

Ischaemic heart disease – can it be treated by influencing cardiac metabolism?

Ischemická choroba srdca – dá sa liečiť ovplyvnením kardiálneho metabolizmu?

Murín J

I. interná klinika LFUK a UN Bratislava, Slovenská republika

Murín J. **Ischaemic heart disease – can it be treated by influencing cardiac metabolism?** Cardiology Lett. 2014;23(4):275–281

Abstract. The heart is in need of a sufficient amount of energy in the form of adenosine triphosphate (ATP) for performance of its myocytes. The production of ATP needs the supply of energetic substrates, mostly of free fatty acids and glucose, but also of oxygen to the myocytes (their mitochondria). Here ATP is produced by oxydative phosphorylation and is transported to the contractile apparatus.

In diabetes, in left ventricular hypertrophy and in elderly people there is a myocardial dysfunction in production of ATP and this dysfunction is greatest in cases of myocardial ischaemia. There are pharmacological possibilities to shift ATP production in the myocytes from a less efficient form to a more efficient (shifting the fuel from free fatty acids to glucose).

Among these pharmacological possibilities treatment with trimetazidine has a great place, which is supported by the results (efficiency and safety) of many clinical studies. This treatment can influence positively ischaemic symptoms/signs and can improve prognosis. Ref. 52, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Key words: ischaemic heart disease – energetic metabolism of myocytes – ATP production trimetazidine

Murín J. **Ischemická choroba srdca – dá sa liečiť ovplyvnením kardiálneho metabolizmu?** Cardiology Lett. 2014;23(4):275–281

Abstrakt. Srdce pre svoju činnosť potrebuje dostatok energie a tou je pre myocyty adenosíntrifosfát (ATP). Produkcia ATP pozostáva z prísunu energetických substrátov, najmä voľných mastných kyselín a glukózy, ale aj kyslíka do myocytov (ich mitochondrií), kde sa v oxidatívnej fosforylácii produkuje ATP, a napokon je potrebné transportovať vzniknutý ATP ku kontraktílnemu aparátu.

V prípade diabetu, hypertrofie ľavej komory a tiež starších ľudí nastáva porucha tvorby ATP v myokarde a táto býva najvýraznejšia v prípade prítomnosti myokardiálnej ischémie. Jestvujú farmakologické prístupy, ktoré dokážu presunúť tvorbu ATP v myocyte z menej efektívnej formy na tvorbu efektívnejšiu (presunom spaľovania od mastných kyselín k spaľovaniu glukózy).

Medzi týmito farmakologickými prístupmi má popredné miesto liečba trimetazidínom, ktorá bola preskúmaná vzhľadom na účinnosť aj bezpečnosť v mnohých klinických štúdiách. Dokáže odstrániť ischemické prejavy u pacientov a zlepšiť tak ich klinický stav. Lit. 52, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Kľúčové slová: ischemická choroba srdca – energetický metabolizmus myocytu – tvorba ATP – trimetazidín

Srdce potrebuje dostatočnú dostupnosť energie pre svoju neutíchajúcu činnosť. A preto musí neustále, t. j. kontinuálne vytvárať veľké množstvo adenosíntrifosfátu (ATP). V srdci nie je „rezervná zásoba“ pre ATP a ak syntéza ATP v myokarde ustane, tak sa okamžite poškodí a rýchlo aj zanikne kontraktilná funkcia srdca. Narušia sa však aj iné činnosti myocytov, a preto aj srdca.

Srdce (myokard, myocyt) prijíma na obnovu a produkciu ATP viaceré energetické substráty – ale hlavnými substrátmi sú voľné mastné kyseliny (VMK) a cukry (obvykle glukóza, Glu). K spaľovaniu týchto substrátov vyžaduje srdce dostupnosť dostatočného množstva kyslíka pre „mitochondriálnu oxidatívnu fosforyláciu“, čo je primárny zdroj produkcie ATP v srdci. Tento proces produkcie energie je výrazne regulovaným procesom – myokard sa prispôsobuje zmenám svojho zaťaženia, zmenám stavu nutrície a zmenám stavu hormonálnej regulácie.

Produkcia kardiálnej energie (ATP) pozostáva z týchto krokov: 1. prísun substrátov a kyslíka do kardiomyocytov, 2. ich prevzatie mitochondriami, 3. v mitochondriách produkcia ATP a 4. napokon transfer ATP z mitochondrií ku kontraktilnému aparátu, ale aj do ďalších organel na zabezpečenie ich výkonov. A abnormality, t. j. dysfunkcie v týchto krokoch prispievajú k nedostatočnej tvorbe energie pre správnu činnosť myocytov a srdca. Ak sa produkcia energie zníži, dochádza k nekróze myocytu.

Regionálna dysbalancia v dodávke a potrebe energie v srdci vytvára a podporuje ochorenie – ischemickú chorobu srdca (ICHS). Je to asi najvýznamnejšie ochorenie srdca, jednak výskytom, ale aj závažnými prognostickými dôsledkami. Na druhej strane kompletná (neregionálna, difúzna) alterácia v energetickom metabolizme srdca vytvára podmienky pre vývoj srdcového zlyhávania (SZ). Výskyt tohto ochorenia je dnes na vzostupe a je tiež príčinou značnej morbiditu a mortality postihnutých. V pozadí je obvykle spomínaná ICHS s progresiou chorobného stavu. Kardiálny energetický metabolizmus však poškodzuje i ďalšie ochorenia, ako sú diabetes mellitus, obezita a ochorenia s hypertrofiou myokardu.

Preto je potrebné poznať patofyziológiu dysfunkcie energetického metabolizmu, prípadne túto dysfunkciu intervenovať a zlepšiť s cieľom následne potlačiť kardiovaskulárnu (KV) mortalitu, morbiditu a zlepšiť kvalitu života chorých.

Normálny kardiálny energetický metabolizmus

Ide o tvorbu energie vo forme ATP v energetickom metabolizme myocytov so spracovaním glukózy a VMK. Táto vyprodukovaná energia slúži najmä na kardiálnu kontrakciu a relaxáciu. U zdravého človeka sú hlavným zdrojom (palivom) energie VMK a tvorba ATP sa uskutočňuje v mitochondriách myocytov (tu sa palivo dostáva najprv do Krebsovho cyklu a potom prejde tzv. oxidatívnu

fosforyláciou). V stave „najedenia sa“ palivom sú cukry (glukóza) a potlačený je metabolizmus VMK, kým v stave „hladovania“ (neskôr po najedení) je to naopak, a hlavným palivom sú VMK (1).

Ak je v cirkulácii vysoká hladina VMK (a teda istá nadbytočná časť VMK sa už nedokáže viazať na albumín), poškodzuje to myokard (nadmernou ponukou VMK pre myocyty), najmä ak je myokard ischemizovaný (napríklad pri akútnom strese počas akútneho infarktu), pretože sa uvoľňujú aj enzýmy z myocytov a zväčšuje sa katecholamínémia, čo podporuje metabolické deje v srdci (2). Oxidácia VMK je aj menej efektívna vzhľadom na potreby kyslíka (vyžaduje o 10 – 12 % viac kyslíka na produkciu ATP) ako oxidácia glukózy (3). Podanie glukózy i.v. je vtedy veľmi prospešné (4).

Príjem glukózy do myocytu z cirkulácie kontrolujú glukózové transportéry v sarkoleme (GLUT-1, ale najmä GLUT-4). Na príjem Glu do myocytu netreba vynakladať energiu, pretože je podporovaný rozdielom koncentrácií v extracelulárnom (vysoká) a intracelulárnom (nízka) prostredí myokardu. Aktivitu transportérov glukózy stimulujú zvýšená práca srdca, príjem stravy, ale i stavy hypoxie a ischemie (5).

Inzulínová sérová hladina stúpa po najedení a prispieva k: a) zvýšenému príjmu glukózy do myocytu, b) znižovaniu uvoľňovania VMK z tukového tkaniva a tým inhibičného vplyvu VMK na príjem glukózy myocytom a c) translokácii glukózových transportérov (najmä GLUT-4, menej GLUT-1) z vnútra myocytu na povrch myocytu (na sarkolemu), čo zvyšuje príjem glukózy (aj tento jav inhibujú VMK, ak sú v cirkulácii zvýšené) (6).

Stimulácia sympatika mobilizuje VMK z tukového tkaniva a vytvára stav metabolizmu myocytov ako počas „hladovania“ (neskôr po najedení), t. j. spaľujú sa VMK a myokard prechádza na „menej efektívny metabolizmus“ vzhľadom na potrebu kyslíka. To nastáva napríklad pri akútnom koronárnom syndróme (AKS), čo môže prispieť k narušeniu myokardiálnej kontraktility a narastá riziko vzniku SZ alebo aj riziko vzniku arytmií. Čo možno vtedy z metabolického hľadiska robiť: a) treba znížiť toxickú hladinu VMK v sére (preto podávame inzulín), b) podávame infúzie glukóza-inzulín-draslík (účinné sú, ak sa podávajú zavčas, krátko po vzniku AKS) a c) skúma sa aj nepriama inhibícia oxidácie VMK, napríklad akútnym podaním betablokátorov, pretože tým sa redukujú cirkulujúce i myokardiálne hladiny VMK.

Toto poznanie normálneho kardiálneho metabolizmu je dôležité najmä preto, aby sme lepšie porozumeli metabolizmu myokardu (myocytu) počas takých ochorení, ako sú diabetes alebo hypertrofia ľavej komory. A neskôr aj pri ICHS so svojimi prejavmi a komplikáciami. Možno predpokladať, že to nám lepšie umožní aj zasiahnuť do tohto patologického metabolického procesu. A to by malo následne priaznivo ovplyvniť morbiditu a mortalitu.

Kardiálny energetický metabolizmus pri rizikových faktoroch či ochoreniach vedúcich k ICHS

Energetický kardiálny metabolizmus aj v neprítomnosti klinicky zrejmej KV ochorenia významne ovplyvňujú a porušujú isté rizikové stavy či faktory. Ide najmä o diabetes, hypertenziu s hypertrofiou srdca a o vekové (progresívne) zmeny u starších. Obvykle postihnuté osoby majú zvýšené riziko vzniku ischemickej choroby srdca a neskôr aj srdcového zlyhávania (7, 8). Isté experimentálne aj klinické štúdie naznačujú, že pri vývoji ICHS, ale aj SZ hrá úlohu i alterácia myokardiálneho energetického metabolizmu.

Diabetes

Kardiálna výkonnosť u diabetikov býva porušená i v neprítomnosti ICHS a pokladá sa to za dôsledok prítomnosti tzv. diabetickej kardiomyopatie (DM-KMP) (9). Klinické a experimentálne práce preukázali, že pri diabete (DM) je porušený príjem glukózy a laktátu do myocytu, ale porušená je aj oxidácia glukózy a laktátu v mitochondriách a prítomný je nadbytok VMK a ketónov ako palivových zdrojov pre myokard (10).

Príčinou tejto zmeny „paliva“ v myocyte je strata účinku inzulínu, hoci jeho sérové hladiny sú zvýšené, a preto sa používa termín inzulínová rezistencia: a) Ide o stratu účinku inzulínu v adipocytoch, čo vedie v nich k rozpadu triacylglycerolov a do plazmy sa tak uvoľňujú VMK. b) V pečeni akceleruje produkcia glukózy a nedostatok pôsobenia inzulínu v svaloch a tukovom tkanive bráni príjmu glukózy z cirkulácie, a tak vzniká hyperglykémia. c) Pečeň zvyšuje príjem VMK z cirkulácie a mení ich na ketónové látky. A tak sa do myokardu ako hlavné palivá dostávajú glukóza (lebo myocyt i u diabetika je predsa len relatívne inzulín-senzitívny), VMK a ketóny (u zdravého človeka nebývajú ketónové látky palivom pre myokard). Ale u diabetika ako palivo dominujú najmä VMK a ketóny (ich spotreba prudko stúpa) a potlačené sú ako zdroj paliva glukóza a laktát (11).

Pokles príjmu glukózy a laktátu do myocytu pri diabete je zapríčinený najmä vplyvom zvýšených sérových hladín VMK, ale i nedostatočným efektom inzulínu v myokarde. Diabetický organizmus v dôsledku hyperglykémie znižuje obsah glukózového transportéru (Glut-4) v sarkoleme myocytu, a preto tiež klesá príjem glukózy do myocytu (korekciou hyperglykémie sa obnoví prítomnosť Glut-4 v myocytovej sarkoleme) (10, 12).

Dominantným prejavom pri diabete v oblasti metabolizmu je porušená oxidácia glukózy v myokarde: 1. VMK a ketóny inhibujú aktivitu enzýmu pyruvát-dehydrogenázy (PDH), a tým redukujú premenu pyruvátu na acetyl-CoA. Ide o fosforyláciu PDH pomocou PDH-kinázy, ktorá aktivitu PDH redukuje (PDH-kináza má u diabetikov zvýšenú expresiu, čo zapríčiňuje aktivácia PPAR-alfa v jadre myocytu prostredníctvom vplyvu

VMK; ale i iné intramyocytárne metabolické zmeny aktivujú pri diabete PDH-kinázu). 2. Experimentálne práce (diabetické prasa) preukázali výrazne obmedzený príjem laktátu do myocytu, spojený tiež s nižšou aktivitou PDH. Znížený príjem laktátu do myocytu významne stúpa pri zvýšení práce srdca najskôr v súvislosti s aktiváciou sympatika. Dokonca sa laktát tvorí, ale sa nemetabolizuje – a tak tu dochádza k presunu aeróbného metabolizmu na anaeróbný (13).

Aké sú dôsledky týchto procesov pri diabete? U diabetikov je dva- až štyrikrát zvýšené riziko vzniku ICHS a tiež SZ, ale bez významnej závislosti vzniku týchto ochorení u diabetikov od prítomnosti známych iných rizikových faktorov, ako sú fajčenie, hyperlipidémia, hypertenzia, vek, telesná inaktivita. Prečo je to tak? Nie je to doposiaľ presne a jasne známe, ale asi tu hrá úlohu aj metabolická (diabetická) dysregulácia v produkcii energie (v predchádzajúcom texte spomínaná), ďalej zvýšená myokardiálna fibróza, autonómna KV denervácia, endotelová dysfunkcia a zvýšená produkcia voľných kyslíkových radikálov s oxidatívnym poškodením myokardu.

Tieto diabetické abnormality v energetickom myokardiálnom metabolizme korigujeme liečbou diabatu, pretože tento prístup normalizuje glykémiu a koncentráciu VMK i ketónov v plazme. U diabetikov 1. typu ide o podávanie inzulínu s úpravou diéty a telesnej aktivity. U diabetikov 2. typu (vo včasnom období ochorenia) je to redukciou hmotnosti, zvýšením telesnej aktivity a úpravou diéty, pridávaním farmák uvoľňujúcich inzulín z pankreasu a farmák zvyšujúcich citlivosť tkanív (ako sú sval a tuk) na inzulín. Ale v „neskoršom“ období prítomnosti diabatu 2. typu je tiež potreba inzulínovej liečby (a to pre vyčerpanie pankreasu v produkcii inzulínu).

Istým staro-novým prístupom v liečbe diabetikov je trimetazidín, čo je anti-anginózna látka, ale i látka s priaznivým metabolickým účinkom. Trimetazidín (TMZ) v klinickom testovaní redukoval symptómy angíny pectoris, ale zlepšoval u diabetikov aj námahovú toleranciu. Mechanizmom jeho priaznivého účinku je presun tvorby ATP (energie) z utilizácie VMK v metabolizme myocytov na utilizáciu glukózy. Utilizácia Glu je u diabetikov a pri myokardiálnej ischemii efektnejšia vzhľadom na spotrebu kyslíka. A tak je TMZ atraktívnym liekom angíny pectoris (ischemie) u diabetikov. Klinické štúdie tento efekt TMZ (jeho účinnosť a bezpečnosť) potvrdili: 1. Štvortýždňová liečba TMZ viedla k významnému zvýšeniu záťažovej kapacity chorých v podskupine diabetikov (14, 15). 2. TMZ tiež predĺžil významne čas záťaže pacienta po vznik anginózneho záchvatu. Liečba viedla i k poklesu počtu anginózných prejavov v priebehu týždňa a treba pripomenúť, že sa tak udialo bez ovplyvnenia krvného tlaku a srdcovej frekvencie. 3. V inej klinickej štúdii u diabetikov 2. typu v trvaní šiestich týždňov TMZ (oproti placebo) významne zlepšil funkčnú triedu angíny pectoris, redukoval frekvenciu anginózných záchvatov a tiež používanie nitrátov na riešenie akútnych záchvatov (16, 17). Čiže TMZ je vhodným a domnievame sa, že i potrebným prídavným liečivom

diabetikov. A ak majú aj anginózne či ischemické prejavy, tak o to viac.

Hypertenzia a hypertrofia ľavej komory

Hypertonici majú zvýšené riziko vývoja kardiálnej hypertrofie a následne tiež aj vývoja ICHS a neskôr aj SZ. Vzhľadom na potrebu produkcie myokardiálnej energie hypertenzia zvyšuje spotrebu kyslíka v myokarde, aby sa produkovalo dostatočné množstvo ATP. Patogeneticky sa pre zvýšenú spotrebu ATP uplatňuje jednak zvýšený afterload, najmä pre nárast hodnoty krvného tlaku, ale aj spomínaná hypertrofia ľavej komory, ktorá svojou prítomnosťou „ischemizuje“ myokard hypertonika.

Avšak hypertenzia súvisí aj so zvýšením kardiálnej kontrakility, ktoré sa zabezpečuje zvýšeným uvoľňovaním noradrenalinu zo zakončení nervov sympatického nervového systému v myokarde ľavej komory. Stimuláciou beta-receptorov sa zvyšuje kontraktilita, a to je ďalší dôvod zvýšenej metabolickej produkcie ATP. Ak nie je prítomná hypertrofia myokardu, myokard hypertonika je metabolicky aktívnejší per 1 g tkaniva ako je to u normotonika (pretože je viac zaťažený).

Pri hypertenzii však chronické zvýšenie krvného tlaku vyžaduje aj proporcionálne zvýšenie myokardiálnej perfúzie, zvýšenie oxidácie palív (VMK, glukóza, laktát) a spotreby kyslíka – všetko, aby tvorba ATP bola dostatočná pre jej väčšiu potrebu. Okrem toho má však obvykle hypertonik (oproti normotonikovi) aj vyššiu srdcovú frekvenciu (pre zvýšenú aktivitu sympatika) a tá si tiež vyžaduje energiu (ATP) a kyslík.

Obvykle s dĺžkou trvania hypertenzie nastáva však kompenzačne hypertrofia ľavej komory a tá upraví konzumpciu kyslíka per 1 g myokardu do normy, rovnako ako je to u normotonika. Avšak taký pacient sa stáva relatívne ischemizovaným v oblasti myokardu.

Ak má hypertonik len miernu či stredne ťažkú hypertrofiu a netrpí ICHS či SZ, ovplyvnenie kardiálneho energetického metabolizmu je malé, napríklad PET štúdia zistila len asi 25 % redukciu oxidácie VMK oproti zdravým osobám (18). Ak však hypertrofia progreduje a dôjde aj k dilatácii ľavej komory, potom nastane väčší pokles oxidácie VMK v myokarde a obdobne je to aj v prípade prítomnosti SZ (5, 19 – 21).

Staršie osoby

Staršia osoba podľa definície je ≥ 65 rokov. Vekom klesá funkcia srdca (diastolická i systolická), ochabuje regulácia srdcovej frekvencie a kontrakility pomocou sympatika a parasympatika a všeobecne klesá výkonnosť srdca ako pumpy (22). Incidencia ICHS, ale aj SZ, dramaticky stúpa s vekom, s vekom sa oslabuje aj myokardiálna perfúzia a myocytárna mitochondriálna funkcia (23 – 25). Pokročilý vek poškodzuje

srdcovú funkciu a tiež podporuje ischemické reperfúzne poškodenie, ale i prognózu chorých po akútnej ischemickej príhode (26, 27). Tieto účinky sa prejavujú viac u žien ako u mužov (28).

Len málo prác je o kardiálnom metabolizme u starých osôb. Experimenty (potkan) naznačujú vekový pokles schopnosti metabolizovať tuk a vekový „presun“ metabolizovať viac glukózu (29). Obdobne je to i u ľudí (vo veku ≥ 69 rokov) (30). S tým súvisí nižšia kapacita pre tvorbu ATP v mitochondriách vekom. A teda „zdravé starnutie“ pripomína vývoj k miernej forme chronického SZ (ľavokomorová systolická dysfunkcia, adrenergna desenzitizácia KV systému, redukovaná kontraktilita, redukovaná mitochondriálna oxidatívna kapacita a presun paliva od VMK k oxidácii glukózy; vyskytuje sa i pokles diastolickej funkcie ľavej komory, nárast myokardiálnej fibrózy a zvýšenie tuhosti ľavej komory). Tým sa znižuje schopnosť zvýšiť minútový výdaj srdca pri strese a znižuje maximálna záťažová kapacita. Skutočne je to u starších rovnako, ako pri chronickom SZ.

Kardiálny energetický metabolizmus pri ischemickej chorobe srdca

Vznik a prítomnosť ischémie spôsobujú dramatické zmeny v energetickom metabolizme srdca. Produkcia energie (ATP) v myocyte (myokarde) vtedy významne klesá a stúpa intenzita alebo aktivita glykolytického metabolizmu ako zdroja energie v myokarde. Úspešná reperfúzia (mechanická či farmakologická po epizóde myokardiálnej ischémie) vedie k návratu produkcie energie prostredníctvom obnovy mitochondriálneho oxidatívneho metabolizmu. V dospelom srdci sa > 90 % tvorby ATP uskutočňuje oxidatívnou fosforyláciou v mitochondriách (t. j. aeróbne) a asi do 10 % glykolýzou (t. j. anaeróbne). Avšak pri vzniku myokardiálnej ischémie sa táto proporcia mení a ak je ischémia ťažká a dlhodobá, spôsobí vznik kardiálnej dysfunkcie, podporuje aj arytmiogénny a môže skončiť až v myocytovej nekróze. Ak chceme ischemickému srdcu pomôcť, musíme myokardu dodať nielen dostatok energie (t. j. substrátu, paliva), ale treba dbať i na správny výber „paliva“ počas ischémie i počas reperfúzie, aby sme obmedzili poškodenie myokardu (31). Optimalizácia energetického metabolizmu sa dnes stáva novým liečebným prístupom pri myokardiálnej ischémii a k tejto optimalizácii je vhodný aj trimetazidín.

Produkcia energie v priebehu ischémie a po ischemickej epizóde

V priebehu ischémie (zníženou alebo porušenou koronárnou perfúziou) myokardu sa v tejto oblasti myokardu stáva hlavným zdrojom produkcie energie glykolýza. Takto vytvorená energia (ATP) udrží/koriguje iónovú homeostázu

v priebehu miernej a stredne silnej myokardiálnej ischémie. Ak však stav ischémie progreduje, alebo trvá dlho, v ischemickom myokarde sa naakumuluje laktát a H^+ ióny a v dôsledku tejto acidózy môže v myokarde následne vzniknúť akumulácia iónov Na^+ a Ca^{+2} (31), čo funkciu myocytov poškodzuje.

Ak je ischemický myokard reperfundovaný (napríklad pri mechanickej či farmakologickej revaskularizácii pacienta s akútnym infarktom), nastane úprava mitochondriálneho oxidatívneho metabolizmu v reverzibilne postihnutom myokarde. Aby myokard zabezpečoval mechanickú (kontraktilnú) prácu a upravil aj iónovú (Na^+ a Ca^{+2}) homeostázu, potrebuje zvýšiť produkciu energie (ATP), a to primárne prechodom k opätovnému spaľovaniu VMK v takej kvantitatívnej úrovni ako to bolo pred ischemickou epizódou (a vtedy klesne intenzita oxidácie glukózy) (32, 33). Problémom je však skutočnosť, že i v čase reperfúzie ischemického myokardu ostáva aktivita (intenzita) glykolýzy vysokou a je súčasne odpojená od oxidácie Glu a tak naďalej zvyšuje produkciu H^+ iónov (34, 35). A práve čiastočná potreba ATP energie upraví túto iónovú (ne)rovnováhu je príčinou nižšej dostupnosti energie (ATP) pre vlastnú mechanickú činnosť srdca vo včasnej fáze reperfúzie. Isté liečebné prístupy (inhibícia oxidácie VMK, vzostup oxidácie Glu) znižujú vtedy produkciu H^+ iónov a zvyšujú myokardiálnu efektivitu (36 – 38) a sem patrí aj liečba antianginóznou látkou trimetazidínom (38).

Prístup k zlepšeniu energetického metabolizmu pri myokardiálnej ischémii

Pri akútne, ale i chronicky ischemizovanom myokarde optimalizácia kardiálneho energetického metabolizmu môže: 1. redukovať kardiálne poškodenie, 2. zlepšiť kardiálnu funkciu a 3. zlepšiť aj kardiálnu efektivitu. Možno to dosiahnuť stimuláciou oxidácie Glu (ustúpi intenzita anaeróbnej glykolýzy), čím sa zmierni (preruší) produkcia H^+ iónov a produkcia laktátu v srdci (34 – 36). Zvýšenie oxidácie Glu možno dosiahnuť buď priamou stimuláciou Glu oxidácie, alebo inhibíciou oxidácie VMK.

Inhibícia oxidácie VMK v liečbe ICHS

Možno ju dosiahnuť buď redukciami prísunu VMK do srdca, alebo priamo inhibíciou oxidácie VMK v srdci.

V prvom prípade je to liečbou „Glu-inzulín-kálium“ formou infúzie (39, 40), alebo liečbou pomocou PPAR-ligandami (41). Istý výskyt komplikácií brzdí klinické využitie tohto prístupu. Tento prístup sa zdá byť tiež menej efektívnym. Uvažuje sa i o využití betablokátorov (BB) (užívané u ICHS pre ich negatívne inotropný i chronotropný vplyv), pretože vieme, že znižujú lipolýzu (podporovanú katecholamínmi) a tým dostupnosť VMK pre metabolizmus srdca. Nevieme však v akej proporcii sa tento „metabolický efekt BB“ prejaví pri liečbe myokardiálnej ischémie (42).

V druhom prípade ide o inhibíciu enzýmov, ktoré sa v ischemizovanom srdci zúčastnia metabolizmu (oxidácie) VMK. Sem patria: a) Inhibítory CPT-1 (karnitín palmitoyl transferázy-1, ktorá podporuje príjem VMK do mitochondrií, a to treba blokovať), ako sú etoxomír, oxfenicín a perhexilín, ktoré v experimentoch preukázali antiischemický vplyv. Etoxomír sa nepoužíva pre hepatotoxicitu, oxfenicín sa neposunul ku klinickým skúškam. Perhexilín bol i v klinickom testovaní účinným antiischemickým liekom (znižil výskyt anginózných záchvatov a tiež zvýšil dĺžku trvania telesnej záťaže u pacientov s ICHS po pridání k antianginózne klasickému liečbe) (43, 44). b) Najviac klinicky používaným prístupom v inhibícii beta-oxidácie myokardiálnych VMK je priama inhibícia enzýmov zúčastnených na tejto beta-oxidácii VMK. Týka sa to trimetazidínu a ním zabezpečenej (parciálnej) inhibície beta-oxidácie VMK. TMZ kompetitívne inhibuje 3-ketoacyl CoA tiazolu (s dlhým reťazcom) a tak inhibuje oxidáciu VMK v srdci a naopak (aj tým) zvyšuje Glu oxidáciu (38, 45). Toto zvýšenie Glu oxidácie znižuje produkciu H^+ iónov (z glykolýzy), a preto má priaznivý efekt na kardiálnu funkciu a na kardiálnu metabolickú efektivitu počas a po epizóde ischémie (38, 45).

Kardioprotektívny vplyv TMZ bol potvrdený i vo viacerých klinických štúdiách: Zhang (46), Bonello (47), Lopatin (48). U pacientov so stabilnou angínou pectoris a) TMZ predĺžil čas záťaže do vzniku 1 mm depresie ST segmentu, b) znížil u týchto pacientov spotrebu nitrátov v priebehu jedného týždňa a c) efekt TMZ bol u týchto pacientov rovnocenný ich liečbe betablokátorom (propranolol) v priamom porovnaní (49). Aj metaanalýza klinických štúdií s TMZ (Cochraneova analýza) preukázala, že TMZ sám alebo v kombinácii s inými antianginóznymi liečivami znižoval nielen incidenciu anginózných epizód, ale aj ich intenzitu (49). A aj v inej metaanalýze preukázal TMZ efekt, a to aj u pacientov so srdcovým zlyhávaním (50).

Stimulácia oxidácie glukózy ako liečebný prístup pri ICHS

Inhibícia oxidácie VMK zvyšuje oxidáciu Glu v ischemickom i reperfundovanom myokarde, avšak máme i možnosť priamo stimulovať Glu oxidáciu, ako spôsob liečenia ICHS. Jestvuje niekoľko takých látok.

a) Dichlóroacetát (DCA) priamo stimuluje mitochondriálny komplex pyruvát dehydrogenázy inhibíciou aktivity PDK (pyruvát-dehydrogenáza-kinázy). Dôjde k zlepšeniu prepojenia (coupling) glykolýzy a Glu oxidácie a v tom je kardioprotektívna liečba pomocou DCA (34, 35, 37, 51). Experimentálne údaje sú veľmi nádejné, ale máme (zatiaľ) málo klinických štúdií (i. v. podanie pacientom s ICHS zlepšuje vývrhový objem ľavej komory bez zmien enddiastolického krvného tlaku, srdcovej frekvencie a spotreby myokardiálneho kyslíka) (52). Zdá sa však, že

DCA má nižší efekt a nepriaznivú farmakokinetiku potrebnú pre klinickú prax (taký je niekedy zložitý výskum nových liečebných prístupov).

- b) Sú aj iné „podobné látky“ ako DCA, ale zatiaľ sa v klinickom testovaní neobjavili.

Čo na záver?

Oxidácia VMK a Glu sú vysoko regulované procesy a zabezpečujú srdce potrebnou energiou pre vlastný „motorický i iný chod“ srdca. Rovnováha medzi oxidáciou VMK a oxidáciou Glu je dôležitým určovateľom srdcovej účinnosti a funkcie. Diabetes, hypertenzia, ischemia myokardu, reperfúzia myokardu a srdcové zlyhávanie idú s alteráciami oxidácie VMK a Glu a tie majú negatívny vplyv na funkciu srdca i na účinnosť jeho tvorby energie. Farmakologicky zabezpečovaným presunom rovnováhy medzi oxidáciou VMK (pokles) a Glu oxidáciou (vzostup), ďalej znížením dodávky VMK do srdca, ďalej redukciami beta-oxidácie VMK v mitochondriách, a/alebo zvýšením oxidácie Glu môžeme ochrániť ischemický/reperfundovaný myokard, môžeme znížiť intenzitu symptómov ischemie a môžeme zlepšiť funkciu srdca po skončení ischemie. Trimetazidín v oblasti ovplyvnenia energetického metabolizmu myokardu je dnes najlepšie prebádaným (experimenty) i preskúmaným (klinické štúdie, reálna prax) liečivom. Je schopný optimalizovať energetický metabolizmus (inhibovať oxidáciu VMK a zvýšiť oxidáciu glukózy) pre tvorbu ATP. A tak sa stáva i modulácia metabolizmu srdca cestou ochrany pacienta pred ischemiou, a preto je to i cesta k zlepšeniu prognózy pacienta s ICHS. V klinickej praxi ju treba využívať. Pomáha najťažšie chorým, t. j. osobám, ktoré popri ischemickej chorobe srdca trpia aj diabetom, hypertenziou a smerujú i k srdcovému zlyhávaniu. A takých pacientov máme v rutínnej praxi veľa. Čakajú, že im pomôžeme.

Literatúra

- Jaswal JS, Keung W, Wang W, et al. Targeting fatty acid and carbohydrate oxidation – a novel therapeutic intervention in the ischemic and failing heart. *Biochim Biophys Acta* 2011;1813:1333–1350.
- Vetter NJ, Adams W, Strange RC, et al. Initial metabolic and hormonal response to acute myocardial infarction. *Lancet* 1974;1:284–289.
- Opie LH. Metabolic management of acute myocardial infarction comes to the fore and extends beyond control of hyperglycemia. *Circulation* 2008;117:2172–2177.
- Mjos OD. Effect of inhibition of lipolysis on myocardial oxygen consumption in the presence of isoproterenol. *J Clin Invest* 1971;50:1869–1873.
- Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev* 2005;85:1093–1129.
- Lopaschuk GD, Usher JR, Folmes CD et al. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiol Rev* 2010;90:207–258.
- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979;241:2035–2038.
- Kannel WB. Hypertension and other risk factors in coronary heart disease. *Am Heart J* 1987;114:918–925.
- Bell DS. Diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 2003;26:2949–2951.
- Stanley WC, Lopaschuk GD, C’McCormack JG. Regulation of energy substrate metabolism in the diabetic heart. *Cardiovasc Rev* 1997;34:25–33.
- Avogaro A, Nosadini R, Doria A et al. Myocardial metabolism in insulin-deficient diabetic humans without coronary artery disease. *Am J Physiol* 1990;258:E606–E618.
- Hall JL, Sexton WL, Stanley WC. Exercise training attenuates the reduction in myocardial GLUT-4 in diabetic rats. *J Appl Physiol* 1995;78:76–81.
- Hall JL, Stanley WC, Lopaschuk GD, et al. Impaired pyruvate oxidation but normal glucose uptake in diabetic pig heart during dobutamine-induced work. *Am J Physiol* 1996;271:H2320–H2329.
- Stanley WC, Marzilli M. Metabolic therapy in the treatment of ischaemic heart disease: the pharmacology of trimetazidine. *Fundam Clin Pharmacol* 2003;17:133–145.
- Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W, et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II) TRIMetazidine in POLand. *Eur Heart J* 2001;22:2267–2274.
- Ribeiro LW, Riberio JP, Stein R, et al. Trimetazidine added to combined hemodynamic antianginal therapy in patients with type 2 diabetes: randomized crossover trial. *Am Heart J* 2007;154:78.e1–e7.
- Belardinelli R, Cianci G, Gigli M et al. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and left ventricular systolic function in type 2 diabetic patients with ischemic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008;51:611–615.
- de las Fuentes L, Herrero P, Peterson LR, et al. Myocardial fatty acid metabolism: independent predictor of left ventricular mass in hypertensive heart disease. *Hypertension* 2003;41:83–87.
- de las Fuentes L, Soto PF, Cupps BP et al. Hypertensive left ventricular hypertrophy is associated with abnormal myocardial fatty acid metabolism and myocardial efficiency. *J Nucl Cardiol* 2006;13:369–377.
- Davila-Roman VG, Vedala G, Herrero P, et al. Altered myocardial fatty acid and glucose metabolism in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:271–277.
- Neglia D, De CA, Marraccini P, et al. Impaired myocardial metabolic reserve and substrate selection flexibility during stress in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;293:H3270–H3278.
- Lakatta EG. Age-associated cardiovascular changes in health: impact on cardiovascular disease in older persons. *Heart Fail Rev* 2002;7:29–49.
- Bleumink GS, Knetusch AM, Sturkenboom MC, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime

- risk and prognosis of heart failure. The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004;25:1614-1619.
24. Uren NG, Camici PG, Melin JA, et al. Effect of aging on myocardial perfusion reserve. *J Nucl Med* 1995;36:2032-2036.
 25. Lesnefsky EJ, Moghaddas S, Tandler B, et al. Mitochondrial dysfunction in cardiac disease: ischemia-reperfusion, aging, and heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 2001;33:1065-1089.
 26. Alexander KP, Newby LK, Armstrong PW, et al. Acute coronary care in the elderly, part II: ST-segment-elevation myocardial infarction. A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation* 2007;115:2570-2589.
 27. Jugdutt BI, Jelani A, Palaniyappan A, et al. Aging-related early changes in markers of ventricular and matrix remodeling after reperfused ST-segment elevation myocardial infarction in the canine model. Effect of early therapy with an angiotensin II type 1 receptor blocker. *Circulation* 2010;122:341-351.
 28. Lesnefsky EJ, Lungergan CF, Hodgson JM, et al. Increased left ventricular dysfunction in elderly patients despite successful thrombolysis: the GUSTO-I angiographic experience. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:331-337.
 29. McMillin JB, Taffet GE, Taegtmeier H, et al. Mitochondrial metabolism and substrate competition in the aging Fischer rat heart. *Cardiovasc Res* 1993;27:2222-2228.
 30. Kates AM, Herrero P, Dence C, et al. Impact of aging on substrate metabolism by the human heart. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:293-299.
 31. Stanley WC, Lopaschuk GD, Hall JL, et al. Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischaemic conditions. Potential for pharmacological interventions. *Cardiovasc Res* 1997;33:243-257.
 32. Benzi RH, Lerch R. Dissociation between contractile function and oxidative metabolism in postischemic myocardium. Attenuation by ruthenium red administered during reperfusion. *Circ Res* 1992;71:567-576.
 33. Liedtke AJ, DeMaison L, Eggleston AM, et al. Changes in substrate metabolism and effects of excess fatty acids in reperfused myocardium. *Circ Res* 1988;62:535-542.
 34. Liu B, Clanachan AS, Schulz R, Lopaschuk GD. Cardiac efficiency is improved after ischemia by altering both the source and fate of protons. *Circ Res* 1996;79:940-948.
 35. Liu Q, Docherty JC, Rendell JC, et al. High levels of fatty acids delay the recovery of intracellular pH and cardiac efficiency in post-ischemic hearts by inhibiting glucose oxidation. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:718-725.
 36. Stanley WC, Morgan EE, Huang H, et al. Malonyl-CoA decarboxylase inhibition suppresses fatty acid oxidation and reduces lactate production during demand-induced ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;289:H2304-H2309.
 37. Ussher JR, Wang W, Gandhi M, et al. Stimulation of glucose oxidation protects against acute myocardial infarction and reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2012;94:359-369.
 38. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, et al. 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;86:580-588.
 39. Sodi-Pallares D, Testelli T, Fishleder BL, et al. Effects of an intravenous infusion of a potassium-glucose-insulin solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction. A preliminary clinical report. *Am J Cardiol* 1962;9:166-181.
 40. Diaz R, Paolasso EA, Piegas LS, et al. Metabolic modulation of acute myocardial infarction. The ECLA (Estudios Cardiológicos Latinoamerica) Collaborative Group. *Circulation* 1998;98:2227-2234.
 41. Wayman NS, Hattori Y, McDonald MC, et al. Ligands of the peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR-gamma and PPAR-alpha) reduce myocardial infarct size. *FASEB J* 2002;16:1027-1040.
 42. Igarashi N, Nozawa T, Fujii N, et al. Influence of beta-adrenoceptor blockade on the myocardial accumulation of fatty acid tracer and its intracellular metabolism in the heart after ischemia-reperfusion injury. *Circ J* 2006;70:1509-1514.
 43. Cole PL, Beamer AD, McGowan N, et al. Efficacy and safety of perhexiline maleate in refractory angina. A double-blind placebo-controlled clinical trial of a novel antianginal agent. *Circulation* 1990;81:1260-1270.
 44. Abozguia K, Elliott P, McKenna W, et al. Metabolic modulator perhexiline corrects energy deficiency and improves exercise capacity in symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2010;122:1562-1569.
 45. Lopaschuk GD, Barr R, Thomas PD, et al. Beneficial effects of trimetazidine in ex vivo working ischemic hearts are due to a stimulation of glucose oxidation secondary to inhibition of long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ Res* 2003;93:e33-e37.
 46. Zhang L, Lu Y, Jiang H, et al. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2012;59(10):913-922.
 47. Bonello L, Sbragia P, Amabile N, et al. Protective effect of an acute oral loading dose of trimetazidine on myocardial injury following percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2007;28:703-707.
 48. Lopatin YM, Dronova EP. Beneficial effects of long-term trimetazidine modified release therapy in patients who have undergone percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2011;32 (abstract suppl):569.
 49. Ciapponi A, Pizarro R, Harrison J. Trimetazidine for stable angina. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD003614.
 50. Gao D, Ning N, Niu X, et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. *Heart* 2011;97:278-286.
 51. Stanley WC, Hernandez LA, Spires D, et al. Pyruvate dehydrogenase activity and malonyl CoA levels in normal and ischemic swine myocardium: effects of dichloroacetate. *J Mol Cell Cardiol* 1996;28:905-914.
 52. Wargovich TJ, MacDonald RG, Hill JA, et al. Myocardial metabolic and hemodynamic effects of dichloroacetate in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1988;61:65-70.