



REDAKTOR DZIAŁU
dr hab. n. med.
Andrzej Kleinrok
Oddział Kardiologii
Samodzielny Publiczny
Szpital Wojewódzki
im. Papieża Jana Pawła II
w Zamościu

Leczenie metaboliczne przewlekłej choroby niedokrwiennej serca

Małgorzata Gosk, Andrzej Gosk, Andrzej Kleinrok

Adres

Oddział Kardiologii,
Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki
im. Papieża Jana Pawła II, Zamość

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Andrzej Kleinrok
Oddział Kardiologii,
Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki
im. Papieża Jana Pawła II
ul. Aleje Jana Pawła II 10; 22-400 Zamość
e-mail: kardiol@szpital.zamosc.tpnet.pl

Wprowadzenie

W większości krajów wysoko rozwiniętych obserwuje się wzrost liczby pacjentów z chorobą niedokrwinną serca. Związane jest to zarówno z poprawą rokowania w ostrych zespołach wieńcowych, jak i z wydłużeniem czasu życia [1] oraz z większą dostępnością do diagnostyki i leczenia. Podstawowym objawem stabilnej dławicy piersiowej są bóle w klatce piersiowej o typowej lokalizacji i charakterze. Bóle dławicowe wynikają z dysproporcji pomiędzy zapotrzebowaniem mięśnia sercowego na tlen a dostarczaną ilością tlenu. Bóle bezpośrednio spowodowane są gromadzeniem się w przestrzeniach pozakomórkowych adenozyliny oraz jonów potasu, drażniących zakończenia nerwów czuciowych [2]. Gromadzenie się tych drażniących substancji wywołane jest z kolei zaburzoną resyntezą adenosynotrójfosforanu (ATP). Wylimowanie lub zmniejszenie objawów jest ważnym celem leczenia stabilnej dławicy piersiowej, choć nie podstawowym – tym pozostaje poprawa rokowania rozumiana jako zmniejszenie śmiertelności i ryzyka zawału serca.

Poprawę rokowania i ustąpienie dolegliwości dławicowych można osiągnąć na dwa sposoby – interwencyjnie (angioplastyka wieńcowa, rewaskularyzacja kardiochirurgiczna) lub zachowawczo (zmiana trybu życia, farmakoterapia). Nie zawsze leczenie interwencyjne jest możliwe i jest opcją z wyboru. W codziennej praktyce terapia dławicy piersiowej opiera się na leczeniu farmakologicznym. Rokowanie poprawiają leki przeciwpłytkowe oraz hipolipemizujące, a także beta-adrenolityki u osób po zawale serca [3]. Klasyczne leki łagodzące dolegliwości to azotany, antagoniści wapnia i beta-adrenolityki. Działanie przeciwdławicowe osiąga się przez poprawę przepływu krwi przez krążenie wieńcowe, w ten sposób zwiększa się bowiem dowóz tlenu do komórek mięśnia sercowego, bądź przez zmniejszenie zapotrzebowania serca na tlen. Wybór odpowiedniego leku zależy od dominującego mechanizmu niedokrwienia, od schorzeń współistniejących oraz tolerancji terapii. Leczenie farmakologiczne nie zawsze jest proste, choć wybór pojedynczego leku przeciwdławicowego, nawet u pacjenta z wyjściowo nieprawidłowymi parametrami hemodynamicznymi (z wolną akcją serca albo hipotonią), nie stwarza zwykle poważnych problemów. W przypadku nieskuteczności monoterapii mogą jednak pojawiać się kłopoty, zwłaszcza że dołączanie każdego kolejnego leku wiąże

się ze wzrostem ryzyka wystąpienia niekorzystnych działań ubocznych lub interakcji międzylekowych. W takich przypadkach warto rozważyć alternatywą mogą okazać się leki metaboliczne. Chociaż następstwem wszystkich leków przeciwdławicowych jest pewnego stopnia poprawa metabolizmu serca, to w przypadku leków klasycznych jest ona zawsze osiągana w sposób pośredni. Istnieje jednak grupa leków ingerująca bezpośrednio w przemiany metaboliczne kardiomiocytów.

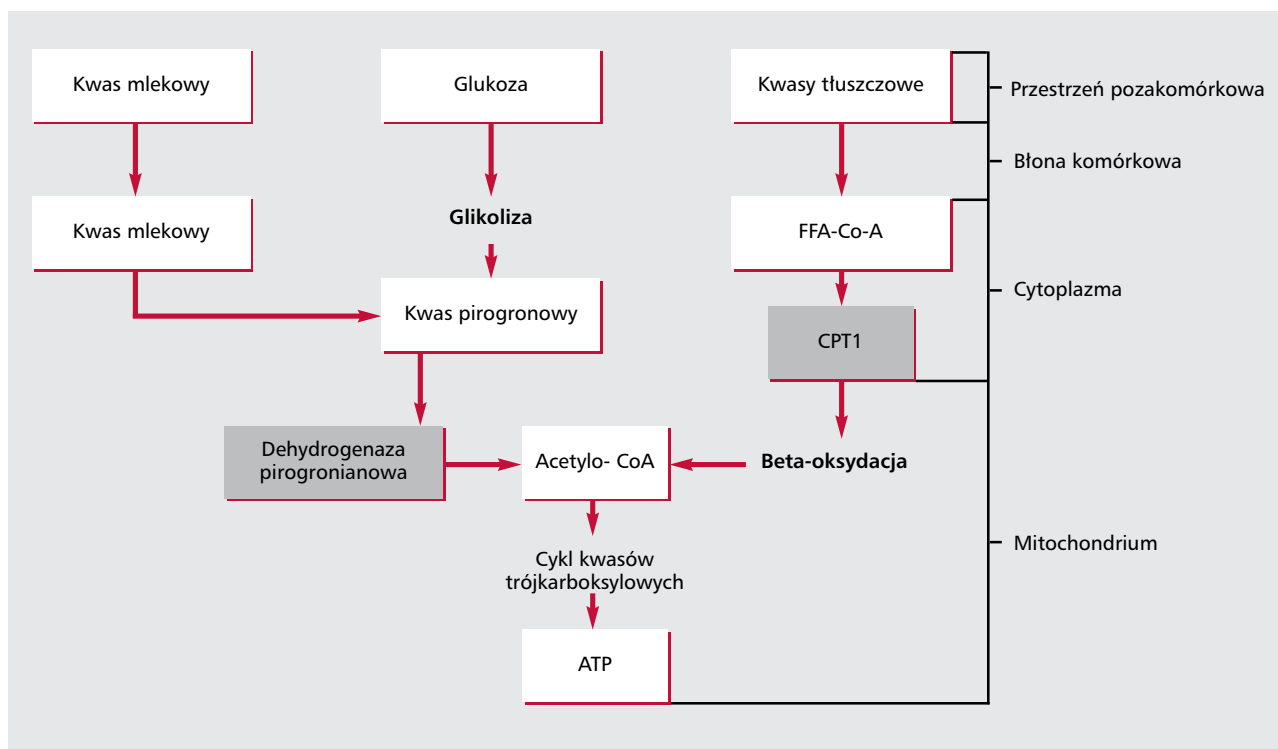
Metabolizm komórki mięśnia sercowego

Aby zrozumieć mechanizmy działania omawianych leków, warto przypomnieć kilka faktów na temat metabolizmu kardiomiocytów. Bezpośrednim źródłem energii dla czynności mechanicznej oraz elektrycznej komórki mięśnia sercowego jest hydroliza ATP. W warunkach normalnego obciążenia serca skurcz mięśnia zużywa 2/3 hydrolizowanego ATP, a pozostała 1/3 – pompy jonowe (szczególnie ATP-aza wapniowa w retikulum endoplazmatycznym). Serce dorosłego człowieka zużywa w ciągu doby około 5 kg ATP. Zapasy związków wysokoenergetycznych (ATP i fosfokreatyna) w komórce mięśniowej są skąpe, stąd konieczność stałego ich odnawiania w przebiegu przemian energetycznych.

Przy prawidłowym utlenowaniu krwi podstawowym źródłem energii dla komórki mięśnia sercowego są kwasy tłuszczowe, które dostarczają 60-90% energii oraz glukoza i kwas mlekowy zapewniające 10-40% [4]. Wy-

chwytywane z krwi wolne kwasy tłuszczowe (FFA) są transportowane do mitochondriów, gdzie ulegają beta-oksydacji i ostatecznie po połączeniu z koenzymem A jako acetylokoenzym A (acetylo-CoA) włączane są do cyklu przemian kwasów trójkarboksylowych, zwanego też cyklem Krebsa. Również glukoza po przedostaniu się do cytoplazmy komórki mięśniowej podlega glikolizie, w wyniku której ulega przekształceniu do pirogronianów. Po przeniknięciu do mitochondriów pirogroniany pod wpływem dehydrogenazy pirogronianowej zostają przekształcone do acetylo-CoA i włączone do cyklu Krebsa. Produktem energetycznym uzyskiwanym w cyklu Krebsa jest ATP. Przemiany metaboliczne w warunkach dostatecznego zaopatrzenia kardiomiocytu w tlen przedstawia rycina 1. Kwasy tłuszczowe są korzystniejszym źródłem energii, ponieważ z jednej cząsteczki kwasu tłuszczowego uzyskiwana jest większa ilość energii niż z jednej cząsteczki glukozy. Jedna cząsteczka kwasu palmitynowego dostarcza 105 cząsteczek ATP, podczas gdy jedna cząsteczka glukozy 30 cząsteczek ATP [5]. Z drugiej strony ilość tlenu potrzebna do utworzenia każdej cząsteczki ATP jest większa, gdy źródłem są kwasy tłuszczowe. Dlatego też przy niedotlenieniu korzystniejsze dla komórki jest korzystanie z glukozy jako substratu energetycznego, co też się dzieje.

W warunkach niedokrwienia decydujący wpływ na metabolizm energetyczny serca ma czas trwania i nasilenie niedokrwienia. Zupełne ustanie przepływu wieńcowego powoduje bardzo szybką utratę komórkowych zapasów ATP, fosfokreatyny i glikogenu, kumulację kwasu mlekowego, apoptozę komórek i powstanie zawa-



RYCINA 1 Metabolizm glukozy i kwasów tłuszczowych w mięśniu sercowym w warunkach komfortu tlenowego.

CPT 1 – transferaza karnityno-palmitynowa I, FFA – wolne kwasy tłuszczowe, Co-A – koenzym A, ATP – adenozyotrójfosforan.

łu. Częściowe ograniczenie przepływu wieńcowego dające umiarkowane niedokrwienie nie prowadzi (przynajmniej w krótkim czasie, liczonym w godzinach) do nieodwracalnego uszkodzenia kardiomiocytów (mięsień hibernowany). Po reperfuzji częstym powikłaniem jest przedłużająca się (ale odwracalna) utrata kurczliwości mięśnia sercowego – stan ten określany jest mianem ogłuszenia [4]. Metabolizm niedokrwionej i reperfundowanej komórki mięśniowej ilustruje rycina 2.

W niedokrwionym mięśniu dochodzi do zahamowania tlenowej produkcji ATP oraz aktywacji glikolizy, niezwykle w tym momencie ważnej, bo dającej możliwość tworzenia ATP bez udziału tlenu. Chociaż nawet maksymalna wydajność glikolitycznej produkcji ATP nie może zaspokoić zapotrzebowania energetycznego kurczącego się serca, to jednak może pozwolić na podtrzymanie czynności błonowych pomp sodowych i wapniowych i tym samym utrzymać integralność komórek. Zatem aktywację glikolizy beztlenowej należy uznać za mechanizm ochronny, dający szansę przeżycia kardiomiocytom, o ile oczywiście dzięki reperfuzji przywrócona zostanie prawidłowa podaż tlenu [6]. Niewielkie sercowe rezerwy ATP i fosfokreatyny (wystarczają zazwyczaj na zaledwie kilkanaście kolejnych skurczów serca) szybko się wyczerpują i komórki popadają w stan niewydolności energetycznej. Dochodzi m.in. do zahamowania aktywności dehydrogenazy pirogronianowej, która warunkuje przejście pirogronianów do acetylo-CoA. Skutkuje to nadmiarem pirogronianów, które ulegają kumulacji ze względu na brak możliwości ich końcowego utlenienia w zahamowanym cyklu Krebsa. Kumulacja ta wymusza odwrotną konwersję pirogronianów do mleczanów, co z kolei powoduje zwiększoną produkcję kwasu mlekowego przez niedokrwione serce i uwalnianie tego metabolitu do krwi. Prowadzi to do nagromadzenia jonów wodorowych i rozwoju kwasicy wewnątrzkomórkowej. Im wyższe zakwaszenie niedokrwionych kardiomiocytów, tym większa kumulacja jonów sodowych, a następnie wapniowych. Chociaż metabolizm glukozy ma istotne znaczenie dla pracy serca, to jednak nie należy zapominać, że podstawowym źródłem acetylo-CoA dla cyklu Krebsa jest oksydacja FFA. W czasie niedokrwienia utlenianie FFA spada, ale nadal pozostaje ważnym źródłem energii. Co więcej, towarzysząca ischemii stymulacja adrenergiczna i wtórnie wywołana lipoliza zwiększają stężenie FFA w osoczu, a ten z kolei hamuje w konkurencyjny sposób wychwytywanie i utlenianie glukozy i mleczanów. Powoduje to dodatkowe zwiększenie zapotrzebowania na tlen [6].

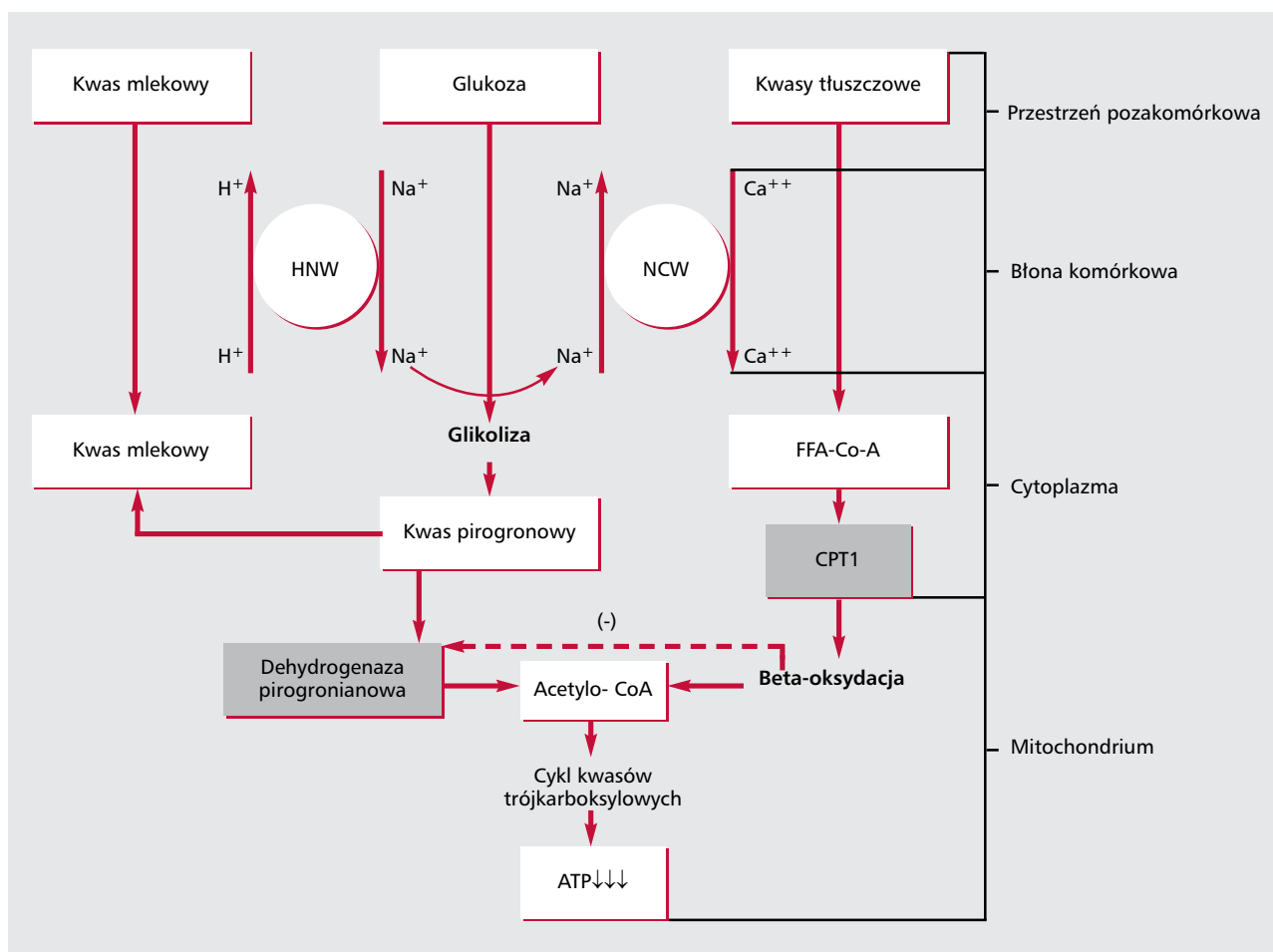
Jeśli dojdzie do reperfuzji (przywrócenia dopływu utlenowanej krwi do uprzednio niedokrwionego obszaru serca), proces beta-oksydacji FFA nasila się gwałtownie do poziomu sprzed niedokrwienia, paradoksalnie zaś zmniejsza się upośledzone już uprzednio utlenianie pirogronianów. Nastęstwem tych zmian jest zahamowanie oksydacji glukozy w mitochondriach, nasilenie się kwasicy wewnątrzkomórkowej oraz upośledzenie czynności skurczowej serca mimo przywrócenia przepływu. Kurczliwość serca pozostaje zmniejszona (mięsień ogłuszony), dodatkowo zaburza ją wzrost stężenia FFA, spowodowa-

ny wyżej wspomnianym zwiększeniem beta-oksydacji. Kwasica wewnątrzkomórkowa osłabia odpowiedź włókien mięśnia sercowego na jony wapniowe, pogarszając odzyskiwanie funkcji przez serce w czasie reperfuzji. Spadek utlenienia glukozy z ciągle dużą aktywnością glikolizy prowadzą do wzmożonej produkcji jonów wodorowych i nasilania niedokrwienych uszkodzeń serca. Wysoki gradient przez sarkolemmę (utrzymujący się mimo normalizacji pH na zewnątrz komórki) stymuluje wymianę Na^+/H^+ i zwiększa stężenie Na^+ wewnątrz komórki, co z kolei prowadzi do stymulacji wymiany $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ oraz przeładowania komórek jonami Ca^{++} . Nadmiar jonów wapniowych upośledza pracę mitochondriów, powoduje aktywację proteaz zależnych od Ca^{++} i obumieranie kardiomiocytów.

U chorych na cukrzycę metabolizm komórki mięśniowej jest zaburzony, nawet u osób bez stwierdzanych zmian organicznych w naczyniach wieńcowych. Wynika to ze zmniejszonej wrażliwości na insulinę, co prowadzi z kolei do ograniczenia oksydacji glukozy i nasilonego metabolizmu kwasów tłuszczowych. Zmniejszony wychwyt glukozy w cukrzycy wraz z preferencyjnym utlenianiem FFA jest wynikiem nieprawidłowego działania receptorów dla insuliny, co wiąże się ze stanem insulinoporności lub zmniejszonym stężeniem insuliny. Zwiększone stężenie FFA oraz wzmożone ich utlenianie mają niekorzystny wpływ na funkcję serca, szczególnie serca niedokrwionego. Przyczynia się to do zwiększonej podatności serca osoby z cukrzycą na niedokrwienie oraz do większego spadku wydolności mięśnia sercowego w odpowiedzi na takie samo niedokrwienie jak u osób bez cukrzycy. Co więcej, preferencyjnie zwiększony w cukrzycy wychwyt FFA w trakcie niedokrwienia powoduje nie tylko spadek produkcji energii, ale i równoczesny wzrost syntezy pośrednich produktów metabolizmu o toksycznym działaniu na komórki. Może to mieć wpływ na zwiększoną wrażliwość serca na uszkodzenie w czasie niedokrwienia. Poznanie mechanizmów metabolicznych na poziomie komórkowym stało się załącznikiem badań nad lekami, których zasadniczym celem jest stymulacja oksydacji glukozy, kosztem zmniejszenia utleniania kwasów tłuszczowych.

Trimetazydyna

Jedynym lekiem metabolicznym dostępnym na naszym rynku jest trimetazydyna (TMT), którą wprowadzono do obrotu w 1979 roku. Podstawowym mechanizmem działania leku jest hamowanie dehydrogenazy 3-ketoacylokoenzymu A biorącej udział w przemianach FFA w mitochondriach [5]. Zmniejszając utlenianie kwasów tłuszczowych TMT powoduje zwiększenie utleniania glukozy, zmniejsza kwasicę wewnątrzkomórkową, ogranicza gromadzenie sodu i wapnia w cytozolu. Ponadto udowodniono, że TMT ma działanie antyoksydacyjne, ochraniające śródbłonek oraz że działa przeciwpalnie [4]. Powyższe działania na poziomie komórkowym przekładają się na efekty kliniczne. Trimetazydyna redukuje



RYCINA 2 Metabolizm glukozy i kwasów tłuszczowych w komórce w warunkach niedokrwienia i reperfuji.

NCW – wymiennik Na-Ca, HNW – wymiennik H-Na, FFA – wolne kwasy tłuszczowe, CPT 1 – transferaza karnityno-palmitynowa I, ATP – adenozynotrójfosforan.

częstość epizodów bólu wieńcowego oraz poprawia wydolność fizyczną u pacjentów z chorobą wieńcową, co potwierdzono w wielu badaniach klinicznych (tabela). Niektóre z tych badań przeprowadzono w Polsce. TRIMPOL I [7] to duże otwarte badanie, w którym pacjenci leczeni byli TMT w dawce 3×20 mg w połączeniu z jednym z leków wieńcowych: azotanem, beta-adrenolitykiem lub antagonistą kanałów wapniowych. Rezultaty leczenia oceniano za pomocą testów wysiłkowych. Udowodniono wpływ TMT na poprawę wydolności fizycznej oraz zmniejszenie częstości incydentów bólowych i średniej dawki stosowanych azotanów. W badaniu TRIMPOL II [8] pacjentów podzielono na dwie grupy, z których jedna otrzymywała metoprolol w dawce 2×50 mg oraz TMT w dawce 3×20 mg, a druga metoprolol w dawce 2×50 mg oraz placebo. Rezultaty leczenia oceniano za pomocą testu wysiłkowego wykonanego po 4 i po 12 tygodniach. W badaniu wykazano poprawę parametrów próby wysiłkowej oraz zmniejszenie liczby epizodów bólowych w grupie pacjentów leczonych TMT. Również dobre rezultaty obserwowano w innych badaniach. [9,10].

Ze względu na zmieniony metabolizm chorzy z niewydolnością serca oraz z cukrzycą znaleźli się w centrum

zainteresowania. Interesującą randomizowaną, trwającą dwa lata próbę kliniczną przeprowadzili El-Kady i wsp. [11]. Badaniem objęto pacjentów z niedokrwinną dysfunkcją lewej komory oraz wielonaczyniową chorobą wieńcową. Podzieleni oni zostali na dwie grupy, z których jedna otrzymywała preparat TMT (obok typowej terapii stosowanej u pacjentów z niewydolnością serca), a druga placebo. Rezultaty oceniane były za pomocą tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT). Oceny dokonywano na początku badania oraz co 6 miesięcy przez kolejne 2 lata. W badaniu wykazano, że TMT nie tylko zmniejsza niedokrwienie, ale również poprawia czynność lewej komory. Co ciekawe, śmiertelność dwuletnia w grupie pacjentów przyjmujących TMT wyniosła 8%, a w grupie przyjmującej placebo 38%. Także w badaniu TRIMPOL I przeanalizowano podgrupę chorych na cukrzycę. Wykazano istotną poprawę w zakresie parametrów ocenianych w teście wysiłkowym, ograniczenie bólów dławicowych oraz liczby przyjmowanych dawek azotanów. W tej właśnie grupie chorych odnotowano największe korzyści. W kolejnym badaniu przeprowadzonym wśród chorych na cukrzycę oceniano wpływ TMT na liczbę epizodów niemeo niedokrwienia stwierdzanego za pomocą całodobowego monitorowania EKG. Wy-

TABELA Wybrane badania kliniczne trimetazydyny

Badanie	Badana populacja	Stosowane leki	Sposób oceny	Wyniki
TRIMPOL I [7]	n=700, osoby z chorobą wieńcową	Azotan lub beta-adrenolityk lub antagonistę kanałów wapniowych + TMT	ET wykonany na początku badania i po 28 dniach	↑ Czasu wysiłku ↑ Czasu do wystąpienia bólu oraz obniżenia ST w ET ↑ Obciążenia w ET ↓ Epizodów dławicy
TRIMPOL II [8]	n=347, osoby z chorobą wieńcową	Metoprolol 2 × 50 mg + TMT vs metoprolol + placebo	ET po 4 i po 12 tygodniach	↑ Czasu wysiłku ↑ Czasu do wystąpienia bólu oraz obniżenia ST w ET ↑ Obciążenia w ET ↓ Epizodów dławicy
El-Kady [11]	n=400, osoby z niedokrwinną dysfunkcją lewej komory, chorobą wieńcową wielonaczyniową	TMT vs placebo	SPECT na początku obserwacji oraz co 6 miesięcy w ciągu 2 lat	↓ Epizodów dławicy ↓ Łączne nasilenie zaburzeń w trakcie obciążenia oraz w spoczynku ↑ LVEF, obserwowano 92% przeżycie w grupie otrzymującej TMT w porównaniu z 62% przeżyciem w grupie otrzymującej placebo
Marazzi [12]	n=30, osoby z cukrzycą, kardiomiopatią niedokrwinną	TMT vs placebo	Epizody niemego i jawnego klinicznie niedokrwienia w badaniu holterowskim na początku badania i po 6 miesiącach	↓ Epizodów niedokrwienia ↓ Czasu trwania niemego niedokrwienia w ciągu całej doby

n – liczba pacjentów, ET – test wysiłkowy, TMT – trimetazydyna, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory, ↓ – zmniejszenie, ↑ – zwiększenie.

kazano, że TMT istotnie zmniejsza nieme niedokrwienie u pacjentów z chorobą wieńcową i cukrzycą [12].

Dostępne są dwie postaci trimetazydyny. Starszą krótko działającą postacią są tabletki po 20 mg stosowane 3 razy dziennie. Od kilku lat dostępna jest forma MR o zmodyfikowanym uwalnianiu, zapewniająca działanie leku przez 12 godzin od podania. Tabletki w postaci MR zawierają 35 mg leku i należy je stosować 2 razy dziennie. Przedłużone ochronne działanie leku jest szczególnie istotne w godzinach porannych, w których liczba epizodów niedokrwienych jest największa. Ograniczenie liczby tabletek jest dodatkowo korzystne dzięki uzyskiwanej poprawie współpracy. U chorych leczonych TMT nie obserwowano istotnych działań niepożądanych. Skargi zgłaszane przez pacjentów to najczęściej bóle głowy oraz dolegliwości gastryczne. Preparat nie wchodzi w istotne interakcje z innymi lekami. Przeciwwskazaniami do stosowania leku jest nadwrażliwość na którykolwiek składnik oraz zaawansowana niewydolność nerek z klirensiem kreatyniny poniżej 15 ml/min i ciężka niewydolność wątroby. Ze względu na brak badań nie zaleca się stosowania leku u kobiet w ciąży oraz w okresie karmienia piersią.

Pozostałe leki metaboliczne

Lekiem metabolicznym o innym niż TMT mechanizmie działania jest ranolazyna, dotychczas niedostępna w Polsce, a dopuszczona do stosowania w Stanach Zjednoczo-

nych oraz od 2008 roku w niektórych krajach Unii Europejskiej. Głównym mechanizmem jej działania jest hamowanie późnego prądu sodowego, co przeciwdziała nadmiernemu gromadzeniu się jonów sodu i wapnia w niedokrwionych komórkach mięśniowych [13]. Lek zmniejsza częstość epizodów dławicowych oraz poprawia parametry w próbach obciążeniowych. Działanie leku potwierdzone zostało w badaniach klinicznych, takich jak MARISA [14] czy CARISA [15]. Lek stosuje się w dawce 750 mg dwa razy dziennie.

L-karnityna i propionyl-L-karnityna są związkami występującymi w organizmie, a biorącymi udział w transporcie kwasów tłuszczowych do mitochondriów. Stwierdzono również ich korzystny pobudzający wpływ na dehydrogenazę pirogronianową [16]. Badania kliniczne wykonywane z użyciem L-karnityny wykazały poprawę parametrów w próbie wysiłkowej u osób ze stabilną dławicą piersiową [17].

Zachęcające początkowe wyniki badań dwuchloroocetanu, innego związku hamującego dehydrogenazę pirogronianową – nie przełożyły się na szersze zastosowanie kliniczne. Wadą okazał się zbyt krótki okres półtrwania oraz konieczność stosowania w dużych dawkach [6]. Eto-moksyry, środek hamujący enzym CPT 1 (transferazę palmityno-karnitynową), w początkowych doniesieniach wydawał się bardzo atrakcyjnym lekiem metabolicznym, jednak nie został wprowadzony do użycia z powodu stwierdzonego toksycznego wpływu na mięsień sercowy (stymulacja przerostu) [18]. Również toksyczne działania

kolejnego leku z tej grupy – perheksyliiny – uniemożliwiły zastosowanie kliniczne.

Nie można także zapomnieć o prawdopodobnie najstarszym leku wpływającym na metabolizm komórki, jakim jest podawana dożylnie mieszanina glukozy, potasu i insuliny (tzw. GIK). Działania metaboliczne związane z jej zastosowaniem wynikają ze wzrostu stężenia glukozy we krwi, zwiększenia wychwyty glukozy w sercu, zmniejszenia stężenia FFA w osoczu oraz ich wychwyty przez serce, a w konsekwencji zmniejszenia oksydacji kwasów tłuszczowych i nasilenia tlenowych przemian glukozy. Metoda leczenia GIK stała się przedmiotem wielu kontrowersji. Z jednej strony są badania potwierdzające jej skuteczny wpływ na zmniejszenie śmiertelności w zawale serca jak np. ECLA glucose-insulin-potassium pilot trial [19]. Z drugiej jednakże strony inne badania nie potwierdziły wpływu takiego leczenia na śmiertelność 30-dniową (CREATE-ECLA) [20].

Podsumowanie

W obowiązujących od 2006 roku standardach postępowania w stabilnej dławicy piersiowej znalazło się miejsce dla leków metabolicznych. Nie jest ono jednak eksponowane i wiąże się z niską klasą zaleceń (IIb, poziom wiarygodności B). Wytyczne wskazują na możliwość dołączania leków metabolicznych do standardowej terapii przeciwdławicowej, zwłaszcza wobec jej niezadowolającej skuteczności. W przypadku złej tolerancji innych leków mogą być użyte jako ich zamiennik. Nieco silniejszą pozycję mają leki metaboliczne jedynie w przypadku pacjentów z kardiologicznym zespołem X, u których uzyskały klasę zaleceń IIa (poziom wiarygodności C). Pierwszeństwo jest jednak tu także zarezerwowane dla leczenia środkami klasycznymi. Leki metaboliczne nie mają zastosowania w leczeniu ostrych zespołów wieńcowych.

Odpowiednio wpływając na przemiany metaboliczne zachodzące w niedokrwionej komórce mięśnia sercowego można uzyskać korzyści kliniczne w postaci poprawy wydolności fizycznej oraz ograniczenia epizodów bólowych. Powyższą tezę udowodniono w badaniach klinicznych, czego konsekwencją jest dołączenie leków metabolicznych do standardów postępowania w stabilnej dławicy piersiowej. Otwarte pozostaje pytanie, którzy pacjenci najbardziej skorzystają na przyjmowaniu leku metabolicznego. Wybór tej grupy jest istotny także dlatego, że koszt terapii TMT pozostaje wciąż dość wysoki. Wydaje się, że jest to lek szczególnie cenny dla chorych, u których mimo optymalnej terapii lekami hemodynamicznymi nie udaje się opanować dolegliwości dławicowych, zwłaszcza gdy brak opcji leczenia inwazyjnego lub pacjent na takie nie wyraża zgody. Brak wykazanych niekorzystnych interakcji z innymi lekami pozwala go śmiało dołączyć do niemal każdej terapii. Inną grupą są chorzy, u których z różnych względów (nietolerancja leków, hipotonia, bradykardia) zastosowanie pełnych dawek leków hemodynamicznych nie jest możliwe. Leki metaboliczne są przez nich na ogół dobrze tolerowane i nie wpływają na parametry hemody-

namiczne. Korzystne wydaje się zastosowanie leków metabolicznych u chorych na cukrzycę oraz z poniedokrwienną niewydolnością serca, ze względu na wykazane u tych chorych odrębności metaboliczne na poziomie kardiomiocytów, a także korzystne wyniki przeprowadzonych badań klinicznych.

Piśmiennictwo

1. Marzilli M, Focardi M, Affinito S, et al.: Znaczenie leczenia metabolicznego w chorobie niedokrwiennej serca. *Arch Med Sci* 2007, 3A: S25-S29.
2. Mamcarz A, Cudnoch-Jędrzejewska A, Kowalewski SR: Leczenie metaboliczne w chorobie niedokrwiennej – spojrzenie fizjologów i klinicystów. *Fortis Cordea* 2008, 9: 4-9.
3. ESC Guidelines on the Management of Stable Angina Pectoris. *Eur Heart J* 2006, 27: 1341-1381.
4. Beręsewicz A, Dłużniewski M: Metaboliczne leczenie choroby niedokrwiennej serca. *Via Medica*. Gdańsk 2006.
5. Jaswal JS, Lopaschuk GD: Częściowe hamowanie beta-oksydacji kwasów tłuszczowych przez trimetazydynę – nowe podejście do terapii choroby niedokrwiennej serca. *Arch Med Sci* 2007, 3A: S1-S9 (wersja polska zeszytu 3A /2007).
6. Wysocki H. Kardioprotekcja – nadzieje i rozczarowania? *Terapia* 2004, 9: 39-43
7. Szwed H, Pachocki R, Domzal-Bocheńska M, et al.: Skuteczność i tolerancja trimetazydyny jako leku wieńcowego u chorych z wysiłkową dusznicą bolesną w skojarzeniu z jednym lekiem przeciwdławicowym (wieloośrodkowe badanie TRIMPOL) *Elektrofiz i Strym Serca* 1997, 4: 237-242.
8. Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W, et al.: Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol. Results of randomized, double-blind, multicenter study (TRIMPOL II). *Eur Heart J* 2001, 22: 2267-2274.
9. Chazov EI, Lepakchin VK, Zharova EA, et al.: Trimetazidine in Angina Combination Therapy -The TACT Study: trimetazidine versus conventional treatment in patients with stable angina pectoris in a randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Am J Ther* 2005, 12: 35-45.
10. Di Napoli PD, Giovanni PD, Gaeta MA, et al.: Trimetazidine and reduction in mortality and hospitalisation in patients with ischemic dilated cardiomyopathy: a post hoc analysis of the Villapini D” Abruzzo trimetazidine trial. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007, 50: 585-589.
11. El-Kady T, El-Sabban K, Gabaly M, et al.: Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and the contractile response of chronically dysfunctional myocardium ischemic cardiomyopathy: a 24 month study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005, 5: 271-278.
12. Marazzi G, Wajngarten M, Vitale C, et al.: Effect of free fatty acid inhibition silent and symptomatic myocardial ischemia in diabetic patients with coronary artery disease. *J Cardiol* 2006, 120: 79-84.
13. Chaitmann BR: Ranolazine for the treatment of chronic angina and potential use in other cardiovascular conditions. *Circulation* 2006, 113: 2462-2472.
14. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, et al.: MARISA Investigators anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol* 2004, 43: 1375-1382.
15. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, et al.: Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina (CARISA) Investigators. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: randomized controlled trial. *JAMA* 2004, 291: 309-316.

cd. piśmiennictwa na str. 58