

Přínos trimetazidinu v léčbě muže středního věku bez možnosti další revaskularizace a starší ženy s anginózními potížemi při normálním koronarografickém nálezu

Vilém Danzig

V první kasuistice je popsán příznivý dlouhodobý účinek předaného trimetazidinu k maximalizované antianginózní léčbě u nemocného bez praktické možnosti revaskularizace. Ve druhém případě byl trimetazidin užit u symptomatické nemocné bez průkazu obstrukční koronární aterosklerózy již v první linii léčby. Stalo se tak v souladu s aktuálně platnými doporučeními, která jsou, spolu s dalšími aspekty léčby trimetazidinem, pojednávána v komentáři k oběma kasuistikám.

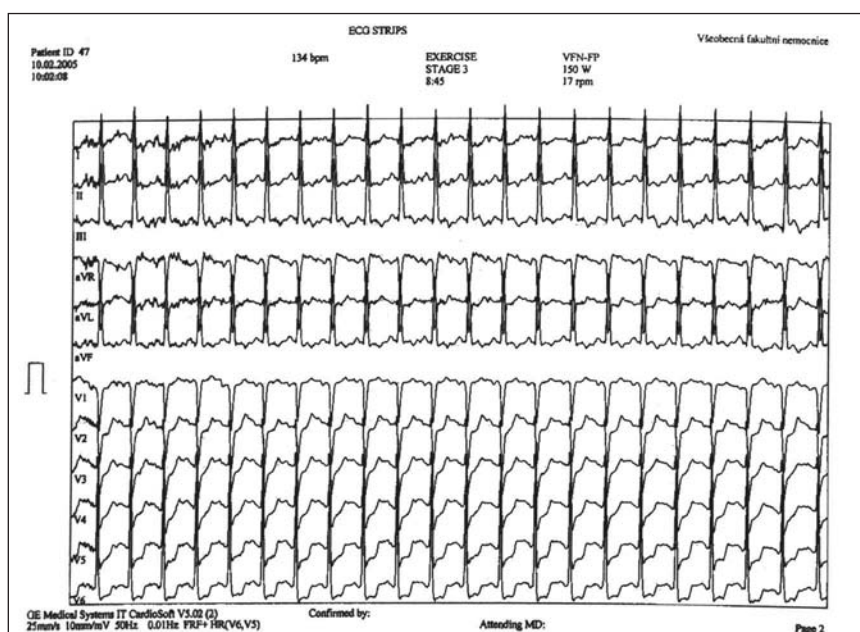
Muž středního věku bez možnosti další revaskularizace

Muž narozený v roce 1947 bez výrazné kardiovaskulární zátky a jiných pozoruhodností v rodinné anamnéze pracoval celý život jako zámečnický, od revoluce jako soukromník, do primomanifestace ischemické choroby srdeční (ICHS) v roce 1993 (46 let) kouřil až 30 cigaret denně, abúzus alkoholu neguje. Jako dítě prodělal v 15 letech meningitidu a virovou hepatitidu A, je po profesionální traumatické amputaci prvního článku druhého prstu levé ruky. Jinak do nynějšího onemocnění vážněji nestonal – v současné době je léčen i pro benigní hypertrofii prostaty a omatrózu. Dyslipidemie byla zjištěna při manifestaci nynějšího onemocnění, v současné době vede léčba 20 mg rosuvastatinu k dosažení cílo-

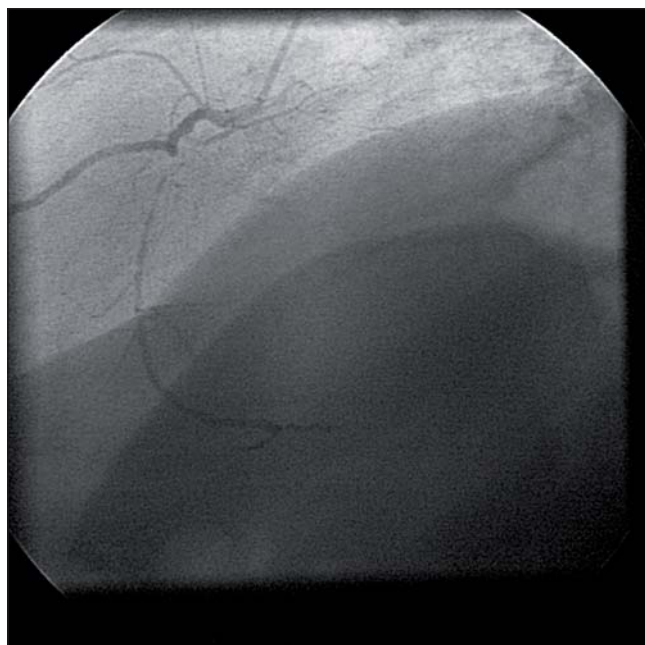
vých hodnot: celkový cholesterol 3,35 mmol/l, LDL cholesterol 1,26 mmol/l. V roce 2010 byla zahájena léčba diabetes mellitus retardovaným metforminem, v současné době je na nezvyšující se dávce 1 g prakticky euglykemický, lačná glykemie při poslední kontrole činila 6,6 mmol/l a koncentrace HbA_{1c} byla dokonce v normě: 42,0 mmol/mol. Dlouhodobě nemocný dodržuje i režimová léčebná opatření pečlivě, což také přispívá k poměrně příznivému průběhu více než 20 let od předčasné primomanifestace ICHS.

Historie samotného nynějšího onemocnění se datuje od roku 1993 (46 let), kdy prodělal jasně dokumentovaný infarkt myokardu s elevací úseku ST (STEMI) spodní stěny, který byl tehdy léčen v mimofakultním zařízení konzervativně a teprve s odstupem byla v listopadu 1994 (47 let) provedena pro přítomnost anginy pectoris až III. stupně dle Canadian Cardiovascular Society (CCS) angioplastika ramus marginalis bez implantace stentu. Intervenční procedura vedla prakticky k vymizení potíží.

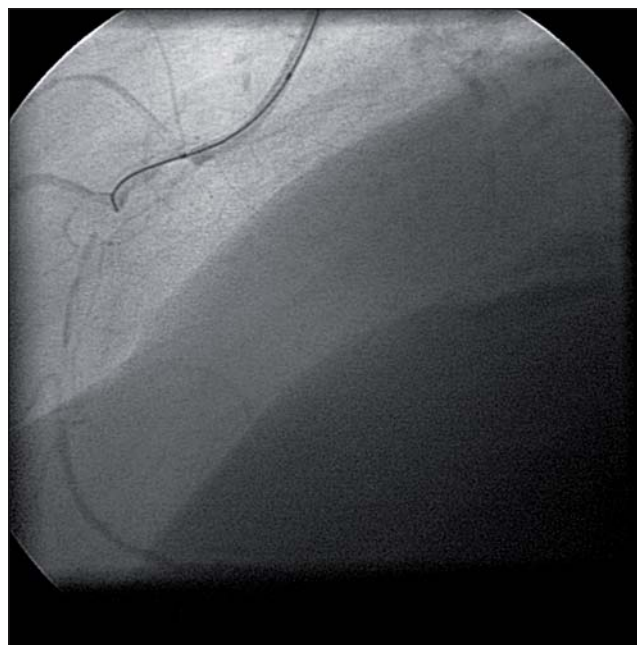
V péči kardiologických ambulancí VFN je nemocný od roku 2006 na doporučení ošetřující internistky pro znovuobjevení se námahové anginy pectoris. Ischemie byla potvrzena pozitivitou bicykloergometrického testu, při kterém došlo ve třetí minutě zátěže 150 W spolu s objevením se stenokardie k depresím úseku ST zejména laterálně, hloubka až 3 mm (obr. 1). Nemocný byl indikován k rekonarografickému vyšetření.



Obr. 1 – Pozitivní zátěžový test, záznam na vrcholu zátěže



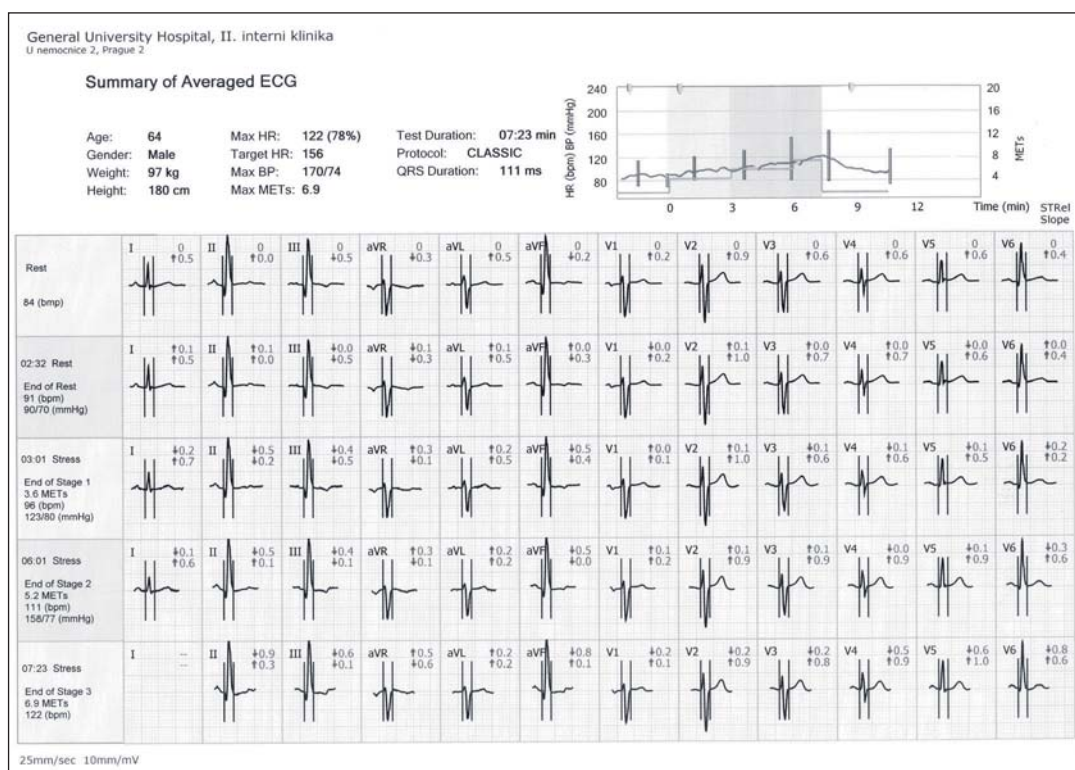
Obr. 2 – Uzávěr arteria coronaria dextra



Obr. 3 – Neúspěšný pokus o rekanalizaci arteria coronaria dextra

Při něm byly nalezeny nativně kalcifikace ve věnčitých tepnách; kmen bez významného zúžení; ramus interventricularis anterior (RIA) za septální větví – zúžení cca 53 %, ve středním úseku nerovný, bez významného zúžení; ramus circumflexus (RC) – hrubé okrajové nerovnosti, v odstupu ramus marginalis sinister I (RMS I) stenóza 40 %, chabě se plní periferie pravé věnčité tepny (ACD). Sama pravá věnčitá tepna byla uzavřena za odstupem ramus ventricularis v úseku asi 25 mm, periferie se plní homo- i heterokolate-

rami. Pokus o rekanalizaci za podpory nebyl přes opakovanou snahu úspěšný (obr. 2 a 3). Na indikačním semináři byl dále doporučen konzervativní postup. K medikaci (statinem, kyselinou acetylsalicylovou) beta-blokátorem a blokátorem kalciových kanálů byl přidán k dlouhodobému užívání i trimetazidin (Preductal MR®) v obvyklé dávce 35 mg dvakrát denně. Dále nemocný užívá trandolapril a pro přetrvávání tepové frekvence přes 70/min při běžné dávce beta-blokátoru aktuálně i ivabradin (v dávce dvakrát denně 5 mg).



Obr. 4 – Negativní ergometrický test při léčbě trimetazidem, sumární záznam

Po přidání trimetazidinu postupně došlo ke zmírnění či přinejmenším stabilizaci obtíží, které jsou až do současné doby II. stupně funkční klasifikace, echokardiograficky je přítomna hypokineze posteroinferoapikálně, celková systolická funkce levé komory (LK) je však dobrá (ejekční frakce LK 0,55), diastolická je porušena jen mírně (porucha relaxace), plnicí tlaky levé komory nejsou navýšeny. Ergometrický test jen do submaximálního zatížení pro celkovou únavu je při zátěži 150 W negativní (obr. 4).

K dlouhodobému (trvajícím téměř deset let) zlepšení pacientova stavu přispěl, myslím, i pečlivý rozbor potíží a možností léčby a jeho vlastní ztotožnění se s upřednostněním konzervativního postupu před úvahami o chirurgickém řešení nemoci jedné tepny. Nemocný se vyhýbá extrémní zátěži („nehoní vlaky“), ale přesto žije plnohodnotným spokojeným životem, ke kterému zřejmě přispělo i rozšíření medikace o trimetazidin.

Starší žena s anginózními potížemi při normálním koronarografickém nálezu

Nemocná narozená v roce 1934, dosud v biologicky velmi zachovaném stavu, je v péči našich kardiologických ambulančí několik let na vlastní žádost po ukončení dispenzarizace v jiném kardiocentru pro odchod ošetřující lékařky do důchodu.

Nyní je v důchodu a žije s manželem, pracovala jako vědecká pracovnice. Neguje nikotinismus, udává příležitostný příjem alkoholu. Má letitou anamnézu kolísavé arteriální hypertenze, v posledních letech s nepříjemným vnímáním poklesů tlaku krve (TK). Rovněž přes mnoho desetiletí trvá anamnéza steatózy jater a sludge ve žlučníku. V roce 2010 se podrobila hysterektomii pro karcinom endometria, doposud bez známek recidivy či generalizace.

Kardiologicky dispenzarizována byla již od 80. let minulého století (od cca 50 let věku) kromě zmíněné arteriální hypertenze pro paroxysmální fibrilaci síní již mnoho let bez zachytu paroxysmu (včetně holterovské monitorace EKG) na léčbě běžnou dávkou propafenonu a pro bolesti na hrudi suspektní z anginy pectoris. Pro bolesti na hrudi byla podrobena již v roce 1986 (52 let) a znovu v roce 2003 (69 let) selektivní koronarografii, při kterých byl opakovaně nález na epikardiálních tepnách normální.

V minulosti bylo ke kontrole těchto suspektně pekt- anginózních bolestí s úspěchem užito kombinace beta-blokátoru (bisoprolol) a blokátoru kalciových kanálů (nitrendipin), první z nich byl vysazen pro sklon k bradykardií a druhý pro hypotenzi (dle 24hodinové monitorace TK denní průměr 125/62 mm Hg, noční 105/49 mm Hg, a to při nepříjemném vnímání nízkých tlaků). Při další recidivě obtíží, které sice neměly veškeré charakteristiky anginy pectoris, zejména jasnou vazbu na námahu a konstantní výskyt, ale reagovaly na krátkodobě účinný nitrát, jsem považoval za vhodné doplnit léčbu o dlouhodobě působící antianginózní lék. Vzhledem k obavám z opakování nežádoucích účinků, respektive ze špatné snášenlivosti beta-blokátorů jsem přistoupil k zahájení podávání trimetazidinu v podobě originál-

ního středně retardovaného přípravku Preductal MR® v doporučené dávce dvakrát denně 35 mg. Nemocná užívá tuto dávku již více než rok bez objevení se ataky anginy pectoris.

Komentář ke kasuistikám

Místo trimetazidinu (Preductal MR®) v léčbě stabilní anginy pectoris je pevně již téměř 20 let. Trimetazidin částečně inhibuje β -oxidaci volných mastných kyselin, aktivuje pyruvátdehydrogenázu a vede k přesměrování metabolismu myokardu od volných mastných kyselin směrem k energeticky výhodnější oxidaci glukózy. To přispívá k větší dostupnosti energie z adenosintrifosfátu (ATP) během ischemie, snížení tvorby kyseliny mléčné a poklesu acidózy [1].

V klinické praxi to vede ke zmírnění anginózních potíží a prodloužení doby do objevení se záchvatu anginy pectoris při fyzické aktivitě [2]. Nejde přitom jen o potlačení vnímání bolesti, ale je i prokázáno, že užití trimetazidinu vede také ke zmírnění depresí úseku ST při zátěžovém testu [3]. Trimetazidin tedy nezasahuje až na samotném konci ischemické kaskády, a nemá tak účinky jen antianginózní, ale obecně antiischemické. Děje se tak bez ovlivnění hemodynamických parametrů, což přispívá k velmi dobré snášenlivosti léku. Jako každý účinný lék má i trimetazidin své nežádoucí účinky a při jeho preskripci je třeba dodržovat kontraindikace (ty jsou poměrně úzké: kromě obvyklé přecitlivělosti na obsažené látky a nejtěžších stupňů nedostatečné funkce ledvin zahrnují Parkinsonovu nemoc, parkinsonismus a příbuzné stavy) a vždy zvážit poměr přínosu a rizika [4].

Stručné a jasné vymezení místa trimetazidinu pak přinesla aktuální doporučení Evropské kardiologické společnosti pro léčbu stabilní ICHS, jejichž souhrn v českém jazyce vyšel v loňském třetím čísle časopisu *Cor et Vasa* [5]. Prostor pro trimetazidin vytvářejí doporučení již zdůrazněním myšlenky, že ICHS nemusí být vždy spojena jen s koronární aterosklerotickou obstrukcí a že ani úspěšně intervenovaná koronární stenóza neznamená vyléčení pacienta s anginou pectoris. Zvážení přidání trimetazidinu k beta-blokátoru a/nebo blokátoru kalciových kanálů je podle těchto doporučení zcela správným postupem a možnou alternativou kupříkladu k dlouhodobě účinným nitrátům.

U nemocných s přítomnými kontraindikacemi, ale i s nedobrou tolerancí je použití trimetazidinu plně indikováno v první linii farmakoterapie.

První kasuistika ukazuje účinnost přidání trimetazidinu k zavedené plně antianginózní léčbě u „klasického“ nemocného s předčasným výskytem závažné obstrukční koronární aterosklerózy, druhá pojednává o příznivém vlivu léku na zmírnění symptomů u nemocné s anginózními symptomy netolerující beta-blokátory.

Užívání trimetazidinu v léčbě chronické anginy pectoris je postaveno na správných patofyziologických základech, lék je obecně velmi dobře snášen a přispívá ke zlepšení kvality života. A pokud se týče diskutovaného vlivu na prognózu: jednak máme retrospektivní data [6], jednak se příznivci trimetazidinu mohou, myslím, těšit na



výsledky morbiditně-mortalitní studie ATPCI (Efficacy and Safety of Trimetazidine in Patients with Angina Pectoris treated by PCI) [7].

*Doc. MUDr. Vilém Danzig, Ph.D., FESC,
Komplexní kardiovaskulární centrum, II. interní klinika
kardiologie a angiologie, 1. LF UK a VFN, Praha, e-mail:
vilem.danzig@vfn.cz*

Literatura

- [1] W.C. Stanley, M. Marzilli, Metabolic therapy in the treatment of ischaemic heart disease: the pharmacology of trimetazidine. *Fundamental and Clinical Pharmacology* 17 (2003) 133–145.
- [2] S. Peng, M. Zhao, J. Wan, et al., The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: a meta-analysis of randomized clinical trials. *International Journal of Cardiology* 177 (2014) 780–785.
- [3] M. Marzilli, W.W. Klein, Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Coronary Artery Disease* 14 (2003) 171–179.
- [4] J. Hradec, Co by měl praktický lékař vědět o trimetazidinu?, *Kapitoly z kardiologie pro praktické lékaře* 4 (3) (2012) 82–88.
- [5] M. Želízko, F. Toušek, H. Skalická, Summary of the 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease, *Cor et Vasa* 56 (2014) e259–e273.
- [6] G. Fragasso, G. Rosano, S.H. Baek, et al., Effect of partial fatty acid oxidation inhibition with trimetazidine on mortality and morbidity in heart failure: results from an international multicentre retrospective cohort study. *International Journal of Cardiology* 163 (2013) 320–325.
- [7] L. Groch, Co a proč bude zkoumat morbiditně mortalitní studie ATPCI s trimetazidinem?, *Medical Tribune* 10 (8) (2014) B6–B7.