

Zamyšlení nad historií protektivního ovlivnění ischemického myokardu

V minulém roce uplynulo padesát let od uveřejnění práce, která se nesmazatelným způsobem zapsala do historie české a světové experimentální kardiologie: Kopecký s Daumem publikovali v časopise Čs. fyziologie výsledky svých pozorování o tkáňové adaptaci myokardu laboratorních potkanů k nedostatku kyslíku.⁽¹⁾ Zjistili, že vystavení pokusných zvířat chronické hypoxii, simulované v barokomoře, významně zvyšuje odolnost izolovaného srdečního svalu k akutní hypoxii. Byla to ve světovém měřítku první experimentální práce, která se otázkou protekce myokardu zabývala. Její největší problém – skutečnost, že byla publikována jen v češtině – se kupodivu podařilo časem eliminovat, protože prvenství autorů bylo v pracích jejich pokračovatelů neustále zdůrazňováno. Kopecký s Daumem tak zahájili éru intenzivní snahy experimentálních a klinických kardiologů snížit rozsah ischemického poškození srdečního svalu, éru, která dodnes neskončila. Padesátileté výročí vzniku první publikace je však vhodnou záminkou k tomu, abychom se nad historií protekce ischemického myokardu zamyslili.

Je známo, že ischemické poškození nezávisí jen na intenzitě a trvání ischemického stimulu, ale také na stupni odolnosti myokardu k nedostatku kyslíku. Je proto pochopitelné, že zájem kardiologů se v posledních padesáti letech soustředil na otázku, jak by bylo možno toleranci srdečního svalu k ischemii zvýšit. Vše začalo ve druhé polovině padesátých let minulého století, kdy byla zveřejněna první pozorování, dokumentující, že incidence infarktu myokardu je významně nižší u populací, žijících trvale ve vysokých nadmořských výškách. Výsledky těchto epidemiologických studií byly později potvrzeny v experimentálních podmínkách využitím simulované nadmořské výšky; první důkaz přinesla již zmíněná práce Kopeckého a Dauma. Našla své následovníky doma i v zahraničí a lze říci, že studium mechanismů protektivního vlivu adaptace na chronickou hypoxii úspěšně pokračuje i v současnosti.⁽²⁾ V 70. letech přišel Braunwald s myšlenkou farmakologické protekce; po deseti letech intenzivní a nákladné výzkumné práce se ukázalo, že tudy zřejmě cesta nevede: bylo totiž zřejmé, že klinické výsledky neodpovídají optimistickému tónu experimentálních studií. Po krátkém období skepticismu opět svítila naděje: v roce 1986 publikoval Murry se spolupracovníky originální pozorování, že krátkodobá adaptace, tzv. „ischemický preconditioning“, poskytuje významnou, i když krátkodobou ochranu ischemického myokardu. Po několika letech následoval objev tzv. „druhé okna protekce“, ukazující, že ochrana, vyvolaná preconditioningem, se na krátkou dobu znovu objeví. V současné době představují adaptace na chronickou hypoxii a ischemický preconditioning účinné kardioprotektivní mechanismy, které v pokusných podmínkách zmenšují nejen rozsah infarktu myokardu, ale i jiné projevy ischemického poškození. Bohužel, molekulární mechanismy, odpovědné za ochranu myokardu, přes intenzivní studium dosud známy nejsou.

V nedávné době zasáhl čelný představitel světové experimentální kardiologie, prof. Bolli, tvrdou kritikou do vlastních řad.⁽³⁾ Uvedl, že protekce myokardu je na rozcestí: za posledních čtyřicet let byly popsány stovky experimentálních intervencí farmakologických i nefarmakologických, které dovedou ochránit is-

chemický myokard. S výjimkou časné reperfuze však žádná z nich nenašla uplatnění v klinické praxi, i když některé studie se zpočátku jevíly velmi slibně. Co je příčinou tohoto stavu? Překážky jsou zřejmě na straně experimentálních i klinických kardiologů. Převážná většina použitých experimentálních modelů nesimuluje adekvátně klinickou situaci, naprostá většina experimentálních prací navíc používá výlučně zdravá zvířata. Pokusné práce se soustřeďují především na molekulární a buněčné mechanismy ischemického poškození a protekce, aniž by zdůrazňovaly možný klinický potenciál studovaných intervencí. K dalším problémům experimentálních postupů patří zásadní omezení jejich klinického využití (jak předpovědět začátek ischemie?), dále pak krátký účinek a neexistence adekvátní farmakologické protekce. Vážné problémy jsou však i na straně klinického výzkumu. Řada studií byla zahájena předčasně; v době, kdy ještě nebyly známy výsledky experimentální. Situaci komplikuje množství faktorů a přidatných onemocnění, které ovlivňují stav nemocných; spolehlivé výsledky mohou proto dát jen velké soubory pacientů. Nedostatečná je přesnost měření rozsahu infarktu, chybí rovněž vhodné biosensory, které by umožňovaly monitorovat průběh ischemie.

Jak dál? Objev tzv. postconditioningu způsobil, že se mnoho laboratorů soustředilo na výzkum časné reperfuze. Protektivní účinek tohoto nového, z klinického hlediska realističtějšího fenoménu, je přitom srovnatelný s Murryho preconditioningem.⁽⁴⁾ Pozadu nezůstal ani kritik Bolli: na loňském sjezdu amerických kardiologů vystoupil s novou představou ochrany ischemického myokardu: navrhuje vytvoření „chronicky chráněného fenotypu“. Co to je? Profylaktický přenos potenciálně protektivních genů (jako je např. NO syntáza) by měl zvýšit odolnost srdečního svalu k ischemii; Bolliho pokusné myši jsou odolné již jeden rok. Zda toto „očkování proti infarktu“ je tou správnou cestou, ukáže teprve čas. Je však nutno si uvědomit, že takové „chronicky chráněné fenotypy“ se vyskytují i přirozeně: patří k nim např. odolný myokard novorozenců či srdeční sval žen do menopauzy. Nemůže být analýza právě těchto přirozených situací jednou z možných cest hledání účinné ochrany ischemického myokardu?

Robertus Ošťádal

Centrum výzkumu chorob srdce a cév,
Fyziologický ústav AV ČR, Praha

LITERATURA

1. Kopecký M, Daum S. Tkáňová adaptace na anoxii v myokardu krysy. Čs fyziol 1958;7:518–21.
2. Ošťádal B, Kolář F. Cardiac adaptation to chronic high altitude hypoxia: beneficial and adverse effects. Respir Physiol Neurobiol 2007;158:224–36.
3. Bolli R. Preconditioning: a paradigm shift in the biology of myocardial ischemia. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2007;292:H19–H27.
4. Vinten-Johansen J. Postconditioning: a mechanical maneuver that triggers biological and molecular cardioprotective responses to reperfusion. Heart Fail Rev 2007;12:235–44.