség, trimetazidin**

**metabolic therapy, diabetes,
coronary heart disease, trimetazidine**

dr. Nagy András (levelezési cím/correspondence): Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórháza,
I. Sz. Belgyógyászati (Kardiológia) Osztály/Bács-Kiskun County Hospital,
1st Department of Internal Medicine (Cardiology);
H-6000 Kecskemét, Nyíri út 38. E-mail: nagy@kkm.hu

Érkezett: 2007. február 26. Elfogadva: 2007. március 20.

A diabetes mellitus már jelenleg is magas prevalenciája a világ valamennyi régiójában további jelentős emelkedés előtt áll. Az Egyesült Államokban 1988–1994 között végzett NHANES III vizsgálat során a teljes lakosságnak megfelelő nagy létszámú mintában a 2-es típusú cukorbetegség prevalenciája az 1997-es ADA-kritériumok szerint 7,8% volt, míg 12,3% a 40–74 éves korosztályban (1). Ez az arány mintegy 50%-os növekedést mutat a megelőző, 1970 és 1976 között lefolytatott NHANES II vizsgálatban mértekhez képest (2). Európában a 2-es típusú diabetes prevalenciája a korral változóan 3% alatti a 30–39 éves korosztályban, illetve 25% körüli a 70 év feletti egyének között [DECODE vizsgálat (3)]. Noha a cukorbetegség kialakulása általában az élet ötödik vagy hatodik évtizedére tehető, egyre inkább a figyelem középpontjába kerülő népegészségügyi kérdés a gyermekkorban fellépő diabetes mellitus. Az életkor mellett az elhízás a 2-es típusú diabeteshez társuló másik elsődleges kockázati faktor. Egyes etnikai csoportokban – bennszülött indiánok vagy az afrikai eredetű amerikaiak – még magasabb a prevalencia. A diabetes világméretű terjedésére vonatkozó előrejelzések szerint 2025-re 300 millió beteg várható (4). Ez az ijesztő

adat legjobban a népesség elkényelmesedésével és az étrendben bekövetkező változásokkal magyarázható, amelyek elősegítik az elhízást és következményesen a 2-es típusú diabetes kialakulását.

2-es típusú cukorbetegség és a cardiovascularis betegségek

Az ischaemiás szívbetegség a diabetes mellitus egyik legjelentősebb szövődménye. A cardiovascularis betegségek képezik a cukorbeteg vezetők halálokat. A diabetes és az ischaemiás szívbetegség együttes fennállása megkétszerezi a mortalitási arányt a nem diabeteses koszorúérbetegekéhez képest (5).

Az ischaemiás szívbetegség prevalenciája szignifikánsan nagyobb a diabeteses populációban, mint a normoglykaemiás személyek között. A Framingham vizsgálatban résztvevők között a szívelégtelenség kifejlődésének kockázata férfiakon 2,4-szer, nőknél 5,1-szer magasabb volt diabeteses fennállása esetén (6). A DECODE diabeteseseken végzett páneurópai epidemiológiai vizsgálat volt (5). Ebben a tanulmányban a glykaemia volt az öt és tíz éven belüli cardiovascularis mortalitás egyik leg-

robusztusabb markere. Egy prospektív finn tanulmány szerint a hyperglykaemia a szívinfarktus kockázatának megkétszereződésével jár; ez hasonló mértékű, mint a dyslipidaemiában megfigyelhető kockáztnövekedés (7). Az Izraeli Ischaemiás Szívbetegség projektben – 21 éven át tartó, 9734 férfi közalkalmazotton végzett vizsgálat volt – diabetesben a macrovascularis szövődmények okozta halálozás nagyobb volt (8). Ebben a vizsgálatban a halált okozó ischaemiás stroke valószínűsége diabetesben 1,68-szorosnak bizonyult a nem diabeteses résztvevőkhöz képest.

A cukorbetegség cardiovascularis kockázatra gyakorolt hatásának elemzésekor számos jellegzetesség érdemel figyelmet. A sokáig aszimptomatikus diabeteses beteg diagnózisa jelentősen késhet. A teljes populációban végzett NHANES vizsgálatban a diabetes kritériumait az éhomi vércukorszint alapján teljesítő egyének egyharmada diagnosztizálatlan volt (1). A cardiovascularis szövődmények ugyanakkor már a betegség korai szakaszában kialakulnak. A csökkent glükóztoleranciájú egyénekben a macrovascularis szövődmények aránya kétszeres a normoglykaemiásokéhoz képest (9). A UKPDS vizsgálatban az ischaemiás szívbetegség kockázata lineáris összefüggésben volt a glykaemia mértékével (10).

A cardiovascularis betegségben szenvedők számának növekedéséhez hozzájárul az is, hogy egyre korábbi életkorban alakul ki 2-es típusú diabetes mellitus. A Framingham vizsgálatban a cukorbetegséggel megélt minden tízéves időszak 1,38-szorosára emeli az ischaemiás szívbetegség előfordulását, illetve 1,86-szorosára az ischaemiás szívbetegség okozta halálozás mértékét (11). Ennek alapján a diabetes minél korábbi kialakulása az élet későbbi szakaszában a cardiovascularis szövődmények egyre nagyobb kockázatát eredményezi. További fontos tényező, hogy a diabetes progresszív betegség, az inzulinrezisztencia az idő előrehaladtával fokozódik, ezért egyre nehezebb elérni a glykaemiás kontrollt. Mivel a cardiovascularis kockázat fordítottan arányos a vércukorkontrollal, az idő előrehaladtával egyre romló glykaemiás kontroll a kockázat növekedéséhez vezet (10).

A 2-es típusú diabetes kezelése

A 2-es típusú cukorbetegség kezelésében kezdetben életmódváltás, konkrétan diéta és fokozott fizikai aktivitás ajánlott. Ennek eredménytelensége esetén a következő lépés orális antidiabetikumok – szulfanilureák, biguanidok, glitazonok vagy meglitinidok – monoterápiában való alkalmazása. Ha megfelelő terápiás sikert így sem tudunk elérni, akkor orális készítmények kombinációja vagy egy orális szer inzulinvaló együttes adása ajánlott. A hosszú hatású inzulinkészítmények – mint a glargin inzulin – kifejlesztése segítette az inzulin adásának a betegség korábbi szakaszaiban való elkezdését. Tekintettel arra, hogy a 2-es típusú diabetes mellitus progresszív lefolyású betegség, a legtöbb beteg a kórfolyamat előrehaladtával átesik ezeken a kezelési lépcsőkön.

A cukorbetegség kezelésében első lépcsőként beve-

zetett, az életmóddal kapcsolatos prevenció intézkedések csökkenthetik a cardiovascularis szövődmények kockázatát (12). A STENO vizsgálatban felmérték az intenzív életmódváltás hatását a 2-es típusú diabetesben szenvedő, nagy cardiovascularis kockázatú betegeken, a standard kezeléssel összehasonlítva. Valamennyi beteg gyógyszeres kezelést kapott a magas vérnyomás, az emelkedett lipidszintek és a diabetes kezelésére. Azoknak a betegeknek a körében, akik intenzív életmód-vezetési tanácsadásban részesültek, a nyolcéves kezelés végén szignifikánsan kisebb volt a cardiovascularis betegségek kockázata a standard kezelésben részesülőkkel összevetve (13). Ezzel szemben a hasonló elrendezésű Danish Diabetes Care in General Practice vizsgálat – a glykaemiás kontrollban és a vérnyomásban megfigyelhető javulás ellenére – nem mutatott különbséget a mortalitásban, a szívinfarktusok vagy stroke-ok számában hatéves kezelés után (14).

A cardiovascularis funkció változása

Az érrendszer és a myocardium funkciójának változásai hozzájárulhatnak a diabetesben észlelt fokozott cardiovascularis morbiditáshoz és mortalitáshoz. Diabetesben csökken a homeosztatisz vasodilatatio. Ezt a megnövekedett oxidatív stressz és a proteinkináz C-aktivitás által mediált endotheliszfunkció magyarázhatja, továbbá az inzulinmediált trophicus aktivitás csökkenése (15). Szoros korreláció figyelhető meg az oxidatív stressz egyik markere, a nitrotirozin vascularis felhalmozódása és a 2-es típusú diabetes mellitusban észlelt hyperglykaemia között (16). A nitrotirozin peroxinitritből keletkezik, amelyet a nitrogén-oxid-szintetáz – egy, a magas plazmaglükózszint által indukált enzim – termel nitrogén-oxidból. Az endotheliszfunkció következménye érfali merevség. Ha ez a jelenség a coronariakeringésben lép fel, akkor az erek megnövekedett oxigénigény esetén nem képesek vasodilatációval reagálni, ezáltal az ischaemia veszélye más patológiás körülmények – mint az atherosclerosis – hiányában is növekszik (17). Ugyanakkor az atherosclerosis diabetesben gyorsabb progressziójú, különösen a distalis coronariaszegmensekben (18).

A myocardiumfunkció diabeteses betegeken megfigyelhető romlása legalább részben a szívizom energia-termelésének hátrányos változásával magyarázható. Diabetesben a myocardium inzulinrezisztenciája korán fellépő jelenség, és más faktoroktól függetlenül hajlamosít cardiomyopathia kialakulására (19). Ennek következményeként csökkent a myocardium glükózfelvétele és az ezt követő glükolízis (20). Kellő mérvű glükózellátás hiányában a szívizom energiatermelése fokozott mértékben függ az olyan ATP-től, amely a szabad zsírsavak oxidációjával termelődött, nem pedig a glükóz oxidatív foszforilációja által. Az ATP ezen forrása ugyanakkor az oxigénfogyasztás szempontjából kevésbé hatékony, mint a glükózoxidáció; így a myocardiumban úgynevezett energiaéhiesség alakul ki, majd következményesen csökken a bal kamra funkció-

1. TÁBLÁZAT

<i>A trimetazidinnel végzett klinikai vizsgálatok felépítése ischaemiás szívbetegség és diabetes mellitus fennállásakor</i>			
	1. vizsgálat (34)	2. vizsgálat (35)	3. vizsgálat (36)
Ország	Lengyel	Olasz	Olasz
Vizsgálati elrendezés	nyílt, longitudinális	randomizált, placebokontrollált, keresztezett	randomizált, placebokontrollált, párhuzamos
Betegszám	50 fő	16 fő	32 fő
Kezelés tartama	4 hét	2 hét+6 hónap	6 hónap
Egyéb alkalmazott szer	korábbi antianginás szerek	korábbi antianginás szerek; diétával egyensúlyban tartott DM	korábbi antianginás szerek
Bevételi kritérium	2-es típusú DM, koszorúér-okklúzió vagy korábbi AMI, pozitív terhelés	2-es típusú DM, dokumentált ISZB, elégtelen kezelési reakció, EF= <45%	2-es típusú DM, EF <50%, koszorúér-okklúzió vagy korábbi AMI, vagy angina miatti hospitalizáció
Végpontok	primer: terhelési kapacitás; szekunder: anginagyakoriság, anginasúlyosság, nitrátfogyasztás, hemodinamika, általános klinikai állapot	terhelési paraméterek; echokardiográfia; QT-szakasz; hormonok; glykaemiás kontroll; véráramlás	primer: bal kamrai végdiasztolés átmérő; szekunder: további echokardiográfiai paraméterek (2. táblázat).
<i>DM: diabetes mellitus; EF: ejekciós frakció; AMI: akut myocardialis infarctus; ISZB: ischaemiás szívbetegség</i>			

2. TÁBLÁZAT

	2. vizsgálat				3. vizsgálat			
	Kéthetes kezelés		Hat hónapos kezelés		Alapérték		Hat hónap múlva	
	Placebo	TMZ	Placebo	TMZ	Placebo	TMZ	Placebo	TMZ
Végdiasztolés átmérő (mm)	65,4±6,1	64,0±7,0	69,9±8,8	65,2±7,0	62,4±1,7	63,2±2,1	63,0±2,1	58,0±1,6*§
Végszisztolés átmérő (mm)	51,0±8,1	49,1±8,7	56,2±9,2	52,7±9,6	39,5±1,3	41,1±1,5	41,0±0,9	34,0±1,0*§
Végdiasztolés volumen (ml)	141±45	140±46	153±58	150±48	NA	NA	1,9±1,1	-3,7±1,9*§
Végszisztolés volumen (ml)	84,6±39,4	77,3±46,5	98,8±47,5	85,0±36,5§	NA	NA	0,48±0,4	-2,2±1,1*
Ejekciós frakció (%)	40,6±8,6	46,5±6,6§	36,4±8,0	44,8±7,5§	32,8±2,3	32,3±5,3	-2,4±1,1	5,4±0,5#
Frakcionális rövidülés (%)	21,1±6,4	24,1±7,1§	18,6±5,4	19,7±8,4	NA	NA	NA	NA
Falmozgásindex	NA	NA	NA	NA	1,38±0,3	1,37±0,2	1,42±0,21	1,26±0,16*
E/A hányados	NA	NA	NA	NA	0,64±0,12	0,68±0,1	0,64±0,6	0,89±0,3*
<i>NA: nincs adat; *: szignifikáns különbség az alapérték és a végpont között; §: szignifikáns különbség a trimetazidin (TMZ) és placebo között; #: szignifikáns különbség az alapértéktől számított változás nagyságában a trimetazidin- és a placebo csoport között; p<0,05</i>								

ja. Terhelés során a diabeteses szívben – a glükóz csökkent elérhetősége miatt – elmarad a fiziológiás átkapcsolás a hatékonyabb glükózmetabolizmus felé, és az energiatermelésben a szív csaknem kizárólag a szabad zsírsavak metabolizmusára kénytelen szorítkozni (21). Emiatt a diabeteses szívben romlik a myocardium teljesítménye.

Fokozott terhelés közepette a szívizmot a szabad zsírsavak metabolizmusa több szempontból is káro-

sítja: egyrészt potenciálisan toxikus metabolitok termelődnek, s a szívizomsejtekben felszaporodva szívritmuszavarokat okoznak (22); másrészt a piroszölősav-dehidrogenáz gátlásához és következményesen a tejsav-koncentráció fokozódásához, az intracelluláris pH csökkenéséhez vezet (23). A pH csökkenése a kontraktilitás romlásával társul, és az ATP-felhasználást az ionos homeosztázis fenntartása felé tolja el (24).

3. TÁBLÁZAT

A terhelési paraméterek változásai az 1. és 2. vizsgálatban

	1. vizsgálat (34)		2. vizsgálat (34)			
	Alap	Egy hónap múlva	Rövid távú kezelés (két hét)		Hosszú távú kezelés (hat hónap)	
	TMZ	TMZ	Placebo	TMZ	Placebo	TMZ
Terhelési idő(s)	383±136	440±137*	426±145	440±133	391±125	416±151
Teljes munka (MET)	8,67±2,4	9,39±2,5*				
1 mm ST-depresszióig eltelt idő (s)	302±129	358±146*				
Maximális ST-depresszió (mm)	1,91	1,82				
Anginás fájdalomig eltelt idő (s)	238±172	400±153*				
Kettős szorzat (Hgmm×frekvencia)	20,8	20,9	21,5±6,8	23,7±7,6†	20,2±5,4	19,0±8,3

*MET: metabolikus ekvivalenciaegység; *: szignifikáns különbség a kiindulási értékhez képest; †: szignifikáns különbség a trimetazidin (TMZ) és a placebo között.*

A cardiovascularis betegségek kezelése

Diabetesben az ischaemiás szívbetegség kezelését számos olyan körülmény nehezíti, ami nem jellemző a nem diabeteses populációban. A hagyományos hemodinamikai elven alapuló kezelési módszerek hatékonysága kisebb lehet, mint nem cukorbeteg esetében, mert az érfali merevség miatt a koszorúerek keringése kevésbé adaptív. Másfelől, a diabeteses szívre jellemző energiatermelési zavarok miatt az olyan metabolikusan ható szerek, mint a trimetazidin, a perhexilin és a ranolazin, alternatívát jelentenek az ischaemiás szívbetegség és a diabetes egyidejű fennállása esetén (25, 26, 27).

A trimetazidin a 3-ketoacil-CoA-tioláz (3-KAT) enzim szelektív inhibitora, ez az utolsó lépcső a szabad zsírsavak β -oxidációjáért felelős enzimatisz láncolatban (28). A szív myocytáiban az energiatermelés átkapcsolását eredményezi a zsírsav-oxidációból a glükolízisbe (29). Az energiatermelés hatékonyságának növekedése a kontraktilitás – ezáltal a szív pumpafunkciójának – javulását eredményezi. A trimetazidin ezenkívül stabilizálja az intracelluláris foszfokreatinin-raktárakat, csökkenti a celluláris acidózist, az intracelluláris szabadkalcium-szintet, és véd a szabad gyökök okozta károsodással szemben (30, 31). Mindezek a hatások az ATP fokozott hozzáférhetőségével magyarázhatóak, és védik a szívet az ischaemiás károsodással szemben.

Számos vizsgálatot végeztek, amelyben igazolták a trimetazidin hatékonyságát és biztonságosságát koszorúér-betegségben mind monoterápiában, mind hemodinamikai hatású antianginás szerekkel kombinálva (32, 33).

Klinikai vizsgálatok trimetazidinnel

A trimetazidin hatékonyságát és biztonságosságát ischaemiás szívbetegség és diabetes együttes fennállásakor három klinikai vizsgálatban elemezték (1. táblázat). Ezek közül az első vizsgálat stabil angina pectoris betegek körében lefolytatott nagy létszámú – Lengyelországban, 700 betegen végzett – nyílt vizsgálat, a TRIMPOL-1 vizsgálat alvizsgálata volt. A bevételi kritériumok lehetővé tették, hogy a résztvevők közül az ötven diabeteses betegből alcsoportot képezzenek (34). A

második vizsgálat randomizált, keresztezett, placebo-kontrollált olasz tanulmány volt, 16 beteggel. Ennek a vizsgálatnak a különlegessége a kettős randomizációs eljárásban rejlett, ami lehetővé tette mind a rövid távú, mind a hosszú távú hatások kiértékelését (35). A harmadik vizsgálat szintén olasz, randomizált, placebo-kontrollált, párhuzamos elrendezésű vizsgálat volt. Ebben hat hónapon át adott trimetazidin balmkra-funkcióra gyakorolt hatását vizsgálták 32 diabeteses, csökkent balmkra-funkciójú ischaemiás szívbetegben (36).

Echokardiográfiás paraméterek

Az echokardiográfiás paramétereket a második és harmadik vizsgálatban mérték. A harmadik vizsgálatban a bal kamrai végdiasztolés átmérő volt a primer végpont. A trimetazidinnel kezelt csoportban a végdiasztolés átmérő szignifikáns csökkenését észlelték, szemben a placebo-csoporttal, ahol nem alakult ki változás. Valamennyi más echokardiográfiás paraméterben hasonlóan kedvező változást észleltek trimetazidinkezelés mellett (2. táblázat).

A második vizsgálatban a balmkra-funkció echokardiográfiás markereinek javulását észlelték a trimetazidinnel kezelt csoportban mind rövid, mind hosszú távon. Rövid időtartamú kezelést követően mind az ejekciós frakció ($p < 0,001$), mind a bal kamra frakcionális rövidülés ($p = 0,04$) szignifikánsan magasabb volt a trimetazidinnel kezelt csoportban. Hosszú távú kezelést követően az ejekciós frakció tekintetében megmaradt a különbség, ugyanakkor a frakcionális rövidülésben a különbség már nem bizonyult szignifikánsnak. Ezenkívül hat hónapos kezelést követően a végdiasztolés átmérő ($p = 0,003$), a végszisztolés átmérő ($p = 0,01$) és a végszisztolés volumen mindegyike szignifikánsan alacsonyabb volt a trimetazidinnel kezelt csoportban.

Terhelési paraméterek

Az első vizsgálatban a terhelési paraméterek képezték az elsődleges végpontot. Négyhetes trimetazidinkezelést követően szignifikánsan javult a teljes terhelési idő

4. TÁBLÁZAT

Glykaemiás kontroll 16 beteg kéthetes, illetve hat hónapos trimetazidin- vagy placebokezelését követően

	Rövid távú kezelés (két hét)				Hosszú távú kezelés (hat hónap)			
	Placebo	TMZ	Δ	<i>p</i>	Placebo	TMZ	Δ	<i>p</i>
Glükóz (mg/dl)	136±40	121±30	14,9	0,02	140±43	125±36	15,5	NS
HbA _{1c} (%)	7,1±1,3	7,1±1,3	–	NS	7,8±1,4	7,1±1,1	0,7	0,06
Leszorítás utáni AGF (μ mol/dl/min)	2,9±2,5	4,0±2,4	–1,1	0,03	2,0±1,2	3,1±1,8	–1,0	0,01
Alap AGF	0,6±0,4	0,9±0,6	–0,26	NS	0,6±0,4	0,5±0,4	0,08	NS
M (mg/ttkg/min)	3,3±1,6	4,0±1,8	–0,7	0,003	2,7±1,6	3,5±1,5	–0,8	0,01

HbA_{1c}: glikozilált hemoglobin; AGF: az alkar glükózfelvele; M: glükózinfúzió sebessége a leszorítás alatt; TMZ: trimetazidin; NS: nem szignifikáns. Az adatok átlag±SD formában szerepelnek. A valószínűségeket kétmintás t-próbával vagy a Wilcoxon-teszttel számították. Δ : a paraméterek közötti átlagos különbség

($p<0,01$), a teljes munka ($p<0,01$), az 1 mm-es ST-szakasz-depresszióig ($p<0,01$) és az anginás fájdalom felléptéig eltelt idő ($p<0,01$) (3. táblázat). Ezenkívül az ST-szakasz süllyedésének maximális mértéke szignifikánsan kisebb volt a vizsgálat végén. Ugyanakkor a kettős szorításban nem észleltek szignifikáns változást.

Az első vizsgálatban az anginás rohamokat jellemző szekunder végpontok a következők voltak. Négyhetes trimetazidinkezelés után a kiinduláshoz képest szignifikánsan csökkent az anginás rohamok száma (3,06 vs. 4,79 hetente; $p<0,01$), azok súlyossága (1,39 vs. 1,78 a CCS-beosztás szerint; $p<0,01$), és az anginák intenzitása (1,69 vs. 2,2 a Borg-skálán; $p<0,01$). A betegek heti nitrátigényük csökkenéséről számoltak be (2,29 vs. 4,2 adag; $p<0,01$). A kezelőorvos az általános klinikai hatékonyságot a betegek 67,2%-ánál kiválónak vagy jónak minősítette, míg 8,2%-uknál gyengének vagy romlottak. Az életminőség a kezelt betegek 75,5%-ánál kitűnő vagy jó volt, 2%-uknál romlott.

A második vizsgálatban a terhelési időben nem mutatkozott szignifikáns különbség a két kezelési csoportban. Ugyanakkor a maximális frekvencia-vérnyomás kettős szorítás szignifikánsan magasabb volt a trimetazidincsoportban a rövid tartamú kezelést követően ($p=0,01$). A terhelési kapacitás javulását a NYHA-beosztás egy stádiummal való csökkenésével mérték, ez tíz betegnél kéthetes trimetazidinkezelés után, nyolc betegnél pedig hat hónapos kezelést követően javult. Ezzel szemben a NYHA-stádium javulását egy placeboval kezelt beteg sem észlelték.

Hemodinamikai és EKG-változók

Ezekben a vizsgálatokban sem a frekvencia, sem a vérnyomás nem változott. A második vizsgálatban a QTc-intervallumot külön is elemezték. Nem észlelték a QTc-szakasz kóros megnyúlását, és nem mutatkozott különbség sem a rövid, sem a hosszú tartamú kezelési ágban.

Glykaemiás kontroll

A második vizsgálatban az éhomi vércukor szignifikánsan alacsonyabb volt kéthetes trimetazidinkezelést kö-

vetően a placebohoz képest (4. táblázat). A különbség mértékét hat hónapos kezelést követően hasonlóan találták, bár a kisebb minta miatt ez már nem volt statisztikailag szignifikáns. A glükozilált hemoglobin szignifikánsan alacsonyabb volt hat hónapos trimetazidinkezelést követően, ami jobb glykaemiás kontrollra utalt. A HbA_{1c}-szintek értékelése nem releváns a kéthetes kezelési ágban, mert a protein ételtideje az akut kezelés eredményességének megítélését nem teszi lehetővé. A javult vércukorkontrollt támasztják alá azok a megfigyelések is, amelyek szerint az alkar glükózfelvelelének szignifikáns javulását észlelték a leszorítás végén, továbbá a leszorítás alatt szignifikánsan magasabb volt a glükózinfúzió sebessége.

Szérumlipidek és endotelin-1

A triglicerid és a szabad zsírsavak vérszintjeiben nem találtak szignifikáns különbséget a trimetazidin- és a placebo csoport között sem a rövid, sem a hosszú távú kezelés során (második vizsgálat). Ezzel szemben az endotelin-1-szint szignifikánsan alacsonyabb volt trimetazidinkezelést követően mind két hét után ($p<0,001$), mind hat hónap múlva ($p=0,03$).

Összegzés

Trimetazidinnel végzett három klinikai kísérletben, amelyet diabetes mellitus és koszorúér-betegség együttes fennállásában végeztek, a balkamra-funkció jelentős javulását észlelték mind rövid, mind hosszú távú kezelés során. Ezek az eredmények egybevágóak számos más vizsgálatban megfigyelttel, amelyeket olyan ischaemiás szívbetegségeken végeztek, akik nem voltak diabetesesek (32, 33). A trimetazidin hatásmechanizmusa különösen előnyös lehet diabeteses betegek esetében, ahol csökkent a myocardium glükózfelvelele, és az ATP termelődése eltolódik a szabad zsírsavak oxidációja felé. A trimetazidin gátolja a szabad zsírsavak oxidációját, ezáltal az energiatermelést a jóval hatékonyabb glikolízis és az oxidatív foszforiláció irányába kapcsolja át.

A nem diabeteses betegekkel végzett korábbi vizsgálatok eredményével összhangban a trimetazidin javítja

a diabeteses betegek balkamra-funkcióját, anélkül, hogy változás állna be a frekvenciában, a vérnyomásban vagy a szívritmusban. Kiemelendő, hogy a trimetazidin nem befolyásolja a QT-időt, ellentétben egy másik 3-KAT gátlószerral, a ranolazinnal (35, 37).

A glykaemiás kontroll markerei szintén javultak trimetazidinkezelés hatására. Ez a megfigyelés összhangban állhat a trimetazidin hatásmechanizmusával, amely a glükóz felhasználását stimulálja a szívizomban, ezáltal a perifériás keringésből a glükóz kivonását segítheti elő (29). Hasonló mechanizmus érvényesül a harántcsikolt izomzatban is.

A trimetazidin ezenfelül csökkenti a keringő endotelin-1 szintjét diabeteses betegeken (35). Ez azért jelentős, mert az emelkedett endotelin-1-szint a mortalitás ismert faktora krónikus szívelégtelenségben (38). A trimetazidin e hatásának a háttere nem kellően tisztázott még. Lehetséges, hogy a szer közvetlenül hat a vascularis endotheliumra vagy a javult myocardium-funkció indirekt következménye is lehet.

Összegezve: A trimetazidin biztonságosan és hatékonyan alkalmazható diabetes mellitus és komorbid ischaemiás szívbetegség esetén a myocardiumfunkció és a glykaemiás kontroll javítására.

IRODALOM

- Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in US adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Diabetes Care* 1998;21:518–24.
- Harris MI, Hadden WC, Knowler WC, Bennett PH. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in the U.S. population aged 20–74 years. *Diabetes* 1987;36:523–34.
- Balkau B, Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Pyorala K; DECODE Study Group; European Diabetes Epidemiology Group. Prediction of the risk of cardiovascular mortality using a score that includes glucose as a risk factor. The DECODE Study. *Diabetologia* 2004;47:2118–28.
- King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21:1414–31.
- Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434–44.
- Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974;34:29–34.
- Lehto S, Ronnema T, Haffner SM, Pyorala K, Kallio V, Laakso M. Dyslipidemia and hyperglycemia predict coronary heart disease events in middle-aged patients with NIDDM. *Diabetes* 1997;46:1354–9.
- Tanne D, Yaari S, Goldbourt U. Risk profile and prediction of long-term ischemic stroke mortality: a 21-year follow-up in the Israeli Ischemic Heart Disease (IIHD) Project. *Circulation* 1998;98(14):1365–71.
- Laakso M, Lehto S. Epidemiology of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Rev* 1997;5:294–315.
- Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999;281(21):2005–12.
- Fox CS, Sullivan L, D'Agostino RB Sr, Wilson PW; Framingham Heart Study. The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality: the Framingham Heart Study. *Diabetes Care* 2004;27:704–8.
- Bassuk SS, Manson JE. Epidemiological evidence for the role of physical activity in reducing risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease. *J Appl Physiol* 2005;99:1193–204.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383–93.
- Olivarius NF, Beck-Nielsen H, Andreassen AH, Horder M, Pedersen PA. Randomised controlled trial of structured personal care of type 2 diabetes mellitus. *BMJ* 2001;323(7319):970–5.
- Feener EP, King GL. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: role in cardiovascular disease. *Heart Fail Monit* 2001;1:74–82.
- Ceriello A, Quagliaro L, Catone B, et al. Role of hyperglycemia in nitrotyrosine postprandial generation. *Diabetes Care* 2002;25:1439–43.
- Nitenberg A, Valensi P, Sachs R, Cosson E, Attali JR, Antony I. Prognostic value of epicardial coronary artery constriction to the cold pressor test in type 2 diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and no other major coronary risk factors. *Diabetes Care* 2004;27:208–15.
- Henry P, Makowski S, Richard P, et al. Increased incidence of moderate stenosis among patients with diabetes: substrate for myocardial infarction? *Am Heart J* 1997;134:1037–43.
- Zoneraich S. Ischemic heart disease and diabetic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:1585–6.
- Meyer C, Schwaiger M. Myocardial blood flow and glucose metabolism in diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1997;80:94A–101A.
- Lopaschuk GD. Metabolic abnormalities in the diabetic heart. *Heart Fail Rev* 2002;7:149–59.
- Mumaghan MF. Effect of fatty acids on the ventricular arrhythmia threshold in the isolated heart of the rabbit. *Br J Pharmacol* 1981;73(4):909–15.
- Lopaschuk GD, Wambolt RB, Barr RL. An imbalance between glycolysis and glucose oxidation is a possible explanation for the detrimental effects of high levels of fatty acids during aerobic reperfusion of ischemic hearts. *J Pharmacol Exp Ther* 1993;264:135–44.
- Heusch G. Hibernating myocardium. *Physiol Rev* 1998;78:1055–85.
- Killalea SM, Krum H. Systematic review of the efficacy and safety of perhexiline in the treatment of ischemic heart disease. *Am J Cardiovasc Drugs* 2001;1:193–204.
- Pogatsa G. Metabolic energy metabolism in diabetes: therapeutic implications. *Coron Artery Dis* 2001;12(Suppl1):S29–S33.
- Piot C. Metabolic considerations in the treatment of coronary disease in diabetic patients. *Diabetes Metab* 2001;27(5pt2):S25–S29.
- 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;86:580–8.
- Fantini E, Demaison L, Sentex E, Grynberg A, Athias P. Some biochemical aspects of the protective effect of trimetazidine on rat cardiomyocytes during hypoxia and reoxygenation. *J Mol Cell Cardiol* 1994;26:949–58.
- Lavanchy N, Martin J, Rossi A. Anti-ischemic effects of trimetazidine: 31P-NMR spectroscopy in the isolated rat heart. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1987;286:97–110.
- Lagadic-Gossman D, Le Prigent K, Feuvray D. Effects of trimetazidine on pH regulation in the rat isolated ventricular myocyte. *Br J Pharmacol* 1996;117:831–8.
- McClellan KJ, Plosker GL. Trimetazidine. A review of its use in stable angina pectoris and other coronary conditions. *Drugs* 1999;58:143–57.
- Marzilli M. Cardioprotective effects of trimetazidine: a review. *Curr Med Res Opin* 2003;19:661–72.
- Szwed H, Sadowski Z, Pachocki R, et al. The antiischemic effects and tolerability of trimetazidine in coronary diabetic patients. A substudy from TRIMPOL-1. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999;13:217–22.
- Fragasso G, Piatti PM, Monti L, et al. Short- and long-term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2003;146:E18.
- Rosano GM, Vitale C, Sposato B, Mercurio G, Fini M. Trimetazidine improves left ventricular function in diabetic patients with coronary artery disease: a double-blind placebo-controlled study. *Cardiovasc Diabetol* 2003;2:16–24.
- Schram G, Zhang L, Derakhchan K, Ehrlich JR, Belardinelli L, Nattel S. Ranolazine: ion-channel-blocking actions and in vivo electrophysiological effects. *Br J Pharmacol* 2004;142:1300–8.
- Pacher R, Stanek B, Hulsmann M, et al. Prognostic impact of big endothelin-1 plasma concentrations compared with invasive hemodynamic evaluation in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:633–41.