

Zamyšlení nad využitím experimentálních výsledků v klinické praxi

Předloni jsem se na těchto stránkách zamýšlel nad vztahem experimentální a klinické kardiologie.¹ S politováním jsem konstatoval, že bouřlivý vývoj kardiologie v posledních desetiletích měl i svou negativní stránku: experimentální a kliničtí kardiologové si postupně přestávali rozumět. Zaměření dříve nerozlučných spojenců se začalo natolik odlišovat, že se jen těžko hledal společný zájem. Na jedné straně koncentrace na „evidence based medicine“, na druhé pak orientace na molekulární a buněčné mechanismy, často bez snahy o možné klinické využití testovaných intervencí. To se samozřejmě projevilo i na charakteru vědeckých setkání: účast klinických kardiologů na zasedáních teoretiků (a obráceně) byla zanedbatelná. Je přitom nutno zdůraznit, že impozantní pokrok, k němuž v kardiologii za posledních sto let došlo, by byl nemyslitelný bez vzájemné úzké spolupráce kliniků a teoretiků. Sám jsem byl vždy optimista a z logiky věci jsem věřil, že rozbíhající se cesty se začnou zase postupně přibližovat, vždyť jiný vývoj možný není. Nevím, zda se trajektorie vzájemného vztahu již začaly definitivně měnit, avšak první známky pozitivního vývoje lze bezesporu zaregistrovat. Objevily se na loňském sjezdu Evropské kardiologické společnosti ve Stockholmu ve formě bohatě navštívených symposií, shrnujících možnosti uplatnění experimentálních výsledků v klinické praxi. Uvedme si dva charakteristické příklady: jeden z nich se týká protekce ischemického myokardu, druhý pohlavních rozdílů v citlivosti srdečního svalu k ischemickému poškození.

Před několika lety si jeden z významných současných představitelů světové kardiologie, Američan Bolli, posteskl, že výzkum protektivního ovlivnění ischemického myokardu se ocitl na rozcestí.² Uvedl, že za posledních třicet let byly uskutečněny stovky pokusů, jak ochránit srdeční sval před ischemií; kromě časné reperfuze však žádný z nich nenašel uplatnění v klinické praxi. Příčiny zklamání viděl na straně experimentálních i klinických kardiologů; za jeden z hlavních problémů považoval Bolli skutečnost, že hlad po nových léčebných postupech často vede klinické kardiology k předčasnému zahájení klinických studií, v době, kdy výsledky experimentů nejsou ještě dostatečně prověřeny. Největší Bolliho kritika postihla výzkum tzv. ischemického preconditioningu, protektivního fenoménu, popsaného poprvé v roce 1986, do kterého byly vkládány velké naděje.

Symposium, věnované současným pohledům na protekci ischemického myokardu, vzbudilo proto mimořádnou pozornost kliniků i teoretiků. Těžko říci, zda to způsobilo ono Bolliho povzdechnutí, či prostě vědecký pokrok a posun v uvažování, v každém případě je však nutno konstatovat, že se v posledních letech objevila řada experimentálních postupů s daleko reálnější možností klinického využití. V této souvislosti je třeba jmenovat především objev ischemického preconditioningu: na rozdíl od preconditioningu jsou krátké ischemické epizody aplikovány až po dlouhé ischemické periodě, tj. na začátku

reperfuze. Výzkum ischemického preconditioningu navíc obrátil pozornost na děje, k nimž na počátku reperfuze dochází: vedl k objasnění klíčové úlohy mitochondrií a jejich pórů v protekci ischemického myokardu. Zda uzavření těchto pórů, lokalizovaných na vnitřní mitochondriální membráně, je tím jediným a konečným protektivním mechanismem, není dosud jednoznačně prokázáno, v každém případě však srdeční sval, ovlivněný krátkými ischemickými periodami či farmakologicky cyklosporinem, je vůči ischemii odolnější.

Hlad po nových terapeutických strategiích se projevil i tentokrát: první klinické studie, využívající protektivního vlivu preconditioningu, vznikly za necelé dva roky po objevu tohoto fenoménu. Pozadu nezůstali ani tradiční milovníci ischemického preconditioningu: oprášili více než 15 let starou myšlenku tzv. protekce na dálku („remote preconditioning“ nyní i „remote postconditioning“): ischemie vzdálené tkáně nebo orgánu vede dosud neznámým mechanismem k reakci srdeční buňky, která po stimulaci receptorů signál postupně přenáší až k cílové organelle, kterou je zřejmě opět mitochondrie a její shora zmíněný pór. I tento fenomén byl již využit v klinické praxi: k vyvolání ischemie byla použita nafouknutá manžeta na měření krevního tlaku, umístěná na horní či dolní končetině. Výsledky jsou překvapivě povzbudivé: došlo k významnému snížení ischemického poškození. Bolliho napomenutí zřejmě vedlo i k dalšímu nečekanému vývoji: byl zahájen intenzivní experimentální výzkum možného kardioprotektivního vlivu fyzické zátěže, metody klinicky zcela relevantní. První výsledky ukazují, že i tento protektivní fenomén sdílí zřejmě již popsané mechanismy (např. mitochondriální pór a jeho funkční stav na začátku reperfuze).

Druhým příkladem počínajících změn vztahu experimentálních a klinických kardiologů může být hojně navštívené symposium věnované pohlavním rozdílům. Stoupající zájem o tuto problematiku nepřekvapuje: objevuje se totiž stále více důkazů o tom, že mužské a ženské srdce se výrazně liší, a to jak za fyziologických, tak patologických podmínek.³ Laboratorně byly prokázány pohlavní rozdíly i na buněčné a molekulární úrovni, týkající se např. úlohy vápníku, funkce mitochondrií či denzity β -adrenergních receptorů v srdečním svalu. Experimenty potvrdily klinicko-epidemiologická pozorování, že ženský myokard je do menopauzy významně odolnější k ischemickému poškození. Otázkou zůstává, co je za tyto rozdíly zodpovědné. Klíčovou úlohu estrogenů částečně zpochybnilo negativní výsledky klinických studií, analyzujících vliv estrogenů na srdeční sval po menopauze. Experimentální studie detailně popisují genomické a negenomické působení těchto hormonů, avšak jasnou odpověď také dosud nepřinesly. Přednášky i bohatá diskuse na symposiu jasně dokumentovaly nezbytnost spolupráce kliniků a teoretiků, protože diferencovaný pohled na mužský a ženský myokard se pro budoucnost jeví jako nezbytný. Aby však tato kooperace mohla být efektivní, je

zapotřebí zásadních kroků na obou stranách: experimentální kardiologové musejí začít pracovat s pokusnými zvířaty obojího pohlaví, kliničtí kardiologové by měli navrhnout nové studie, využívající nejnovější poznatky v této oblasti výzkumu.

Je jasné, že první vlaštovka jaro nedělá, avšak chtěl bych věřit, že období divergence v přístupu klinických a experimentálních kardiologů k řešení závažných problémů se chýlí ke konci. A jsem přesvědčen, že to bude ku prospěchu disciplíny, kterou máme rádi a které jsme zasvětili svůj profesní život.

Literatura

1. Ošťádal B. Zamyšlení nad vztahem experimentální a klinické kardiologie. *Cor Vasa* 2009;51:621.

2. Bolli R, Becker L, Gross G, et al. Myocardial protection at a crossroads: the need for translation into clinical therapy. *Circ Res* 2004;95: 125–134.
3. Ošťádal B, Netuka I, Malý J, et al. Gender differences in cardiac ischemic injury and protection – experimental aspects. *Exp Biol Med* 2009;234: 1011–1019.



Prof. MUDr. Bohuslav Ošťádal, DrSc.

Centrum výzkumu chorob srdce a cév, Fyziologický ústav, AV ČR,
e-mail: ostadal@biomed.cas.cz

DĚKUJEME RECENZENTŮM

Redakční rada děkuje všem uvedeným spolupracovníkům, kteří se v roce 2010 podíleli na posuzování rukopisů zaslaných do *Cor et Vasa*.

MUDr. Hikmet Al-Hiti, IKEM, Praha
Prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc., VFN, Praha
MUDr. Jan Bělohávek, Ph.D., VFN, Praha
MUDr. Marian Branny, Nemocnice Podlesí, Třinec
MUDr. Jan Bytešník, CSc., IKEM, Praha
Prof. MUDr. Renata Cífková, CSc., FTN, Praha
Prof. MUDr. Roman Čerbák, CSc., CKTCH, Brno
Prof. MUDr. Jan Černý, CSc., CKTCH, Brno
Doc. MUDr. Pavel Červinka, CSc., MN, Ústí nad Labem
Prof. MUDr. Jan Dominik, CSc., FN, Hradec Králové
MUDr. Vladimír Dytrych, VFN, Praha
Prof. MUDr. Pavel Gregor, DrSc., FNKV, Praha
MUDr. Ladislav Groch, Ph.D., FN u sv. Anny, Brno
Doc. MUDr. Robert Holaj, CSc., VFN, Praha
Prof. MUDr. Jaromír Hradec, CSc., VFN, Praha
MUDr. Miroslav Chochola, CSc., VFN, Praha
MUDr. Bronislav Janek, CSc., IKEM, Praha
MUDr. Pavel Jansa, VFN, Praha
MUDr. Petr Janský, CSc., FN Motol, Praha
MUDr. Petr Kala, Ph.D., FN, Brno
Prof. MUDr. Josef Kautzner, CSc., IKEM, Praha
MUDr. Jiří Kettner, CSc., IKEM, Praha
Prof. MUDr. František Kölbél, DrSc., FN Motol, Praha
Doc. MUDr. Jiří Král, CSc., VFN, Praha

Prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc., VFN, Praha
MUDr. Vojtěch Melenovský, CSc., IKEM, Praha
Prof. MUDr. Jaroslav Meluzín, CSc., FN, Brno
Doc. MUDr. Petr Němec, CSc., CKTCH, Brno
Doc. MUDr. Petr Neužil, CSc., NNH, Praha
MUDr. Petr Pavel, CSc., NNH, Praha
Prof. MUDr. Jan Petrášek, DrSc., VFN, Praha
Prof. MUDr. Jan Pirk, DrSc., IKEM, Praha
Doc. MUDr. Radek Pudil, CSc., FN, Hradec Králové
Prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., FN, Plzeň
MUDr. Vladimír Rozsívál, CSc., Nemocnice Pardubice
Prof. MUDr. Vladimír Staněk, CSc., IKEM, Praha
Doc. MUDr. Pavel Šebesta, CSc., NNH, Praha
MUDr. Stanislav Šimek, CSc., VFN, Praha
Doc. MUDr. Jan Šochman, CSc., IKEM, Praha
Doc. MUDr. Miloš Táborský, CSc., FN, Olomouc
Prof. MUDr. Josef Veselka, CSc., FN Motol, Praha
Prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FN u sv. Anny, Brno
Prof. MUDr. Petr Widimský, DrSc., FNKV, Praha
MUDr. Dan Wichterle, CSc., IKEM, Praha

Za redakční radu:

prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc.,
prof. MUDr. Vladimír Staněk, CSc.