

## Evoluția abordării metabolice a bolii cardiace

### *Evolution of the metabolic approach to heart disease*

Boala coronariană este cea mai comună formă de boală cardiovasculară și este deseori cauza anginei pectorale, a infarctului miocardic acut și a insuficienței cardiace (1-3). În mod tradițional, boala coronariană este tratată prin metode farmacologice sau mecanice ce acționează fie prin creșterea aportului de oxigen fie prin scăderea consumului de oxigen la nivel miocardic (1). Recent, un număr de studii despre metabolismul cardiac au sugerat că o abordare suplimentară a tratamentului bolii coronariene constă în modularea metabolică. Prin optimizarea energiei miocardice aceasta poate îmbunătăți eficiența mușchiului cardiac (creșterea contractilității produsă per moleculă de oxigen consumată). Această nouă abordare promite să ofere beneficii suplimentare atunci când este folosită împreună cu terapiile deja existente

#### **METABOLISMUL ENERGETIC ÎN INIMA AFECTATĂ DE BOALA CARDIACĂ**

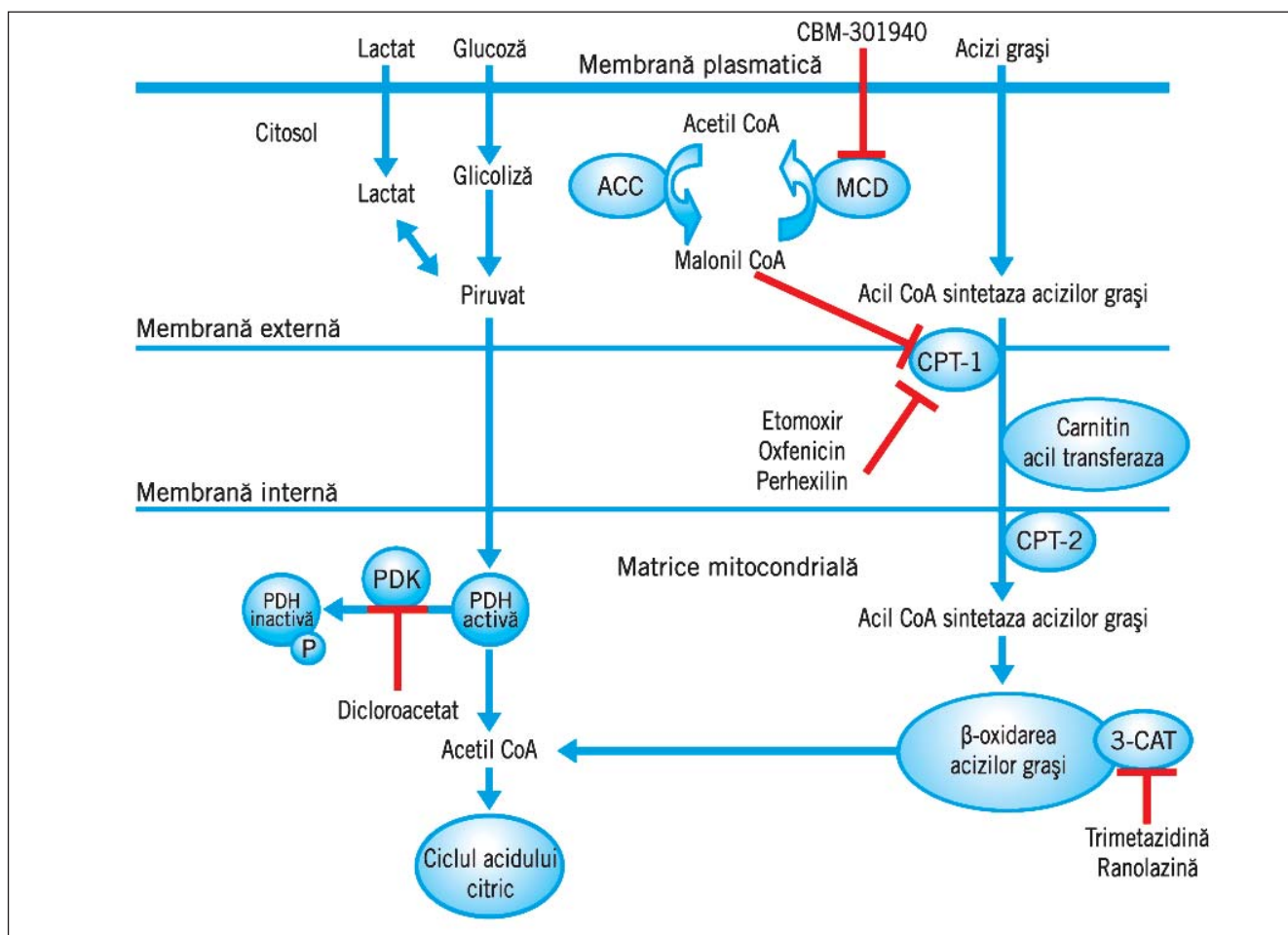
Contribuția oxidării glucozei și a acizilor grași la producerea energiei miocardice influențează eficiența cardiacă. De aceea, orice dereglare a homeostaziei metabolice poate afecta în mod negativ inima și contribuie la apariția patologiilor cardiace. În miocardul ischemic oxidarea acizilor grași domină ca sursă reziduală de fosforilare oxidativă, ca rezultat atât al unei creșteri a concentrației acizilor grași din circulația coronariană cât și al modificărilor subcelulare (4-5). Această dependență de metabolismul acizilor grași este atât inefficientă cât și de nedorit în condiții de ischemie (1). În continuare, rata ridicată a oxidării acizilor grași inhibă oxidarea glucozei prin fenomenul Randle Cycle, decuplând astfel oxidarea glucozei de glicoliză (1-6). Această decuplare duce la un moment dat la supraîncărcare cu protoni și acidoză intracelulară care nu face doar să scadă eficiența cardiacă, ci, în plus, crește riscul

de leziuni ischemice în timp ce contractilitatea cardiacă este compromisă (5).

#### **ABORDAREA METABOLICĂ A BOLII CARDIACE**

Premiza unei intervenții metabolice este de a schimba alegerea substratului energetic de la oxidarea acizilor grași la oxidarea glucozei. Prin creșterea oxidării glucozei, cordul ischemic va produce mai puțin lactat și protoni, crescând astfel eficiența cardiacă. Metabolismul cardiac poate fi modificat pentru a favoriza această schimbare prin inhibarea directă a  $\beta$ -oxidării acizilor grași (care provoacă o creștere secundară a oxidării glucozei) sau prin stimularea directă a oxidării glucozei (Figura 1) (7). Mai mulți agenți farmacologici au fost dezvoltati pentru a acționa la niveluri diferite ale căilor de metabolizare a acizilor grași și a glucozei (Tabelul 1). Acești agenți modulează metabolismul acizilor grași prin scăderea aportului acizilor grași la nivel cardiac și prin inhibarea absorbției acizilor grași și a  $\beta$ -oxidării sau stimulând oxidarea glucozei.

Inhibiția directă a oxidării acizilor grași poate fi realizată prin acțiunea asupra unor enzime care intervin în  $\beta$ -oxidare, cum ar fi enzima cu lanț lung 3-cetoacil CoA tiolaza (3-CAT). Trimetazidina este un inhibitor al 3-CAT care reduce oxidarea acizilor grași și favorizează oxidarea glucozei prin ciclul Randle. (8) Un studiu al cărui obiectiv a fost să determine rolul trimetazidinei în tratamentul anginei pectorale (TACT) a arătat că trimetazidina, asociată tratamentului cu nitrați cu durată lungă de acțiune sau  $\beta$ -blocante ameliorează capacitatea de efort, cât și simptomatologia pacienților. (9) Recent, într-o metaanaliză a studiilor randomizate s-a comparat eficacitatea trimetazidinei cu placebo sau alte medicamente antianginoase în rândul pacienților adulți cu angină pectorală stabilă. Aceasta a concluzionat



**FIGURA 1.** Sumar al metabolismului energetic cardiac și tinte ale tratamentelor metabolice (ACC=acetil coenzima A carboxilaza; CoA=coenzima A; CPT-1,CPT-2= carnitin palmitol transferaza 1 și 2; 3-CAT=3-cetoacil CoA tiolaza; MCD=malonil CoA decarboxilaza; P=fosfat anorganic; PDH=piruvat dehidrogenaza; PDK=piruvat dehidrogenat kinaza).

**TABELUL 1**

Agent metabolic	Acțiune metabolică	Utilitate clinică
Soluție glucoză-insulină-potasiu (GIK)	↑asimilarea glucozei, glicoliza ↓AGL circulanți	Dovezi contradictorii privind reducerea mortalității post-perfuzie și lipsa beneficiilor obținute cu GIK; sunt necesare studii viitoare
B-blocante	↓AGL circulanți	Beneficii bine stabilite în sindromul coronarian acut; cresc supraviețuirea.
Acidul nicotinic	↓AGL circulanți	Fără studii clinice pentru reperfuzie
Etomoxir	Inhibitor al CPT-1. ↓ Oxidarea AGL	Limitat doar la pacienții cu insuficiență cardiacă; proprietăți antianginoase neevaluate. Fără studii viitoare propuse datorită toxicității.
Perhexilina	Inhibitor al CPT-1. ↓ Oxidarea AGL	Agent antianginos încă din 1970. Utilitate clinică limitată.
Trimetazidina	Inhibitor 3-CAT. ↓ Oxidarea AGL	Agent antianginos aprobat în peste 80 de țări. Cel mai prescris agent metabolic pentru boala cardiacă ischemică.
Ranolazina	Inhibitor parțial al oxidării AGL, inhibitor al curentului de sodiu (mecanism aflat încă în studiu).	Aprobat în 2006 pentru angină (SUA). Mecanism de acțiune controversat.
Dicloroacetat	Inhibitor PDK. ↑ Oxidarea glucozei	În stadiu de studii clinice. Farmacocinetica îl limitează doar pentru utilizarea în stadii acute.
CBM-301940	Inhibitor MCD. ↓ Oxidarea AGL	Doar pentru uz experimental. Nu sunt disponibile date clinice.

CPT-1=carnitin palmitoil transferaza 1; 3-CAT=3 cetoacil coenzima A tiolaza; MCD=malonil coenzima A decarboxilaza; PDK=piruvat dehidrogenat kinaza; AGL=acizi grași liberi

că trimetazidina este eficientă în tratamentul anginei pectorale stabile atunci când este comparată cu placebo sau alți agenți convenționali și că, datorită incidenței reduse a efectelor adverse, șansele ca tratamentul să fie urmat de pacienți sunt mult mai mari. În plus, în studiul TRIMPOL II trimetazidina a ameliorat capacitatea de efort, timpul până la apariția denivelării segmentului ST și simptomatologia pacienților tratați cu metoprolol, iar eficacitatea sa a fost demonstrată chiar și după angioplastie. (10) O altă serie de studii au arătat că

trimetazidina poate ameliora simptomatologia pacienților cu insuficiență cardiacă. (11)

Preductal MR<sup>®</sup> este formularea farmaceutică originală a primului inhibitor al 3-CAT, care dirijează metabolismul cardiac de la oxidarea AGL la oxidarea glucozei, îmbunătățind astfel gradul de folosire al oxigenului în celula ischemică, optimizând producția de energie și consolidând astfel eficiența cardiacă. Toate aceste caracteristici farmacologice se traduc în beneficii majore pentru pacienții cu boală coronariană.

## BIBLIOGRAFIE

1. **Ussher JR, Lopaschuk GD** – Targeting malonyl CoA inhibition of mitochondrial fatty acid uptake as an approach to treat cardiac ischemia/reperfusion. *Basic Res Cardiol.* 2009;104: 203–210.
2. **Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD** – Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev.* 2005;85:1093–1129.
3. **Lam A, Lopaschuk GD** – Anti-anginal effects of partial fatty acid oxidation inhibitors. *Curr Opin Pharmacol.* 2007;7:179–185.
4. **Whitmer JT, Idell-Wenger JA, Rovetto MJ, Neely JR** – Control of fatty acid metabolism in ischemic and hypoxic hearts. *J Biol Chem.* 1978;253:4305–4309.
5. **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.
6. **Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA** – The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet.* 1963;1:785–789.
7. **Ussher JR, Lopaschuk GD** – The malonyl CoA axis as potential target for treating ischaemic heart disease. *Cardiovasc Res.* 2008;79:259–268.
8. **Chazov El, 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;12:35–42.
9. **Ciapponi A, Pizarro R, Harrison J** – Trimetazidine for stable angina. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2005. Issue 4. CD003614.
10. **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.
11. **Fragasso G, Salerno A, Spoladore R, Bassanelli G, Arioli F, Margonato A** – Metabolic therapy of heart failure. *Curr Pharm Des.* 2008;14:2582–2591.