

Metabolická léčba stabilní anginy pectoris

MUDr. Andrea Chudíková, doc. MUDr. Petr Ošťádal, Ph.D.

Kardiologické oddělení, Kardiiovaskulární centrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

Léčba stabilní anginy pectoris (AP), založená na ovlivnění metabolismu kardiomyocytů, je zkoumána již řadu let. Nové přístupy ve zlepšování a optimalizaci energetického metabolismu srdce farmakologickým ovlivněním komplexní kaskády dějů během ischemie na různých úrovních jsou slibnými prostředky k protekci kardiomyocytů. Základním principem je inhibice oxidace mastných kyselin a stimulace glukózového metabolismu. Nabízejí se však i jiné postupy, jako například ovlivnění zásoby ATP přímým zásahem do metabolismu nukleotidů. U nás nejrozšířenějším a již tradičním preparátem je trimetazidin, jehož účinky na zvýšení tolerance zátěže a snížení frekvence anginózních záchvatů u pacientů se stabilní AP byly opakovaně ověřeny v praxi. V některých zemích jsou k dispozici ještě ranolazin a v určitých omezených indikacích i perhexilin. Ve fázi klinického výzkumu je využití některých dalších látek, včetně komerčně dostupných preparátů (alopurinol, D-ribóza, L-karnitin).

Klíčová slova: angina pectoris, trimetazidin, ranolazin, alopurinol.

Metabolic treatment of stable angina pectoris

The treatment of stable angina pectoris (AP) based on affecting cardiomyocyte metabolism has been under investigation for a number of years. New approaches in improving and optimizing cardiac energy metabolism by pharmacologically intervening in a complex cascade of events during ischemia at various levels are promising methods to protect cardiomyocytes. The basic principle involves inhibition of fatty acid oxidation and stimulation of glucose metabolism. Also available, however, are other strategies, such as affecting ATP storage by directly interfering with nucleotide metabolism. In the Czech Republic, trimetazidine is the most widespread and well-established drug; its effects on increasing exercise tolerance and reducing the rate of angina attacks in patients with stable AP have repeatedly been proved in practice. In some countries, ranolazine and, in certain limited indications, perhexiline are also available. The use of some other substances, including commercially available agents (allopurinol, D-ribose, L-carnitine), is in the phase of clinical research.

Key words: angina pectoris, trimetazidine, ranolazine, allopurinol.

Úvod

Stabilní angina pectoris (AP) patří k nejčastějším chronickým formám ICHS, u poloviny nemocných je primární manifestací ICHS. Prevalence AP jak u mužů, tak u žen stoupá s věkem: z 0,1–1 % na 10–15 % u žen starších 65 let a z 2–5 % na 10–20 % u mužů stejného věku (1).

Vedoucím příznakem stabilní AP jsou bolesti na hrudi, typicky se objevující při námaze. Podkladem je přechodná ischemie myokardu, způsobená nepoměrem mezi dodávkou a spotřebou kyslíku. Taková dysbalance může znamenat buď zvýšenou srdeční práci bez odpovídajícího zvýšeného průtoku koronárním řečištěm, nebo primární redukci koronárního povodí (2).

Stupeň zátěže, tzv. anginózní práh, je obvykle nepřímo úměrný závažnosti stenózy koronárních tepen. Dlouhodobá prognóza pacientů se stabilní AP je variabilní. Stratifikace rizika (odhad rizika kardiiovaskulárního úmrtí) se provádí na základě hodnocení závažnosti poškození koronárního řečiště, a tedy rozsahu ischemie, výsledků zátěžových testů, funkce levé komory a samozřejmě celkového klinického zhodnocení (2).

Terapie nemocného s chronickými formami ICHS a tedy i se syndromem stabilní AP, zahrnuje režimová opatření, farmakologickou léčbu a koronární intervence, ať už katetrizační nebo chirurgické. Intervenní metody snižují frekvenci anginózních

záchvatů, ale ve srovnání se současnou farmakoterapií neovlivňují mortalitu a incidenci infarktu myokardu u většiny pacientů se stabilní AP (3, 4).

Farmakoterapie tedy zůstává základem terapie AP. Dá se rozdělit na farmakoterapii ovlivňující prognózu, kam patří antiagregace, léky stabilizující aterosgenezi (statiny, některé ACE-inhibitory a sartany) a betablokátory. Druhá skupina farmakoterapie ovlivňuje symptomy a ischemii. Lze ji dále rozdělit na léčbu anginózních záchvatů a na jejich profylaxi.

Cílem profylaktické antianginózní terapie je odstranit nebo alespoň zmírnit příznaky AP. Mechanismem účinku je jednak zpomalování srdeční frekvence, jednak vazodilatace a v neposlední řadě modulace srdečního metabolismu.

Bradykardizující látky a vazodilatancia jsou skupinami léků s hemodynamickým účinkem. Betablokátory snižují srdeční práci a spotřebu kyslíku snížením kontraktility myokardu a tepové frekvence. Blokátory kalciových kanálů mají jak vazodilatační, tak negativně inotropní a chronotropní účinek (verapamil a diltiazem). Nitráty působí koronární vazodilataci, snižují tonus a předcházejí spazmům koronárních tepen; navozují i vazodilataci v žilním řečišti, a tak snižují srdeční práci omezením žilního návratu.

U nás nejčastěji používanými medikamenty pro prevenci a ovlivnění anginózních záchva-

tů, pokud léčba, ovlivňující prognózu, neměla dostatečný efekt, jsou nitráty, často v kombinaci s dalšími hemodynamicky působícími léky. Jejich antianginózní a antiischemický účinek je ale potencován již jen málo a nezanedbatelně se přitom zvyšuje výskyt nežádoucích účinků plynoucích z jejich vlivu na hemodynamiku.

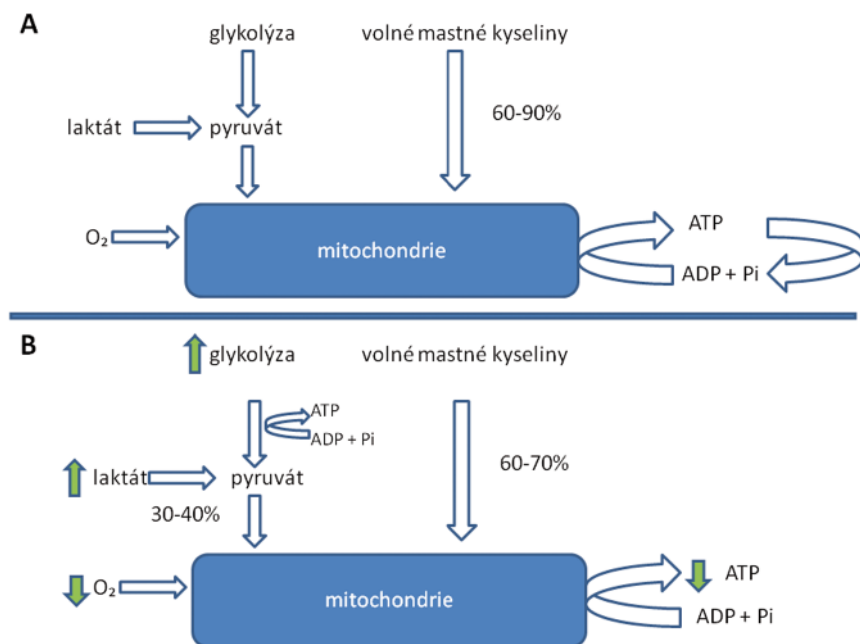
Slibnou cestou profylaxe ischemie je ovlivnění metabolismu myokardu – metoda známá již řadu let, ale stále pokládána za relativně novou.

Metabolické aspekty ischemie

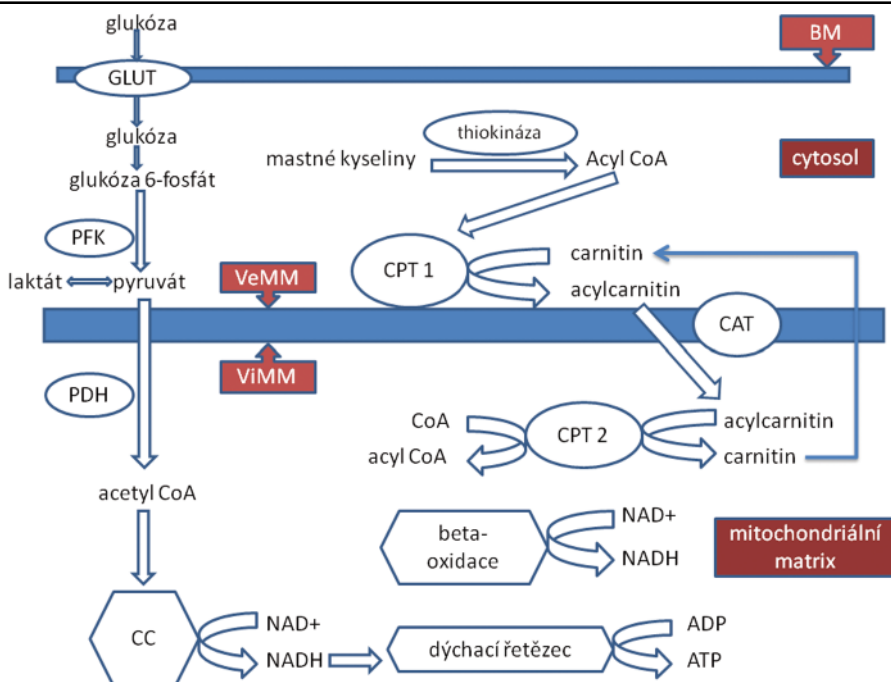
Pozdním projevům ischemie (EKG změny, bolest) předchází změny v metabolismu srdečních buněk. Za normálních okolností se valná většina energie potřebné pro syntézu ATP (přibližně 60–90 %) získává betaoxidací mastných kyselin. Zbytek tvoří oxidace pyruvátu a laktátu (obrázek 1). Oxidativní fosforylací se pak v mitochondriích tvoří samotný ATP. Pouze minimální množství, přibližně 5 % z celkem vyprodukovaného ATP, vzniká glykolýzou, ale i to je nezbytné pro udržení iontové stability a buněčné integrity.

Pro tvorbu ATP je nutný acetyl koenzym A (CoA), vznikající jednak metabolismem pyruvátu působením multienzymatického komplexu pyruvátdehydrogenázy a jednak oxidací mastných kyselin. Acetyl-CoA produkovaný oxidací glukózy závisí na aktivitě již zmíněného pyruvátdehydroge-

Interní Med. 2013; 15(6–7): 215–219

Obrázek 1. Schéma metabolismu kardiomyocytu

A – metabolismus za aerobních podmínek, B – metabolismus za anaerobních podmínek. ADP-adenozindifosfát, ATP-adenozintrifosfát, Pi-fosfát

Obrázek 2. Schéma metabolismu glukózy a mastných kyselin v kardiomyocytu

ADP – adenozindifosfát; ATP – adenozintrifosfát; BM – buněčná membrána; CAT – carnitin acetyl transferáza; CC – citrátový cyklus; CPT – carnitin palmitoyl transferáza; GLUT – glukózový transportér; NAD⁺/NADH – nikotinamadenin dinukleotid; PFK – phosphofruktokináza; PDH – pyruvátdehydrogenázový komplex; VeMM – vnější mitochondriální membrána; ViMM – vnitřní mitochondriální membrána

názového komplexu, zatímco acetyl-CoA, pocházející z oxidace mastných kyselin, závisí na jejich hladině v krvi a množství mastných kyselin vstupujících do mitochondriální matrix prostřednictvím na karnitinu závislém člunkovém mechanismu (obrázek 2). Čím vyšší bude dodávka acetyl-CoA, tím víc se inaktivuje pyruvátdehydrogenázový komplex a množství ATP, produkované metabolismem

glukózy, se sníží. Jinými slovy, oxidace mastných kyselin inhibuje metabolismus glukózy.

Snížený přísun kyslíku během ischemie vede ke změnám metabolismu kardiomyocytů.

Během mírné až střední ischemie se značně snižuje množství ATP, klesá mechanická práce a kontraktilita. Hlavním zdrojem energie je acetyl-CoA z betaoxidace mastných kyselin, i přes

větší nárok na kyslík. Dochází tedy k tzv. „plýtvání kyslíkem“. Současně se metabolismus postupně přesouvá k anaerobní glykolýze a produkci laktátu (obrázek 1). I přesto ještě nedochází k ireverzibilnímu poškození buněk.

Ve fázi těžké ischemie se dalším snížením dodávky kyslíku posiluje anaerobní glykolýza, porušuje se betaoxidace mastných kyselin, což má za následek hromadění jejich meziproduktů. Pyruvát se mění na laktát, který se akumuluje v buňkách, snižuje se pH a dochází k buněčné acidóze. Meziprodukty metabolismu mastných kyselin tvoří částice, které se zabudovávají do membrán buněk, což interferuje s fyziologickým stavem a vede k nestabilitě membrány.

V průběhu infarktu myokardu se paradoxně působením sympatiku zvyšuje dodávka volných mastných kyselin, což ještě podporuje v této chvíli nevýhodnou, kyslíkem plýtvající beta-oxidaci.

Během reperfuze se myokard postupně vrací k preischemické fázi. Oxidace mastných kyselin dále inhibuje oxidaci pyruvátu inhibicí pyruvátdehydrogenázového komplexu, což vede k „odpojení“ akcelerované glykolýzy a inhibované oxidace glukózy, která je zodpovědná za produkci vodíkových iontů. Zvyšuje se tedy poměr sodíku k vodíku a intracelulární koncentrace sodíku, což sekundárně zvyšuje nitrobuňkovou koncentraci vápníku. Tento děj přispívá ke kontraktilní postischemické dysfunkci a myokardu se v této fázi říká „omráčený“.

Příznivé ovlivnění metabolických substrátů a zdrojů energie během ischemie může mít protektivní účinek na myokard. Podpora oxidace glukózy, která je méně náročná na kyslík, proti oxidaci mastných kyselin, je slibný přístup pro optimalizaci energetického metabolismu myokardu a zmírnění dopadů ischemie na něj.

Historie modulace metabolismu

Již v minulosti bylo pozorováno, že infuze glukózy, inzulínu a draslíku (GIK) může snížit výskyt komorových arytmií. Mechanismem účinku je zvýšené vychytávání glukózy v kardiomyocytech, čímž se zvyšuje produkce pyruvátu spojujícího glykolýzu s oxidací glukózy. Tím je inhibovaná oxidace volných mastných kyselin. Výhodou je tedy zvýšená produkce ATP anaerobní glykolýzou, zachování zásoby glykogenu a draslíku, potlačení oxidace mastných kyselin a jejího nepříznivého dopadu na kardiomyocyt. Experimenty ukázaly, že podáním této infuze během reperfuze se zlepší viabilita kardiomyocytu a sníží míra apoptózy (5). V 70. letech bylo však od metody pro nedostatek důkazů upuštěno. Od 90. let bylo provedeno několik menších studií s pozitivními výsledky, avšak následné velké klinické studie příznivé působení infuze GIK neprokázaly.

Do dnešní doby bylo popsáno několik možností ovlivnění energetického metabolismu kardiomyocytu (tabulka 1, obrázek 3)

Tabulka 1. Metody modulace metabolismu kardiomyocytu (6)

- Potlačení oxidace mastných kyselin (trimetazidin, ranolazin, CPT inhibitory)
- Podpora glykolýzy (GIK)
- Podpora oxidace glukózy (dichloracetát, L-carnitin)
- Jiné přístupy (D-ribóza, sarpogrelát, allopurinol)

Trimetazidin

V České republice je k dispozici jediná látka využívající inhibici oxidace mastných kyselin k léčbě AP – trimetazidin. Jedná se o derivát piperazinu: 1- [2,3,4- trimethoxybenzyl] piperazin dihydrochlorid. Mechanismem účinku je inhibice mitochondriální 3-ketoacyl-CoA-thiolázy, která se podílí na betaoxidaci mastných kyselin. Tím, že je inhibována oxidace mastných kyselin, je stimulována oxidace glukózy, což je v čase probíhající ischemie s nedostatečným přísunem kyslíku výhodnější. Trimetazidin tím v konečném důsledku zajišťuje buněčnou homeostázu, snižuje intracelulární acidózu, zabraňuje snížení koncentrace ATP v buňkách a podporuje metabolismus kardiomyocytů během ischemie (2, 7). Velkou výhodou proti ostatním preparátům využívaným v profylaxi AP je, že jeho antiischemické působení není závislé na ovlivňování srdeční frekvence, kontraktility myokardu, ani krevního tlaku (8). Z toho také částečně vyplývá významně nižší výskyt nežádoucích účinků v porovnání s léčbou nifedipinem či propranolonem (9–12). Nejčastějšími nežádoucími účinky trimetazidinu jsou nezávažné dyspepsie, pocit žaludečního dyskomfortu, nauzea a zvracení. V souvislosti s terapií však byly v ojedinělých případech hlášeny také poruchy hybnosti (parkinsonské příznaky, syndrom neklidných nohou, tremor a nestabilní chůze). Tyto příznaky sice vymizely do několika měsíců po vysazení přípravku, ale i přesto bylo vydáno doporučení nepředepisovat trimetazidin pacientům s již preexistujícími poruchami hybnosti. Zvýšené opatrnosti je potřeba věnovat také nemocným s renální insuficiencí.

Účinnost trimetazidinu byla ověřována řadou randomizovaných, multicentrických, placebem kontrolovaných klinických studií. Hodnotila se buď účinnost monoterapie, nebo kombinace s hemodynamicky působícím antianginózním preparátem. Bylo prokázáno, že přidání trimetazidinu zvyšuje toleranci zátěže, oddaluje nástup symptomů a EKG změn, snižuje počet anginózních záchvatů a také celkovou ischemickou zátěž posuzovanou ambulantním monitorováním EKG.

V porovnání s léčbou 2 až 3 hemodynamickými léky je kombinace trimetazidinu s pouze jedním hemodynamickým lékem mnohem účinnější (13, 14).

V České republice probíhaly např. studie TRIKET I a II, TIGER nebo TRIADA. Studie TRIKET sledovaly efekt trimetazidinu u nemocných s námahovou AP a nedostatečnou antianginózní terapií. Přidáním trimetazidinu se prodloužila průměrná

doba zátěže (o 61 sek.), čas do vzniku 1mm ST depresí (o 36,6%), čas do nastoupení stenokardie (o 54%), celková práce (o 21,4%) a snížil se počet anginózních záchvatů (ze 4 na 1,6) (15). Podobných výsledků dosáhla studie TIGER, která se zaměřila na pacienty s průměrným věkem 70 let (16).

Většina studií pracovala s preparátem podávaným v síle 20 mg 3 × denně. Studie TRIADA se zaměřila na preparát s postupným uvolňováním (MR, modified release) s dávkováním 2x denně po 35 mg, jehož účinek po užití přetrvává více než 12 hodin. Byla potvrzena velmi dobrá tolerance léčby, příznivé ovlivnění počtu záchvatů AP i objektivních projevů ischemie během zátěže, snížení celkové ischemické zátěže (symptomatické i asymptomatické ischemie) a zlepšení kvality života (17, obrázek 4).

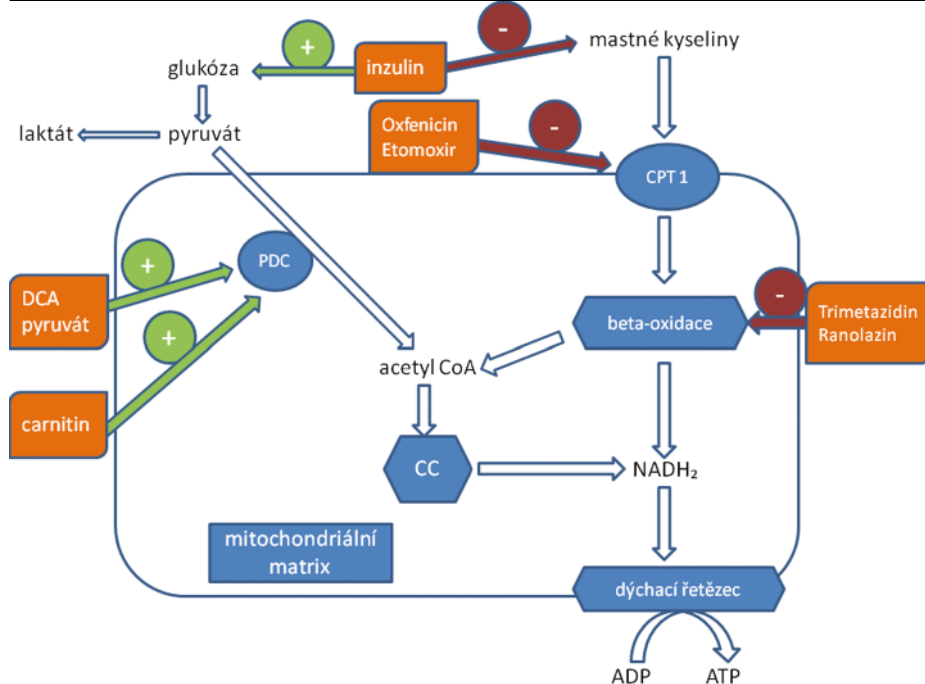
Jak je výše zmíněno, antianginózní terapie je pouze profylaxi ischemie s výjimkou betablokátorů, které mají prokázaný vliv také na prognózu pacientů s ICHS.

U metabolické terapie trimetazidinem je ale nutno zmínit, že bylo pozorováno také zlepšení systolické funkce levé komory (LK) v průměru o 6,88 %, snížení end-systolického a end-diastolického objemu LK, zlepšení diastolické funkce a indexu hybnosti stěn LK (18). Zlepšení systolické funkce LK a pozitivní vliv na remodelaci myokardu lze vysvětlit efektivnějším využitím glukózy v chronicky hypoperfundovaném myokardu (19, 20).

Příznivý efekt metabolické modulace byl pozorován i u jiných forem ICHS. Kardioprotektivní účinek byl prokázán u pacientů po infarktu myokardu se sníženou funkcí LK (21), dále u srdečního selhání (zpomalování progresu regionální myokardiální dysfunkce a zlepšení kontraktilní odpovědi) (22), a také byl pozorován protektivní účinek u nemocných podstupujících aortokoronární bypass nebo perkutánní koronární intervenci.

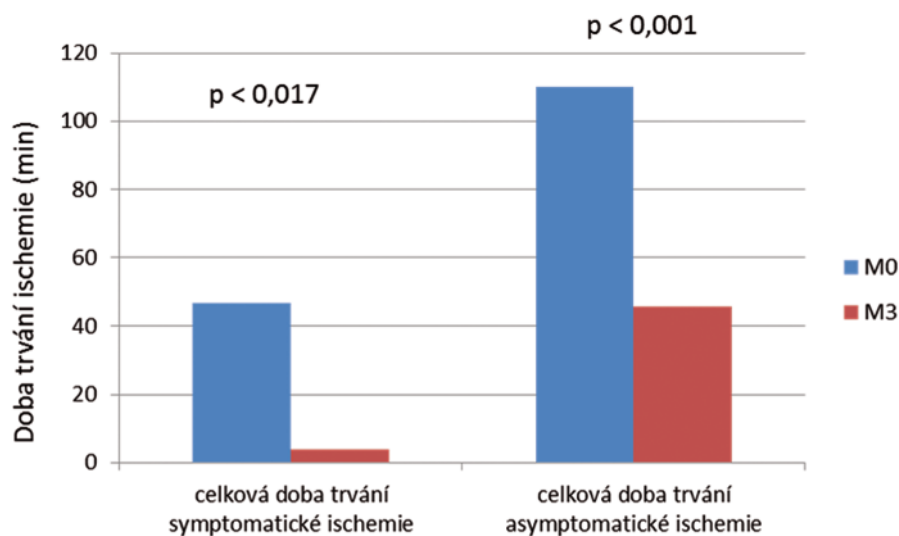
V neposlední řadě se efekt metabolické terapie významně uplatňuje i u nemocných s ICHS a diabetem, či jenom poruchou glukózové tolerance, kdy je porušen metabolismus glukózy. To je spojeno se sníženou činností určitých enzymů, což vede k zvýšené hladině volných mastných kyselin, jejich následné oxidaci, a tím k inhibici oxidace glukózy. Během ischemie myokardu u diabetiků dochází mnohem rychleji k přechodu od aerobní glykolýzy k anaerobní s následným snížením energetického substrátu a zvýšené tvorbě laktátu a kyselých metabolitů. U diabetiků s AP bylo pozorováno, že přidáním trimetazidinu ke stávající léčbě metoprololem došlo ke zlepšení jak po klinické stránce, tak v zátěžových ukazatelích (studie TRIMPOL-1) (7, 23). Je třeba zmínit,

Obrázek 3. Schéma energetického metabolismu kardiomyocytu a jeho modulace



ADP – adenosindifosfát; ATP – adenosintrifosfát; CC – citátový cyklus; CPT 1 – carnitin palmitoyl transferáza; DCA – dichloroacetát; NADH₂ – nikotinamidadenindinukleotid; PDC – pyruvátdehydrogenázový komplex; Stimulace modulátorem je označena zeleně +, inhibice modulátorem je označena červeně -

Obrázek 4. Výsledky studie TRIADA – vliv podávání trimetazidinu na celkovou dobu trvání symptomatické a asymptomatické ischemie myokardu (podle 17)



že výše uvedené studie byly prováděny s originálním trimetazidinem. Trimetazidin je zároveň jako jediný z látek ovlivňujících metabolismus myokardu uveden v doporučeních ČKS pro léčbu stabilní anginy pectoris (1).

Ranolazin

Ranolazin je dalším přímým inhibitorem oxidace mastných kyselin s podobným účinkem jako trimetazidin. Bloádou pozdního sodíkového kanálu zabraňuje zvýšení sarkoplazmatické koncentrace vápníku, a tím snižuje negativní dopad ischemie na myokard. Poločas ranolazinu jsou přibližně 2 hodiny, je metabolizován játry a asi v 5 % vyloučen v nezměněné podobě ledvinami. Studie, které se zabývaly účinností ranolazinu u pacientů se stabilní AP (MARISA a CARISA) byly randomizované, multicentrické, dvojité zaslepené a placebem kontrolované. Prokázaly prodloužení doby cvičení a času nástupu ST depresí a symptomů AP jednak v monoterapii (MARISA) (24), jednak v kombinaci s atenololem, diltiazemem, nebo amlodipinem (CARISA) (25). Jediným závažným vedlejším účinkem byla synkopa u pacienta s dávkou 1 000 mg ranolazinu denně. Málo četnými a málo závažnými pozorovanými nežádoucími účinky byly závratě, zácpa či nauzea.

Další studie, MERLIN-TIMI 36, sice neprokázala účinnost ranolazinu u akutního infarktu myokardu (nevýznamné snížení recidivy kardiovaskulárních příhod u pacientů po infarktu myokardu bez ST elevací proti skupině léčené placebem), avšak ukázala na signifikantně menší výskyt arytmií, velmi pravděpodobně díky výše zmíněnému mechanismu bloády pozdního sodíkového kanálu (26).

Využití ranolazinu v léčbě stabilní AP jistě skýtá určité výhody, ale v České republice není dosud dostupný.

CPT inhibitory

Carnitin palmitoyl transferáza (CPT) je enzym, sloužící k transportu acetyl-CoA do mitochondrie. Potlačení jeho aktivity můžeme inhibovat oxidaci mastných kyselin, podpořit tím oxidaci glukózy a potlačit glukoneogenezi. Látkami této skupiny, zkoumanými ve vztahu k srdečním chorobám, jsou etomoxir (vyvinut pro léčbu diabetu mellitu), perhexilin a oxfenicín.

Účinek *etomoxiru* byl pozorován v malé pilotní studii u pacientů s chronickým srdečním selháním. Bylo pozorováno zlepšení kliniky, zvýšení EF, zvýšená výkonnost pacientů (27). Možnost použití léčiva v klinické praxi z této indikace je však limitováno nutností větších a placebem kontrolovaných studií.

Perhexilin maleát je jako primární antianginózní lék používán v Austrálii a na Novém Zélandu. Mohl by být prezentován i jako lék pro srdeční selhání. V dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii u pacientů s chronickým srdečním selháním bylo pozorováno zlepšení symptomů, EF LK a celkové výkonnosti (28). Poločas látky je dlouhý, 2–6 dní, v závislosti na rychlosti jeho metabolizace u jednotlivých pacientů. Právě inter- a intraindividuální farmakokinetická variabilita limituje jeho použití. V mnoha zemích byl zakázán pro výskyt závažných nežádoucích účinků (hepatotoxicita a periferní neuropatie). Příčinou je užívání vysoké dávky u tzv. „pomalých metabolizérů“ z důvodu rychlé saturace jaterního metabolismu a následné akumulace léku. V některých Evropských zemích je dostupný v indikaci doplňkového léku v případě refrakterní AP, ale za přísné monitorace jeho plazmatické hladiny.

U *oxfenicinu* jako dalšího inhibitoru CPT bylo v preklinické studii pozorováno snížení závažnosti proběhlého infarktu myokardu (6).

Dichloracetát (DCA)

DCA podporuje aerobní metabolismus glukózy a inhibuje oxidaci mastných kyselin podporou aktivity pyruvátdehydrogenázového enzymatického komplexu a inhibicí pyruvátdehydrogenázy-kinázy. Jeho podání stimuluje využití laktátu, čímž snižuje ischemické poškození a periferní rezistenci (29). Limitací jeho využití je velmi krátký poločas, přibližně 40 minut, a to, že provedené studie zahrnovaly pouze malý počet subjektů. Tato látka je nyní ve fázi klinického výzkumu.

L-karnitin

L-karnitin je biologicky aktivní izomer karnitinu, který řídí úroveň oxidace mastných kyselin s dlouhým řetězcem jako specifický kofaktor, podporující translokaci acylů mastných kyselin přes mitochondriální membránu. Je komerčně dostupný jako výživový doplněk, ale byl zkoumán i ohledně účinku na zlepšení kardiálního metabolismu. Předpokládá se totiž, že nepřímo aktivuje pyruvátdehydrogenázový enzymatický komplex redukcí poměru acetyl-CoA/CoA v mitochondriích a zlepšuje regulaci metabolismu glukózy. Tím se může podílet na ochraně kardiomyocytu před oxidativním stresem, hypoxií a ischemií. Studie CEDIM demonstrovala účinek L-karnitinu na snížení progresu dilatace LK u pacientů po infarktu myokardu, nebyl však pozorován efekt na její funkci (30).

D-ribóza

Další možnou cestou, jak pozitivně zasáhnout do metabolismu kardiomyocytu, je ovlivnění metabolismu nukleotidů k obnovení hladin ATP. Přítomnost ribózy umožňuje v pentózo-fosfátovém cyklu ovlivnit tvorbu 5-fosforibózy-1-pyrophosphátu (PRPP) tak, že jeho následně zvýšená hladina urychluje syntézu adenosinu, což by mělo přispívat ke zlepšení rezerv srdeční energie, a tím posílit srdeční funkci. Studie s pacienty se stabilní AP pozorovala významně zlepšenou výkonnost během cvičení a prodloužený čas nástupu ST depresí ve skupině užívající D-ribózu oproti placebu (31). Jiná studie s pacienty s ICHS a chronickým srdečním selháním zase pozorovala zlepšení diastolických funkčních parametrů a kvality života (32).

D-ribóza je v současné době komerčně dostupným doplňkem stravy, ale pro zavedení do běžné praxe léčby ischemické choroby srdeční bude muset ještě podstoupit další velké randomizované klinické studie.

Sarpogrelát

Sarpogrelát je selektivní antagonist receptoru 5-hydroxytryptaminu (2A podtyp) a touto

cestou inhibuje serotoninem navozenou agregací destiček, vazokonstrikci a proliferaci hladkého svalstva cév. V klinických studiích bylo pozorováno jednak zlepšení mikrocirkulace, jednak prodloužení času do nástupu ST depresí a také snížený počet záchvatů anginy pectoris (33).

Alopurinol

Alopurinol je znám již řadu let a používá se v léčbě hyperurikémie a dny. Základním mechanismem účinku je inaktivace enzymu xantinoxidázy, která katalyzuje reakci, při níž vzniká kyselina močová. Podle nových pozorování se jeví slibný jeho příznivý vliv na anginózní potíže a prognózu nemocných se srdečním selháním. Bylo pozorováno, že přítomnost dny zvyšuje riziko opakovaných hospitalizací a mortalitu u nemocných s chronickým srdečním selháním. U pacientů, kteří užívali alopurinol, však bylo pozorováno snížení těchto příhod přibližně o třetinu (34). V další studii byl testován vliv alopurinolu na toleranci zátěže u nemocných se stabilní anginou pectoris a bylo zjištěno, že v porovnání s placebem se prodloužila doba cvičení (o 58 sek.), čas do nástupu bolestí na hrudi (o 38 sek.) a také čas do vzniku ST depresí (o 43 sek.) (35). Antianginózní účinky byly pozorovány ve vyšších dávkách (až 600 mg denně); při této dávce je však nutno mít na paměti, že vysoké dávky alopurinolu byly spojovány s výskytem závažných nežádoucích kožních reakcí (Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza). Tato znepokojující informace zatím brání zavedení léčby vysokými dávkami léčiva v indikaci stabilní AP. Je proto nutné provedení velkých klinických studií s dlouhodobým pozorováním pacientů, aby mohla být potvrzena bezpečnost podávání vysoké dávky alopurinolu.

Závěr

Léčba ischemického postižení myokardu má stále významné limitace. Účinek revaskularizačních metod je významným přínosem v léčbě akutního infarktu myokardu s ST elevací, ale v léčbě chronických forem ischemické choroby srdeční je jejich účinek, přes vysokou cenu výkonu, především symptomatický (alespoň u pacientů bez prognosticky významného koronárního postižení). Konzervativní léčba tedy zůstává hlavním přístupem pro terapii většiny nemocných se stabilní námahovou AP. Pokud pacient se stabilní AP zůstává symptomatický po nasazení prognózu ovlivňující medikace, je vhodné do léčby přidat další antianginózní lék. Pro tyto nemocné je metabolická léčba AP ověřenou možností, jak snížit výskyt srdeční ischemie a s ní spojených příznaků. Lze očekávat, že pokračující preklinický a klinický

výzkum dnes známých metabolických modulatorů, stejně jako vývoj nových antianginózních léků, může v brzké době změnit doporučení pro léčbu nemocných se stabilní AP.

Literatura

1. Hradec J, Bultas J, Želízko M. Stabilní angina pectoris. Doporučený diagnostický a léčebný postup České kardiologické společnosti, Cor Vasa, 2010; 52: 543–561.
2. Marzilli M. Trimetazidine: a metabolite agent for the treatment of stable angina, European Heart Journal Supplements, 200; Supplement O: O12–O15.
3. Pauly DF, Pepine CJ. Ischemic heart disease: metabolite approaches to management, Clin. Cardiol. 2004; 27: 439–441.
4. Marzilli M. Recurrent and resistant angina: is the metabolite approach an appropriate answer?, Coron Artery Dis. 2004; 15(Suppl 1): S23–27.
5. Jonassen AK, Brar BK, Mjos OD, Sack MN, Latchman DS, Yellon DM. Insulin administered at reoxygenation exerts a cardio protective effect in myocytes by a possible anti apoptotic mechanism, J. Mol. Cell. Cardiol. 2000; 32: 757–764.
6. Bhupinder S, Kalra, Vandana R. Efficacy of Metabolic Modulators in Ischemic Heart Disease: An Overview, J.Clin.Pharmacol. 2012; 52: 292–305.
7. Chaloupka V. Trimetazidin v léčbě anginy pectoris a ostatních forem ICHS, Kardiologická revue, 2005: 17–20.
8. Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W, Koronkiewicz A, Mamcarz A, Orszulak W, Skibińska E, Szymczak K, Świątek J, Winter M. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol, Results of a randomized, double-blind, multicentre study (Trimpol II), European Heart Journal, 2001; 22: 2267–2274.
9. Dalla Volta S, Maraglino G, della Valentina P, Viena P, Desideri A. Comparison of trimetazidine with nifedipine in effort angina; a double-blind crossover study. Cardiovasc. Drugs Ther., 1990; 4: 853–860.
10. Detri JM, Sellier P, Pennaforte S, Cokkinos D, Dargie H, Methes P. Trimetazidine: A new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patient with stable angina, Br. J. Clin. Pharmacol., 1994; 37: 279–288.
11. Monpere C, Brochier M, Demange J, Ducloux G, Warin JF. Combination of trimetazidine with nifedipine in effort angina, Cardiovasc. Drugs. Tehr., 1990; 4: 824–825.
12. Michaelides AP, Vyssoulis GP, Bonoris PE, Psaros TK, Papadopoulos PD, Toutouzias PK. Beneficial effects of trimetazidine in men with stable angina under beta-blocker treatment, Curr. Ther.Res., 1989: 565–576.
13. Manchanda SC, Krishnaswami S. Combination treatment with trimetazidine and diltiazem in stable angina pectoris. Heart, 1997; 78: 353–357.
14. Levy S. Group of South of France Investigators, Combination therapy of trimetazidine with diltiazem in patients with coronary artery disease, Am J Cardiol 1995; 76(6): 12B–16B.
15. Hradec J, Filipová J. TRIKET I a II (Trimetazidin v kombinaci s Existující Terapií) – Výsledky české a slovenské multicentrické studie u 320 nemocných se stabilní námahovou anginou pectoris, Cor Vasa 2011; 43: 436–442.
16. Kolbel F, Brada V. Trimetazidine i geriatric patients with stable angina pectoris (The Tiger Study), Int. J. Clin. Pract., 2003; 57: 867–870.
17. Chaloupka V. TRIADA – (Trimetazidine in stable Angina twice DAily). Hodnocení účinnosti a snášenlivosti přípravku Preductal MR u nemocných se stabilní anginou pectoris. Cor Vasa 2005; 47(12): 470–474.
18. Bo Hu, Wei Li, Tao Xu, Tao Chen, Jin Guo. Evaluation of Trimetazidine in Angina Pectoris by Echocardiography and Radionuclide Angiography: A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials, Clin.Cardiol. 34, 2011; 6: 395–400.
19. Lu C, Dabrowski P, Fragasso G, et al. Effects of trimetazidine of ischemic ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease, Am. J. Cardiol. 1998: 898–901.
20. 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: 18–25.
21. Belardinelli R, Purcaro A. Effects of trimetazidine on the contractile response of chronically dysfunctional myocardium to low-dose dobutamine in ischemic cardiomyopathy, Eur. Heart J., 2001; 23: 2164–2170.
22. Chierchia SL. Trimetazidine and left ventricular ischemic dysfunction; an overview of clinical evidence. Eur. Heart J., 2001; 3(Suppl O): 16–20.
23. 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(3): 217–222.
24. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, et al. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. J. Am. Coll. Cardiol. 2004; 43: 1375–1382.
25. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. JAMA. 2004; 291: 309–306.
26. Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Budaj A, Varshavsky S, Wolff AA, Skene A, McCabe CH, Braunwald E. MERLIN-TIMI 36 Trial Investigators. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. JAMA. 2007; 297(16): 177–183.
27. Schmidt-Schweda S, Holubarsch C. First clinical trial with etomoxir in patients with chronic congestive heart failure. Clin Sci. 2000; 99: 27–35.
28. Lee L, Taylor R, Ashrafian H, Clarke K. Metabolic modulation with perhexilin in chronic heart failure: a randomized controlled trial on short term use of novel treatment. Circulation. 2005; 112(21): 3280–3288.
29. Wargovich TJ, MacDonald RG, Hill JA. Myocardial metabolic and hemodynamic effects of dichloroacetate in coronary artery disease. Am. J. Cardiol. 1988; 61: 65–70.
30. Iliceto S, Scutrinio D, Bruzzi P, et al. Effects of L-carnitine administration on left ventricular remodeling after acute anterior myocardial infarction: the LCarnitine Ecocardiografia Digitalizzata Infarto Miocardio (CEDIM) Trial, J. Am. Coll. Cardiol. 1995; 26: 380–387.
31. Pliml W, von Armin T, Stablein A, Hofmann H, Zimmer HG, Erdmann E. Effects of ribose on exercise-induced ischaemia in stable coronary artery disease. Clin. Cardiol. 2002; 25: 28–32.
32. Omran H, Illien S, MacCarter D, et al. D-Ribose improves diastolic function and quality of life in congestive heart failure patients: a prospective feasibility study. Eur. J. Heart Fail. 2003; 5: 615–619.
33. Kinugawa T, Fujita M, Lee JD, Nakajima H, Hanada H, Miyamoto S. Effectiveness of novel serotonin blocker, sarpogrelate, for patients with angina pectoris, Am. Heart J. 2002; 144: E1.
34. Thanassoulis G, Brophy JM, Richard H, Pilote L. (2010): Gout, Allopurinol Use, and Heart Failure Outcomes. Arch Intern Med. 2010; 170(15): 1358–1364.
35. Struthers A. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. The Lancet. 2010; 9732(375): 2161–2167.

Článek přijat redakcí: 3. 6. 2013
Článek přijat k publikaci: 17. 6. 2013

doc. MUDr. Petr Ošťádal, Ph.D.
Kardiologické oddělení
Nemocnice Na Homolce
Roentgenova 2, 15030 Praha 5
petr.ostadal@homolka.cz