AMELIORAREA VALORILOR BIOMARKERILOR HEPATOCITARI PRIN TERAPIE CONTINUĂ ENERGO-METABOLICĂ LA PACIENŢI POST INFARCT MIOCARDIC TRATAŢI CU STATINE

ELENA DINU[1], ADRIAN TASE[2]

[1,2]*Universitatea din Piteşti, Spitalul Judeţean de Urgenţă Piteşti*

Cuvinte cheie: *biomarkeri hepatocitari, agent energo-metabolic, post infarct miocardic*

Rezumat: *Introducere. Ghidurile curente recomandă statine post infarct miocardic (IM). Agentul energo-metabolic trimetazidină este prescris în această situaţie potrivit deciziei medicilor corelate cu comorbidităţile, luând în considerare efectele benefice dovedite în angină şi insuficienţă cardiacă. Scop. Testarea ipotezei potrivit căreia terapia continuă energo-metabolică (TCEM) cu trimetazidină poate ameliora valorile aminotransferazelor la pts post-MI trataţi cu doze mari de statină. Metodă. Am analizat retrospectiv 01/01/08-31/12/12 un număr de 1008 pts > 18 ani, nou diagnosticaţi cu IM acut cu supradenivelare de segment ST (ECG relevant + biomarkeri) care au primit terapie cu statină în doze mari (atorvastatină 80 mg sau rosuvastatină 40 mg). Am selecţionat 874 = 288 x 3 = 288 pts TCEM + 576 pts non-TCEM care au rămas pe aceste doze cel puţin 12 luni. Evaluarea aminotransferazelor s-a efectuat la 3, 6, 12 şi 24 luni. Rezultate. După echivalarea propensităţilor (1:2), cei 288 pts care primeau TCEM au fost combinaţi cu 576 martori. Numărul creşterilor nivelurilor aminotransferazelor a fost considerabil mai mic la pts care primeau TCEM versus martori. Concluzii. Potrivit rezultatelor noastre, TCEM poate acţiona oarecum similar în hepatocit cu celula miocardică, la nivel mitocondrial. Totuşi, un studiu bine organizat pe această temă este justificat.*

Keywords: *hepatocyte biomarkers, energo-metabolic agent, post myocardial infarction*

Abstract: *Background. Current guidelines recommend statins post myocardial infarction (MI). The energo-metabolic agent trimetazidine is prescribed in this setting according to the physicians' decision related to co-morbidities, taking into consideration its proven beneficial effects in angina and heart failure. Goal. To test the hypothesis that continuous energo-metabolic therapy (CEMT) with trimetazidine could improve aminotransferase values in post-MI pts treated with high-dose statin. Method. We analysed retrospectively 01/01/08-31/12/12 a number of 1008 pts > 18 yrs old, newly diagnosed with ST elevation MI (relevant ECG + biomarkers) who underwent statin therapy in high dosages (atorvastatin 80 mg or rosuvastatin 40 mg). We selected 874 = 288 x 3 = 288 CEMT + 576 non-CEMT pts who remained on these dosages at least 12 months. The aminotransferase assessment was performed at 3, 6, 12 and 24 months. Results. After propensity matching (1:2), the 288 pts receiving CEMT were combined with 576 controls. The number of aminotransferase elevations was considerably lower in pts receiving CEMT than in controls. Conclusion. According to our results, CEMT could act quite similarly in hepatocyte as in myocardial cell, at mithochondrial level. However, a well organized study on this topic is warranted.*

INTRODUCERE

Marile studii cu statine demonstrează fără dubii că mortalitatea totală scade în prevenţia secundară, ca şi faptul că numărul necesar de pacienţi (pts) pentru a preveni orice endpoint major face utilizarea lor cost-eficientă (tratând 1000 pts cu statină în doză mare sunt prevenite 37 evenimente cardiovasculare).(1) Statinele sunt cei mai eficienţi şi bine toleraţi agenţi pentru tratamentul dislipidemiilor. Aceste medicamente sunt inhibitori competitivi ai HMG-CoA reductazei, care catalizează o etapă precoce din biosinteza colesterolului. Dozele superioare ale celor mai potente statine (atorvastatină şi rosuvastatină) pot reduce, de asemenea, nivelurile de trigliceride cauzate de nivelurile crescute ale VLDL şi, cel mai important, stabiliza placa ruptă sau vulnerabilă. Vulnerabilitatea plăcilor spre ruptură şi tromboză prezintă o relevanţă clinică superioară chiar gradului de stenoză pe care o cauzează. Statinele afectează stabilitatea plăcilor pe mai multe căi. Ele inhibă infiltraţia monocitară în peretele arterial şi inhibă la nivelul macrofagelor secreţia de matrix metaloproteinaze in vitro. Metaloproteinazele degradează componentele matricii extracelulare şi astfel sensibilizează capul fibros al plăcilor aterosclerotice.(2) Din aceste motive, statinele sunt administrate pe scară largă, în doze adecvate, post infarct miocardic (IM). Ghidurile actuale recomandă inhibitorii HMG-CoA-reductazei (statine) în terapia IM cu supradenivelare de segment ST. Pe de altă parte, sunt raportate evenimente adverse la statine centrate hepatic şi exprimate nu atât ca simptome, cât mai degrabă ca valori mari ale aminotransferazelor sanguine. Agentul energo-metabolic trimetazidină este prescris în această situaţie de medicii care iau în considerare efectele benefice dovedite din angină şi insuficienţă cardiacă.

SCOP

Obiectivul acestui studiu a fost testarea ipotezei potrivit căreia terapia continuă energo-metabolică (TCEM) cu trimetazidină poate ameliora metabolismul energetic hepatocitar, aşa cum se întâmplă în celula miocardică şi, consecutiv, normaliza valorile aminotransferazelor, la acest tip

[1]Autor corespondent: Elena Dinu, Str. Băilor, Nr. 4, Bl. D13, Sc. A, Et. 1, Ap. 7, Piteşti, Judeţul Argeş, România, E-mail: elen_dinu@yahoo.com
Articol intrat în redacţie în 07.01.2014 şi acceptat spre publicare în 10.04.2014
ACTA MEDICA TRANSILVANICA Iunie 2014;2(2):93-94

de pts. Trimetazidina este un agent metabolic fără efecte hemodinamice. Au fost dovedite menţinerea balanţei energetice şi prevenirea perturbărilor hemostatice la nivel ionic, în timpul ischemiei. Mecanismul său specific de acţiune nu este cunoscut, dar efectele anti-anginoase sunt atribuite efectelor modulatorii asupra calciului intracelular. Trimetazidina mai stimulează oxidarea glucozei şi acţionează ca inhibitor parţial al oxidării acizilor graşi.(3)

MATERIAL ŞI METODĂ DE LUCRU

Am analizat retrospectiv 01/01/08-31/12/12 un număr de 1008 pts internaţi în clinica noastră, > 18 ani, de ambe sexe, nou diagnosticaţi cu IM cu supradenivelare de segment ST, modificări relevante pe ECG, biomarkeri. Aceşti pts au primit terapie cu statine în doze mari (atorvastatină 80 mg sau rosuvastatină 40 mg, ambele produse originale) de la debutul simptomelor IM, minimum 12 luni. Din acest grup lărgit, am selecţionat 874 pts: 288 cu TCEM consideraţi lot de studiu, şi 576 fără TCEM, ca lot martor.

Afectarea hepatică este relevată de creşterea enzimelor specifice. Aminotransferazele (transaminazele) sunt indicatori sensibili ai leziunii celulare hepatice. Aspartat aminotransferaza (AST) se găseşte în ficat, miocard, muşchi scheletic, rinichi, creier, pancreas, plămâni, leucocite şi eritrocite în ordinea descrescătoare a concentraţiilor. Alanin aminotransferaza (ALT) se găseşte predominant în ficat. Aceste teste pot fi utilizate pentru multiple motive, în cazul nostru pentru urmărirea reacţiei la un tratament potenţial advers. O baterie tipică de teste sanguine utilizată pentru evaluarea iniţială a unei hepatopatii include măsurarea nivelurilor serice de ALT şi, respectiv, AST, mai ales primul, fosfataza alcalină, bilirubina serică directă şi totală, albumina şi evaluarea timpului de protrombină. Tabloul acestor anomalii de laborator înclină balanţa spre afectarea hepatocelulară, respectiv colestatică.(4)

Ficatul efectuează mii de funcţii biochimice, iar testele de laborator măsoară doar un număr limitat al acestor funcţii. De fapt, aminotransferazele nu măsoară nici o funcţie hepatică, dar detectează deteriorarea hepatocelulară. Pentru a creşte sensibilitatea şi specificitatea testelor de laborator în detectarea disfuncţiei hepatice, este mai bine să utilizăm ambele aminotransferaze. Evaluarea funcţiei hepatocelulare cu aminotransferaze a fost efectuată iniţial, la 3, 6, 12 şi 24 luni cu un aparat Konelab Prihe 60 şi reactivi Clinilab. Intervalele de referinţă pentru biomarkerii hepatocitari sunt: ALT = 0-40 UI/L, AST = 0-37 UI/L. Au fost considerate valori semnificative > de trei ori limita superioară a normalului (ALT x3 > 120; AST x3 > 111) şi > de cinci ori limita superioară a normalului (ALT x5 > 200; AST x5 > 185).

În ceea ce priveşte hepatotoxicitatea, studiile iniţiale post-marketing cu statine au relevat creşteri ale valorilor transaminazelor hepatice la valori mai mari decât de trei ori limita superioară a normalului, în relaţie cu doza. Totuşi, studiile cu şase diverse statine în doze de 10 până la 40 mg, incidenţa x3 a transaminazelor a fost de 1-3% în grupul de tratament activ şi 1,1% la placebo. Nu s-au înregistrat cazuri de insuficienţă hepatică. Prin urmare, este rezonabilă măsurarea aminotransferazelor, mai ales ALT, iniţial şi ori de câte ori este indicat clinic. Echocardiografia şi ecografia abdominală au fost efectuate iniţial la 6, 12 şi 24 luni de profesionişti experimentaţi.

REZULTATE

După echivalarea propensităţilor (1:2), cei 288 pts cu TCEM au fost combinaţi cu 576 martori. Principalele rezultate sunt expuse în tabelul de mai jos. Menţionăm că iniţial, la toţi aceşti pts, valorile aminotransferazelor erau în limite normale.

Tabelul nr. 1. Prezentarea rezultatelor loturilor de studiu şi martor la 3, 6, 12 şi 24 de luni

	3 luni		6 luni		12 luni		24 luni	
	studiu	**martor**	**studiu**	**martor**	**studiu**	**martor**	**studiu**	**martor**
ALT pts > x3	4,17 %	4,84 %	2,43 %	5,21 %	1,74 %	4,17 %	0,70 %	1,74 %
ALT pts > x5	0,35 %	1,74 %	0,00 %	1,74 %	0,00 %	0,35 %	0,00 %	0,00 %
AST pts > x3	3,82 %	4,17 %	2,43 %	4,51 %	1,74 %	4,84 %	0,70 %	1,39 %
AST pts > x5	0,00 %	1,39 %	0,00 %	0,70 %	0,00 %	0,35 %	0,00 %	0,35 %

Rezultatele noastre sunt puţin mai mari decât cele din literatură. Acest fapt s-ar putea datora reactivităţii particulare a populaţiei studiate. Pe de altă parte, într-un mare număr de studii clinice, dozele de statine sunt mai mici decât atorvastatin 80 mg sau rosuvastatin 40 mg. Mai menţionăm faptul că toţi pacienţii au primit produse originale. Durata anomaliilor biomarkerilor a fost în toate cazurile < 6 luni, deci nu s-au înregistrat disfuncţii hepatice cronice la pacienţii noştri. Mai menţionăm faptul că, după 12 luni, la un număr de pts cu aminotransferaze în limite normale, dozele de statine au fost reduse de alţi medici. Fracţia de ejecţie a ventriculului stâng a crescut la grupul TCEM, dar acest rezultat depăşeşte scopul prezentei lucrări şi va fi dezvoltat într-un alt articol. Ecografia abdominală iniţială a arătat steatoză hepatică non-etanolică în proporţie de 0,70% din ambele grupuri. Examinările echo ulterioare nu au descoperit nici o evolutivitate a acestor cazuri, nici cazuri noi. Există două limite numărul relativ mic de pts şi abordarea retrospectivă.

CONCLUZII

Disfuncţiile metabolică şi hepatică sunt destul de frecvent asociate în practica clinică. La pts cu suspiciune clinică de disfuncţie hepatică, o abordare adecvată este testul iniţial de rutină centrat pe ALT şi AST. În studiul nostru, TCEM a fost asociată cu risc scăzut de evenimente adverse hepatocitare după doze mari de statine. Rezultatul benefic al trimetazidinei poate fi interpretat printr-un efect energo-metabolic similar cu situaţia miocardică, la nivel mitocondrial. Considerăm că sunt necesare studii clinice bine organizate cu respect pentru evenimentele adverse asociate statinelor.

REFERINŢE

1. Opie LH, Gersh BJ. Drugs for the heart, 7th edition, Saunders Elsevier; 2009. p. 341-372.
2. Brunton L et al. Goodman &Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th edition, McGraw Hill; 2011. p. 892-896.
3. Camm J et al. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine, second edition, Oxford University Press; 2009. p. 643.
4. Tase A. Farmacologie esenţială, Editura Universităţii din Piteşti, 2011, ISBN: 978-606-560-205-2, www.upit.ro.