

Nemocní po akutním infarktu myokardu – co více můžeme nabídnout?

Michael Aschermann, Aleš Linhart

*II. interní klinika kardiologie a angiologie, Všeobecná fakultní nemocnice
a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česká republika*

Reperfuční léčba u nemocných s akutním infarktem myokardu (AIM) ovlivnila zásadním způsobem jejich časnou i dlouhodobou prognózu. V období po infarktu myokardu je pak nezbytné uplatňovat v co nejširším měřítku všechna opatření sekundární prevence a využívat současné možnosti farmakoterapie. Režim prevence zahrnuje optimalizaci životosprávy a farmakoterapii, která má jako priority protideštičkovou léčbu, statiny, betablokátory a ACE-inhibitory. Trendy užívané farmakoterapie vybrané skupiny nemocných v posledních 10 letech v České republice jsou velmi podrobně shrnuty v práci Widimského a spolupracovníků.⁽¹⁾ V souhlasu s autory je možné konstatovat, že vývoj je téměř ve všech sledovaných ukazatelích příznivý a vyznívá optimisticky i ve srovnání s daty z jiných zemí Evropy. Kritický postoj autorů vyjádřený v diskusi upozorňuje však také na to, že se nám nedaří ovlivnit vyšší tělesnou hmotnost a obezitu, ani kontrola hypertenze není na úrovni, která je žádaná. Vzhledem k tomu, že ve sledovaném souboru byli ve 100 % nemocní po provedené revaskularizaci, je jistě nepříznivé, že ani u nich se nedaří tyto faktory ovlivnit.

NEMOCNÍ PO INFARKTU MYOKARDU S POŠKOZENOU FUNKCÍ LEVÉ KOMORY SRDEČNÍ

Zcela jinou skupinu nemocných po AIM představují ti, u kterých byla reperfuční léčba použita později než je optimální, nebo byla neúspěšná, případně nebyla z různých důvodů použita vůbec. Poškození myokardu je u nich v závislosti na lokalizaci věnčité tepny různě rozsáhlé a funkce levé komory srdeční je často významně postižena. Infarkt myokardu je zde sledován tvorbou fibrotické jizevnaté tkáně, remodelací levé komory, která je později sledována dilatací komory, stav progreduje do srdečního selhání i přes využití všech možností současné farmakoterapie, prognóza je zde tedy stále velmi špatná.

U těchto nemocných jsou v posledních pěti letech užívány metody, které mají vést k regeneraci myokardu, nejčastější dosud používanou metodou v kli-

nické praxi je implantace kmenových buněk u nemocných v časně fázi po akutním infarktu myokardu.⁽²⁾ Využívány jsou buňky skeletálního svalstva a různé typy autologních kmenových buněk, které jsou aplikovány do oblasti poškozeného myokardu několika technikami.^(3,4) Na stránkách Cor et Vasa byla problematika kmenových buněk věnována pozornost opakovaně, včetně prezentace výsledků z brněnských pracovišť.^(5–8) Od posledního přehledu této problematiky uplynul více než jeden rok, podívejme se tedy, jaký pokrok za tuto dobu nastal.

EXPERIMENTÁLNÍ PRÁCE

Diferenciace kmenových buněk na kardiomyocyty

V experimentu byla testována hypotéza, podle které představuje kostní dřev rezervoár srdečních prekursorových buněk. Orlic a spol. popsali v roce 2002 transformaci hematopoetických buněk do buněk myokardu a cévních struktur, od té doby tedy existovala představa, že kmenové buňky mohou vytvářet nové kardiomyocyty tzv. transdiferenciací, případně mechanismem fúze se zdravými myocyty.⁽⁹⁾ Osud hematopoetických kmenových buněk z kostní dřevě studovali dále Balsam a spol. na modelu AIM, vytvořeného u myši.⁽¹⁰⁾ Buňky byly izolovány z transgenních myši, označeny barvivem a poté byly přímo injikovány do infarktového ložiska. Deset dnů po injekci byly buňky v zóně infarktu v hojném počtu, za 30 dnů však byly označené buňky v této oblasti pouze ojedinělé. Navíc, při hodnocení jejich vlastností nebyla prokázána u označených buněk exprese markerů, specifických pro kardiomyocyty, naopak vykazovaly expresi znaků, typických pro buňky hematopoetické (CD45). V další části této experimentální práce autoři prokázali prakticky stejné výsledky také u cirkulujících progenitorových buněk – nenalezli tedy známky regenerace myokardu z buněk pocházejících z cirkulující krve. Deten se spolupracovníky sledovali účinek podávání růstových faktorů (růstový faktor kmenových buněk a granulocytové kolonie stimulující faktor) v experimentu na myších, kterým vytvořili AIM. Došlo sice k mobilizaci kmenových hematopoetických buněk CD 117⁺, nebyl však prokázán účinek na úroveň regenerace kardiomyocytů v poškozené oblasti myokardu.⁽¹¹⁾

Adresa: prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc., II. interní klinika kardiologie a angiologie, VFN a 1. LF UK, U nemocnice 2, 128 00 Praha 2, Česká republika, e-mail: mascher@vfn.cz

Terapeutická angiogeneze

Jinou možností než je přímý přenos buněk s představou jejich transformace je lokální aplikace růstových faktorů, které by měly v postiženém myokardu navodit růst nových cévních struktur s následným zlepšením regionální funkce. Existují tři možné způsoby, jak tzv. terapeutické angiogeneze dosáhnout: aplikace proteinů (růstových faktorů), přenos buněk a genová léčba. V práci Chachques a spol. srovnávali účinky buněčné léčby – přímé lokální injekční aplikace skeletálních myoblastů se současným lokálním podáním vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) proti samotnému podání VEGF v experimentu na ovčích s vytvořeným infarktem myokardu.⁽¹²⁾ Autoři prokázali, že samotný růstový faktor sice stimuloval angiogenezi, nebyla však ovlivněna remodelace levé komory, ani nedošlo ke zlepšení její funkce. Naopak, ve skupině ovčí ošetřených jak podáním buněk, tak VEGF, došlo k statisticky významnému zlepšení echokardiograficky hodnocené regionální funkce myokardu. Z tohoto experimentu vychází proto představa, že osud lokálně aplikovaných buněk by mohl být příznivě ovlivněn předchozím zlepšením vaskularizace cílené oblasti myokardu.

Na úrovni základního výzkumu byla také publikována pozoruhodná práce belgických autorů, kteří studovali význam caveolinu-1 pro angiogenezi.⁽¹³⁾ Caveoly jsou 50–100 nm velké povrchové invaginace na povrchu buněčné membrány (tzv. plazmalemální mikrodomény), mají zásadní úlohu v přenosu mezi-buněčných signálů. Jejich strukturálním proteinem je caveolin, jehož izoforma caveolin-1 je zvláště hojně přítomna v buňkách endotelu, kde má kromě jiného regulační funkci v procesu angiogeneze. Autoři prokázali v experimentu na myších význam caveol v ovlivnění signálních procesů pro endoteliální syntézu oxidu dusného (eNOS), který je silným mediátorem angiogeneze cestou vaskulárního endoteliálního růstového faktoru. Zdůrazňují komplexnost regulačních mechanismů jak v angiogenezi, tak v oblasti srdeční kontrakce, protože je zřejmé, že se tyto mechanismy uplatňují také v regeneraci srdečních myocytů.

KLINICKÉ PRÁCE

Zajímavým příspěvkem k poznání procesu diferenciace buněk v myokardu je práce Hochta a spolupracovníků.⁽¹⁴⁾ Autoři vyšetřovali nemocné, kteří prodělali AIM 1–5 roků po transplantaci srdce, soubor byl mimořádný v tom, že šlo o muže, kterým bylo transplantováno srdce od ženy. Příjemci muži představují unikátní možnost pro identifikaci buněk, které se v zánětu a v reparaci poškozeného myokardu uplatňují. Srdce dárce – ženy – má všechny buňky Y chromozomem negativní, naopak všechny buňky příjemce muže jsou Y chromozomem pozitivní. Při vyšetření srdce příjemců, kteří zemřeli na akutní infarkt myokardu bylo prokázáno, že v oblasti poškozeného „ženského“ myokardu se nacházejí myocyty, které byly Y chromozomem pozitivní. Autoři dále přinesli dva zcela nové poznatky:

1. u nemocných po transplantaci a po AIM prokázali významné zvýšení cirkulujících progenitorových endoteliálních buněk ve srovnání s nemocnými, kteří po transplantaci AIM neprodělali;

2. procento těchto buněk, které se v infarktovém ložisku diferencovaly na kardiomyocyty, bylo velmi nízké, pouze 0,07 % myocytů bylo Y chromozomem pozitivních. Vliv tohoto malého počtu buněk na zlepšení regionální a globální funkce levé komory srdeční je pravděpodobně velmi zanedbatelný.

Z dalších klinických prací je nutné zmínit 18měsíční výsledky první randomizované studie BOOST – skupina nemocných po aplikaci kmenových buněk intrakoronárně po AIM má funkční výsledky stále lepší než skupina placebová. Dále byly v prosinci 2005 na kongresu AHA poprvé prezentovány výsledky studií REPAIR-AMI (Reinfusion of enriched progenitor cells and infarct remodelling in acute heart failure) a ASTAMI (Autologous stem cell transplantation in acute myocardial infarction).⁽¹⁵⁾ V první studii vedlo podání kmenových buněk z kostní dřeně u 204 randomizovaných nemocných ke zlepšení ejekční frakce významně více, než tomu bylo ve skupině, která dostala placebo. Naproti tomu ve studii ASTAMI norští autoři účinek podaných buněk při hodnocení funkce LK neprokázali, z klinických prací tedy jednoznačně kladné výsledky nemáme.

Základní výzkum musí tedy pokračovat především v oblasti experimentální, autoři výše uvedené práce⁽⁹⁾ upozorňují na to, že přes řadu nevyřešených základních otázek pokračují a jsou zahajovány i klinické studie. Považují aplikaci metod využívajících všech forem přenosu buněk s cílem regenerace myokardu do klinické praxe za velmi předčasnou, varují před zatím neznámými riziky, kterým jsou nemocní s významně postiženou funkcí komory vystavováni. Také proto jsme v tomto článku upozornili více na oblast základního výzkumu, chtěli jsme poukázat na naše zatím neúplné poznání toho, co může využití autologních kmenových buněk v regeneraci myokardu znamenat.

V určitém kontrastu pak vyznívají tyto metody ve srovnání s běžným a širokým využitím farmakoterapie po AIM, kde máme důkazy o jejím účinku na desítkách tisíc nemocných sledovaných řadu roků. Paradoxem je jistě i fakt, že v denní praxi máme nejvíce problémů s tím, jak dosáhnout toho, aby naši nemocní nebyli obézní, aby nekouřili a věnovali více času vlastní fyzické aktivitě! V oblasti využití metod regenerace myokardu jsme tedy i po pěti letech klinického používání autologních kmenových buněk stále v počáteční fázi bádání. Pokračuje hledání buněk i metod, kterými budeme nemocným s významně poškozenou funkcí levé komory srdeční po AIM v budoucnu pomáhat.

LITERATURA

1. Widimský J, Vaněk P, Jurán F, Lánská V. Stav kardiiovaskulární farmakoterapie u nemocných po infarktu myokardu a/nebo revaskularizaci myokardu v roce 2005 v České republice. Vývoj za 5 a 10 let. Cor Vasa 2006;48:135–41.
2. Smits AM, van Vliet P, Hassink RJ, et al. The role of stem cells in cardiac regeneration. J Cell Mol Med 2005; 9:25–36.
3. Schwartz Y, Kornowski R. Progenitor and embryonic stem cell transplantation for myocardial angiogenesis and functional restoration. Eur Heart J 2003;24:404–11.

4. Smits PC, Van Geuns RJ, Poldermans D, et al. Catheter-based intramyocardial injection of autologous skeletal myoblasts as a primary treatment of ischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:2063–9.
5. Kamínek M, Meluzín J, Groch L, et al. Úprava infarktového ložiska autologní transplantací mononukleárních buněk kostní dřeně: role kvantitativního Tc-99m-MIBI SPECT a F-18-FDG PET při monitorování léčby. *Cor Vasa* 2005;47:203–7.
6. Meluzín J, Mayer J, Groch L, et al. Regeneration of a damaged myocardium by autologous bone marrow cell transplantation. *Cor Vasa* 2004;46:537–43.
7. Aschermann M, Aschermann O. Kmenové buňky po akutním infarktu myokardu. *Cor Vasa* 2004;46:355–7.
8. Aschermann M. Buněčná terapie pro regeneraci myokardu. *Cor Vasa* 2005;47:171–5.
9. Orlic D, Hill JM, Arai AE. Stem cells for myocardial regeneration. *Circ Res* 2002;91:1092–102.
10. Balsam LB, Wagers AJ, Christensen JL, et al. Hematopoietic stem cells adopt mature haematopoietic fates in ischemic myocardium. *Nature* 2004;428:668–73.
11. Deten A, Volz HCh, Clamors S, et al. Hematopoietic stem cells do not repair the infarcted mouse heart. *Cardiovasc Res* 2005;65:52–63.
12. Chachques JC, Duarte F, Cattadori B, et al. Angiogenic growth factors and/or cellular therapy for myocardial regeneration: A comparative study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:245–53.
13. Sonveaux P, Martinive P, DeWewer J, et al. Caveolin-1 expression is critical for vascular endothelial growth factor-induced ischemic hindlimb collateralization and nitric oxide-mediated angiogenesis. *Circ Res* 2004;95:154–61.
14. Hocht E, Kahnert H, Guan K, et al. Cellular repopulation of myocardial infarction in patients with sex-mismatched heart transplantation. *Eur Heart J* 2004;25:749–58.
15. Cleland JGF, Freemantle N, Coletta AP, Clark AL. Clinical trials update from the American Heart Association: REPAIR-AMI, ASTAMI, JELIS, MEGA, REVIVE-II, SURVIVE, and PROACTIVE. *Eur J Heart Fail* 2005;8:105–10.