

Trimetazidine

TRIMETAZİDİNE

Adnan ABACI*, Giray KABAKÇI**

* Dr.Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD,

** Doç.Dr.Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD, ANKARA

ÖZET

Stabil angina pektorisin klasik tedavisinde kullanılan ilaçlar koroner kan akımını artırarak ve/veya myokardın oksijen ve enerji gereksinimini azaltarak etki ederler. Koroner kan akımının artışı koroner spazmın azalması veya önlenmesi ya da koroner arterlerin dilatasyonu yoluyla olmaktadır. Myokardın enerji gereksinimini azaltan ilaçlar; kalp hızını, pulmoner venöz basıncını ve dolayısıyla sol ventrikül end-diastolik gerilimini veya after-load'ı azaltarak etkilerini gösterirler.

Son zamanlarda myokardiyal hücreleri iskemiden koruyabilme özelliği olan ilaçlara ilgi artmaktadır. Trimetazidin bu gruptandır. Bu ilacın kardioprotektif etkisi kalsiyum kanal blokajı, ı-adrenoreseptör blokajı yolları ile olmamakta, şu anda detaylı olarak bilinmeyen, hücresel düzeydeki etkileri ile meydana gelmektedir. Trimetazidin glikojen depolarının boşalmasını ve iskemi sırasında meydana gelen asidozu geciktirebilir veya oksijen serbest radikallerinin neden olduğu hücre membran geçirgenliğindeki artmayı önleyebilir, insanda yapılan çalışmalarda stabil angina pektorisinde iskemi belirtilerini geciktirebildiği öne sürülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Trimetazidin

T Klin Kardiyoloji 1996, 9:228-231

Koroner arter hastalığının tedavisinde kullanılmakta olan klasik ilaçlar koroner kan akımını artırarak ya da miyokardın oksijen ihtiyacını azaltarak etki göstermektedirler. Koroner kan akımını artıran ilaçlar koroner spazmı azaltırlar veya koroner arterleri dilate ederler. Miyokardın enerji ihtiyacını azaltanlar ise kalp hızını, sol ventrikül end-diastolik basıncını veya afterload'ı azaltarak etki gösterirler.

Bu ilaçların yanında son zamanlarda miyokard iskemiyeye karşı koruyacak ilaçlar üzerine yoğun araştırmalar yapılmaktadır. Trimetazidin de bunlardan birisidir.

Trimetazidin (1-2,3,4 trimethoxybenzyl piperazine dihydrochloride) piperazin grubu bir ilaçtır. Trimetazidin

Geliş Tarihi: 23.04.1996

Yazışma Adresi: Dr.Adnan ABACI
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji ABD, ANKARA

SUMMARY

The conventional drug treatment of stable angina pectoris effects either improving coronary blood flow and/or decreasing myocardial oxygen and energy demand. To increase coronary flow these drugs decrease coronary spasm or prevent its occurrence or dilate the coronary arteries. Drugs decrease myocardial energy demand by reducing the heart rate, the pulmonary venous pressure and left ventricular end-diastolic pressure or by reducing after-load.

At present, an interest has arisen on another class of drugs which may be capable of protecting myocardial cells from ischaemia. Trimetazidine belongs to this group. The mechanism of the cardioprotective activity of the drug is not related to calcium entry blockade or β -adrenoreceptor antagonism, rather is caused by a mechanism at cellular level, so far not known in detail. It may delay glycogen depletion, delay acidosis in ischaemia or block excess membrane leakiness induced by oxygen free-radicals. Trials in humans suggest that trimetazidine may delay the manifestation of ischaemia in stable angina.

Keywords: Trimetazidine

T Klin J Cardiol 1996, 9:228-231

1960'lı yıllarda gündeme gelmiştir ve o zamandan beri hakkında çok değişik çalışmalar yapılmış ve hem kardiyovasküler sisteme hem de diğer sistemler üzerine etkileri araştırılmıştır.

Bu yazı trimetazidin ile ilgili yayınların incelenmesi ile ortaya çıkmıştır. 1967-1994 yılları arası medline taranması yapılarak trimetazidin ile ilgili yayınlar bulunmuş ve bu yayınlar içinden kardiyovasküler sistem ile ilgili olanlar tespit edilip orijinal makale veya medline'daki abstraktlar kaynak olarak kullanılmıştır.

PREKLİNİK ÇALIŞMALAR

Trimetazidin antianginal etkisinin hemodinamik parametrelerde değişiklik yapmaksızın, hücre düzeyinde meydana geldiği bildirilmekle beraber, henüz hücresel mekanizma tam olarak ortaya konamamıştır.

Aerobik hücrelerde enerji üretiminin en önemli kaynağı oksidatif fosforilasyondur ve bu olay mitokondride elektron transport zincirinde meydana gelir. Değişik kay-

naklardan elde edilen elektronlar oksijene transfer edilirken, açığa çıkan enerji ile ADP ve inorganik fosfat (Pi) ATP meydana gelir. Monokrotalin elektron transport zincirinde kompleks I, II ve IV'ün aktivitesini bozan ve sonuçta sağ ventrikülde daha belirgin olmak üzere ventriküler hipertrofiye yol açan bir maddedir. Hücre düzeyinde yapılan çalışmalarda monokrotalin ile işleme tabii tutulan sıçanlarda mitokondride kompleks I, II, VI seviyelerinde meydana gelen azalmayı trimetazidinin önlediği mitokondriyal serbest oksijen ve malondialdehit üretimini azalttığı görülmüştür (1). Thlobarbitürik asit reaktanları ile meydana getirilen serbest radikal miktarını azalttığı bulunmuştur (2). Kardioplejik solüsyona trimetazidinin eklenmesinin ATP/Pi oranını artırdığı (3), malondialdehit ve miyozin düzeylerinde azalmaya yol açtığı (4), koroner arter bypass cerrahisi sırasında trimetazidin verilmesi ile reperfüzyon sonrası malondialdehit artışının daha az olduğu (5) gösterilmiştir. Monokrotalin ile meydana getirilen hipertrofik sıçan kalbinde, iskemi ve reperfüzyon uygulanarak ortaya çıkarılan oksidatif hasarı azalttığı belirtilmektedir (6). İzole sıçan kalbinde parsiyel ya da total iskemi meydana getirilerek yapılan diğer bir çalışmada hücre içi PH'nın trimetazidin ile daha fizyolojik değerde olduğu ve reperfüzyon sırasında fosforilasyonun restorasyonunun (ATP/Pi oranı) daha hızlı olduğu bulunmuştur (7).

Trimetazidinin insan trombositlerinde adenil siklaz aktivitesini ve plazma membran dış kısmının akışkanlığını azalttığı (8), köpeklerde intrakoroner verildiğinde trombosit agregasyonunu önlediği ama bu etkisinin aradonik asit metabolitleri veya fibrinojen ya da trombin üzerinden olmadığı belirtilmiştir (9). Bir başka çalışmada ise trombinin indüklediği trombosit agregasyonunu inhibe ettiği ve bunu trombinin yol açtığı kalsiyum (Ca) girişini zayıflatarak ve uyarılmış trombositlerdeki Ca birikimini sınırlandırarak meydana getirdiği ileri sürülmüştür (10).

Na-K ATP'ase aktivitesini oubaine göre 300 kez daha zayıf olarak inhibe etmektedir (11). Hücre kültürlerinde fizyolojik durumda, majör iyon transport sistemlerini etkilemekle beraber, asidotik ortamda intrasellüler Na ve Ca birikimini ve intrasellüler asidozu azaltmaktadır (12). Kalsiyum kanallarını bloke ederek aksiyon potansiyel süresini kısalttığı, Ca akımını ve hücre içine doğru olan yenileyici K akımını azalttığı bildirilmiştir (13). İnsan eritrositlerinde serbest radikaller (O₂⁻) ile meydana gelen intrasellüler K⁺ kaybı ve lipid peroksidasyonunda belirgin azalma yaptığı rapor edilmiştir (14).

iskemi-reperfüzyon sonrası miyokarda nötrofil toplanmasını azalttığı (15), tavşanlarda infarkt alanını küçülttüğü (16), Guinea-pig kalbinde CPK sızıntısını azalttığı (17), bulunmuştur. Köpeklerde iskemi ile meydana gelen glikojen kullanımındaki artışı inhibe ettiği saptanmıştır (18).

Koroner kan akımı üzerine etkileri hakkındaki çalışmalar farklı sonuçlar vermiştir. Eski çalışmalarda koroner (19) ve dolayısıyla sinüs ve AV düğümlerine (20) olan kan akımını artırdığı ileri sürülmektedir. Son çalışmalarda ise koroner kan akımı üzerine etkisinin olmadığı belirtilmiştir (21).

Hemodinamik etkileri ile ilgili çalışmalarda kan basıncını ve kalp hızını azalttığı (22,23), kalp debisini değiştirmedeği (23), venöz dönüşü azalttığı (23,24), sıçanlarda ve köpeklerde kontraksiyonu deprese ettiği (20,25) gösterilmiştir. Reperfüzyon sonrası kalp fonksiyonlarını olumlu yönde etkilediği şeklinde sonuçlar elde edilmişken (3,21,26) aksini belirten çalışmalar da (27) vardır.

Bir çalışmada ise prostaglandin F₂ a'nın yaptığı vasküler kasılmayı önlediği ve gevşemeye yol açtığı bulunmuştur (24).

Belirtildiği gibi bu prelinik çalışmalarda birbiri ile çelişen sonuçlar vardır. Bunun yanında bu çalışmaların bir çoğunda denek sayısı azdır ve elde edilen sonuçların ilacın etkisi olduğu kararına varılması oldukça güçtür. Ayrıca hücre düzeyinde antiiskemik olduğu belirtilen ilacın etki mekanizmasını bunlardan herhangi biri ile açıklamak oldukça zordur. Dikkat çekici diğer bir nokta da eski çalışmalarda hemodinamik etkilerinden söz edilirken yeni çalışmalarda hemodinamik etkisinin olmadığını vurgulanmasıdır.

Kardiyovasküler sistem ile ilgili olarak yapılan prelinik çalışmalar sonucunda en çok savunulan etki hücre düzeyinde serbest radikalleri azaltması ve hücrenin oksidatif fosforilasyon durumunu düzeltmesidir. Ancak bu çalışmalardaki denek sayısının az olduğu unutulmalıdır.

KLİNİK ÇALIŞMALAR

Trimetazidin klinik çalışmalarda daha çok stabil anginalı hasta grubunda incelenmiştir. Plasebo kontrollü çalışmalarda trimetazidin ile egzersiz süresinin arttığı, 1 mm ST depresyonu meydana gelme süresinin uzadığı, egzersiz sırasında yapılan total işin arttığı rapor edilmiştir (28-30). Bu olumlu etkileri meydana getirirken, eski çalışmaların aksine, periferik hemodinamik değişiklikler yapmadığı belirtilmektedir. Diğer bir plasebo kontrollü çalışmada stabil anginalı hasta grubunda plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir (31).

Angina tedavisinde propranolol ile karşılaştırıldığı bir çalışmada trimetazidin ile propranololun egzersiz süresi, anginal atak sıklığı, 1 mm ST depresyonu meydana gelme zamanı yönünden aynı derecede etkili oldukları ve propranolol ile kalp hızı ve kalp hızı-basınç ürünü (double product) azalırken trimetazidin ile değişmediği gösterilmiştir (32). Nifedipin ile yapılan karşılaştırmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (33). Yine nifedipin veya diltiazem kullanmakta iken egzersiz testi pozitif olan hastalara trimetazidin eklenmesi ile plaseboya göre daha iyi yanıt elde edilmiştir (34,35). Bunların yanında stabil angina pektorisli hasta grubunda diltiazem ile trimetazidin karşılaştırıldığı bir çalışmada diltiazem etkili bulunurken, trimetazidinin herhangi bir etkisi gösterilememiştir (36).

PTCA sırasında intrakoroner trimetazidin verilmesinin ST depresyonu, ST depresyonu başlama zamanı, ve maximum T dalgası değişikliklerini azalttığı,

kalp hızı, sistemik arter basıncı ve intrakoronar basınçları etkilemediği bulunmuştur (37).

Trimetazidinin akut etkisinin incelendiği bir çalışmada total iş yükünü, egzersiz süresini ve 1 mm ST depresyonu meydana gelme süresini artırdığı gösterilmiştir (38).

Ciddi İskemik kardiyomyopatisi olan hasta grubunda piasebo ile karşılaştırıldığında angina sıklığı ve dispnede iyileşme, ejeksiyon fraksiyonunda artma, kardiyak volOm indeksinde azalma yaptığı ve hastaların klinik durumlarında düzelme oluşturduğu rapor edilmiştir (39).

SONUÇ

Bu sonuçlar trimetazidinin klasik antianginal tedaviye ek olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ancak yapılan prelinik ve klinik çalışmalardaki denek ve vaka sayılarının fazla olmadığı unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

- Guarnieri C, Muscari C. Beneficial effects of trimetazidine on mitochondrial function and superoxide production in the cardiac muscle of monocrotaline-treated rats. *Biochem Pharmacol* 1988; 37:4685-88.
- Maupoil V, Rochefte L, Tabard A, Clauser P, Harpey C. Evolution of free radical formation during low-flow ischemia and reperfusion in isolated rat heart. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990; 4(Suppl 4):791-5.
- Aussedat J, Ray A, Kay L, Verdys M, Harpey C, Rossi A. Improvement of long-term preservation of isolated arrested rat heart; beneficial effect of the antiischemic agent trimetazidine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 21:128-35.
- Fabiani JN, Farah B, Vuilleminot A, Lecompte T, Emerit I, Chardigny C, et al. Chromosomal aberrations and neutrophil activation induced by reperfusion in the ischaemic human heart. *Eur Heart J* 1993; 14(Suppl G):12-7.
- Fabiani JN, Ponzio O, Emerit I, Massonet-Gastel S, Paris M, Chevalier P, et al. Cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery graft surgery. *J Cardiovasc Surg* 1992; 33:486-91.
- Guarnieri C, Muscari C. Effect of trimetazidine on mitochondrial function and oxidative damage during reperfusion of ischemic hypertrophied rat myocardium. *Pharmacology* 1993; 46:324-31.
- Lavanchy N, Martin J, Rossi A. Anti-ischemic effects of trimetazidine: ³¹P-NMR spectroscopy in the isolated rat heart. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1987; 286:97-110.
- Devynck MA, Le Quan Sang KH, Joulin Y, Mazeaud M. Acute membrane effects of trimetazidine in human platelets. *Eur J Pharmacol* 1993; 245:105-10.
- Belcher PR, Drake-Holland AJ, Hynd JW, Noble MI. Effects of trimetazidine on in vivo coronary arterial platelet thrombosis. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993; 7:149-57.
- Astarié-Dequeker C, Joulin Y, Devynck MA. Inhibitory effect of trimetazidine on thrombin-induced aggregation and calcium entry into human platelets. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 23:401-7.
- Hisatome I, Ishiko R, Tanaka Y, Kosaka H, Hasegawa J, Yoshida A, et al. Trimetazidine inhibits Na⁺, K⁽⁺⁾-ATPase activity, and overdrive hyperpolarization in guinea-pig ventricular muscles. *Eur J Pharmacol* 1991; 195:381-8.
- Renaud JF. Internal pH, Na⁺, and Ca²⁺ regulation by trimetazidine during cardiac cell acidosis. *Cardiovasc Drugs Ther* 1988; 1:677-86.
- Kiyosue T, Nakamura S, Aita M. Effects of trimetazidine on action potentials and membrane currents of guinea-pig ventricular myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 1986; 18:1301-11.
- Marlondonneau-Parinl I, Harpey C. Effect of trimetazidine on membrane damage induced by oxygen free radicals in human red cells. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 20:148-51.
- WJJams FM, Tanda K, Kus M, Wiliams TJ. Trimetazidine inhibits neutrophil accumulation after myocardial ischaemia and reperfusion in rabbits. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22:828-33.
- Drake-Holland AJ, Belcher PR, Hynd J, Noble MI. Infarct size in rabbits: a modified method illustrated by the effects of propranolol and trimetazidine. *Basic Res Cardioi* 1993; 38:250-8.
- libersa C, Honore E, Adamantidis M, Rouet E, Dupuis B, Chaillice C. Effects de la trimetazidine sur un modele dis-ehemle myocardi-que in vitro. *Presse Med* 1986; 15:1765-69.
- Sakai K, Fukushi Y, Abiko Y. Inhibitory effect of trimetazidine on utilization of myocardial glycogen during coronary ligation in dogs. *Pharmacology* 1986; 32:72-9.
- Saito D. Effect of coronary vasodilators on cardiac dynamics of the normal dog and the dog with experimental coronary sclerosis. *Jpn Cire J* 1976; 40:363-97.
- Yanagisawa T, Satoh K, Taira N. Simultaneous assessment of the effects of trimetazidine on the myocardium and coronary vasculature of the dog. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1979; 237:316-29.
- Hugtenburg Bohnenn VA --i. J£ - . Ur, trimetazidine - . hr ischaemia. A - ' ,3 , v , . 2^
- irnai Y, Himori N, Taira N. Cardiohemodynamic effects of SK&F 24260, D 600, dilUazem, dilazep, and trimetazidine in the dog. *Jpn Heart J* 1977; 18:120-31.
- Taira N, Imai Y, Hiwatari M. Differential effects of nitroglycerin, trimetazidine, verapamil and SK&F 24260 on venous return as revealed by the open-loop method in the dog. *Jpn J Pharmacol* 1980; 30:449-61.
- Toda N, Usui H, Osumi S, Kanda M, KItao K. Influence of trimetazidine, an antianginal drug, on isolated dog arteries and veins. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1982; 260:230-43.
- Sugimoto J, Nagata M, Morita M. Comparative studies on the pharmacological actions of antiarrhythmic drugs in isolated rate papillary muscle. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1978; 5:17-21.
- Toshima Y, Kohno H, Kinoshita K, Tokunaga K. The protective effects of trimetazidine on normothermic Ischemic myocardium in rats. *Jpn J Surg* 1989; 19:346-50.
- Koning MM, Krams R, Xiao CS, van Meegen JR, Bezstarostl K, Lamers Jfvl, et al. Intracoronary trimetazidine does not improve recovery of regional function in a porcine model of repeated ischemia. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993; 7:801-7.
- Sellier P. Effects de la trimetazidine sur les paramètres ergomefriques dans l'angor d'effort. Etude multicentrique contrôlée à double insucontre placebo. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1986; 79:1331-36.
- Aksöyök S, Övünç K, Kabakçı G, Kabukcu M, Tokgözoğlu L, Oto A. Stabll angina pektoriste trimetazidine'nin klinik etkinliği: çift kör, piasebo kontrollü çalışma. X. Ulusal Kardiyoloji Kongresi Özet Kitabı, 1994: 99.

30. Passeron J. Efficacité de la trimetazidine dans l'angor d'effort stable de l'insuffisant coronarien chronique. Etude à double insu contre placebo. *Presse Med* 1986; 15:1775-78.
31. Ayudhya RK, Yipintsoi T, Jintapakorn W, Suntiparpluacha C, Yipintsoi S. Trimetazidine and stable angina a double-blind trial. *J Med Assoc Thai* 1990; 73:162-7.
32. Detry JM, Sellier P, Pennaforte S, Cokkinos D, Dargie H, Mathes P. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable-angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 37:279-88.
33. Dalia-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(Suppl 4):853-9.
34. Deroux A, Brochier M, démange J, Dudoux G, Monpere C, Warin JE. Intérêt thérapeutique de l'association de la trimetazidine avec un inhibiteur calcique dans le traitement de l'insuffisance coronarienne chronique. *Presse Med* 1986; 15:1783-87.
35. Levy S, and the group of south of France investigators. Combination therapy of Trimetazidine with Diltiazem in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 76:12-6.
36. Sarıkamış Ç, Turan F, Bozat T, Kazazoğlu AR. istikrarlı angina pektoriste diltiazem ve trimetazidinin etkilerinin efor testi ile araştırılması. X. Ulusal Kardiyoloji Kongresi Özet Kitabı, 1994: 100.
37. Kober G, Pennaforte S, Buck T, Sievert H, Vallbracht C. Myocardial cytoprotection during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Eur Heart J* 1993; 14(Suppl G):6-11.
38. Sellier P, Audouin P, Payen B, Duong TC, Ourbak P. Effects ergométriques d'une administration unique de trimetazidine. *Presse Med* 1986; 15:1771-74.
39. Brottier L, Barat JL, Combe C, Boussens B, Bonnet J, Bricaud H. Therapeutic value of a cardioprotective agent in patients with severe ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1990; 11:207-12.