

# Disorders of mitochondria in heart failure

## Poruchy mitochondrií pri srdcovom zlyhávaní

Murín J

*I. interná klinika LFUK a UNB, nemocnica Staré mesto, Bratislava, Slovenská republika*

Na kongrese Európskej kardiologickej spoločnosti v Aténach v dňoch 17. – 20. mája 2014 ma zaujali najmä „Poruchy mitochondrií pri srdcovom zlyhávaní“, ktoré by mohli byť cieľom nového liečebného prístupu.

Riziko pre vznik srdcového zlyhávania (SZ) v priebehu života je asi 20 % a pravdepodobne ten, kto bude dlho žiť ( $\geq 75$  rokov?), tak môže v závere života rátať so vznikom SZ. Napríklad vo Veľkej Británii sa za ostatných šesť rokov (2005 – 2011) zvýšil výskyt SZ asi o 57 % (štatistika z Veľkej Británie bola prezentovaná na sympóziu).

Hospitalizačná mortalita pre akútne SZ je dnes asi 12 % a významne ju ovplyvňuje vek, komorbidita a stav kardiovaskulárneho systému. SZ je relapsujúcim ochorením, t. j. dekompenzácie SZ sa veľmi často opakujú. Avšak za 30 rokov sme sa značne zlepšili. V období rokov 1980 – 1985 boli k dispozícii digitalis/diuretiká a dvojročná mortalita bola vysoká, asi 70 %. Teraz, v rokoch 2010 – 2014, sme na tom lepšie. Pred dvadsiatimi rokmi sa začali používať RAAS blokátory, potom betablokátory a blokátory aldosterónu. Neskôr, pred asi piatimi až desiatimi rokmi ivabradín a iné liečivá. Dvojročná mortalita je len 15 – 30 %, podľa stavu základného ochorenia. Hľadáme možnosti liečby SZ v ďalších oblastiach, a teda i v oblasti ovplyvnenia kardiálneho metabolizmu.

### Informácie prednesené na kongrese

Veľmi užitočné boli informácie doktora **HN Sabbaha (Detroit, USA)** o „Systolickom SZ pri poškodených mitochondriách“. Autor prezentoval vlastné experimentálne skúsenosti v tejto oblasti. Mitochondrie sú akumulátorom energie, ale i producentom energie v bunkách, a teda i v myocytoch. Pri SZ nachádzame v experimente v oblasti mitochondrií štrukturálne a funkčné zmeny:

- a) „**FUSION proteíny**“ opravujúce poškodenú mitochondriálnu štruktúru postupne zanikajú, ich koncentrácia klesá,
- b) „**FISSION proteíny**“ – ich koncentrácia sa v oblasti mitochondrií zvyšuje. Ich úlohou je mitochondrie rozbiť, respektíve poškodiť. Toto sú skúsenosti s animálnymi experimentmi. Biopsie myokardu u ľudí so SZ, v porovnaní s osobami bez SZ, potvrdzujú experimentálne nálezy.

Čo vieme o mitochondriálnej funkcii? Ak je porušená, t. j. nie je dobrá produkcia ATP, tak to v myocyte prispieva k apoptóze. Jedinečným fosfolipidom, ktorý sa práve pri SZ poškodzuje v myocyte v oblasti mitochondrií, je tzv. cardiolipin a jeho poškodenie spôsobuje zvýšenie oxidačného stresu. Apoptóza myocytov podporuje progresiu SZ.

**V liečebnom prístupe v „energetickej“ oblasti pri SZ máme dve možnosti:**

1. Znižovať energetickú potrebu myocytu, čo možno urobiť znížením aktivity chorého, poklesom jeho krvného tlaku a/alebo srdcovej frekvencie.
2. Môžeme tiež zvýšiť energetickú ponuku v myocyte. Tu sme dlhodobo neúspešní. V tejto oblasti „sa uskutočňuje veľký výskum“. Novou a nádejnou molekulou je tu „bendavia“.

**Autor ponúkol isté výsledky v experimentoch s bendaviou.**

1. U psa sa po podaní bendavie nemení krvný tlak ani srdcová frekvencia.
2. Bendavia nespôsobuje nežiaduce účinky (jej liečba je teda bezpečná).
3. Bendavia pôsobí pri SZ antiremodelačne, pretože znižuje objemy ľavej komory, zvyšuje ejekčnú frakciu a aj frakčné skrátenie. Nárast ejekčnej frakcie je podobný ako bol kedysi v experimentoch s betablokátormi.
4. Bendavia priaznivo ovplyvňuje aj biomarkery, ako sú pokles sérového NT-proBNP, TNF-alfa v sére, ako aj

pokles oxidatívneho stresu. Ďalej zlepšuje respiráciu v mitochondriách, ako aj ich „štrukturálne poruchy“ pri SZ, t. j. znižuje produkciu už spomínaných „FISSION proteínov“ a zvyšuje produkciu „FUSION proteínov“. Potláča produkciu mediátorov apoptózy a zvyšuje produkciu ATP. Čiže po dlhom čase je to liek, ktorý zvyšuje pri SZ produkciu energie v mitochondriách myocytov.

**B. Pieske (Graz, Rakúsko)** sa venoval „Diastolickému SZ pri poruche mitochondrií“.

Ak pacient v priebehu života prechádza od rizikových faktorov či kardiovaskulárnych ochorení k SZ, tak v jeho myocytoch sa zvyšuje výskyt oxidatívneho stresu a súčasne sa znižuje produkcia ATP. Týka sa to však aj iných orgánov a tkanív, nielen srdca. Čiže aj pri diastolickom SZ možno uvažovať o ochorení s „deficitom energie“ v myocytoch srdca, ale i v iných orgánoch.

Ak dnes možno povedať, že máme nový liečebný prístup (bendavia), ktorý podporuje produkciu energie v mitochondriách, tak ide o obrovský krok dopredu. Autor dokladoval ďalšie experimentálne nálezy:

- a) Ak u zvieraťa vyvoláme renálnu ischémiu konstriktiou renálnej artérie, znížime tým jeho glomerulárnu filtráciu. Bendavia túto ischémiu (a jej dôsledky) zlepši a glomerulárnu filtráciu upraví.
- b) Pri diastolickom SZ bendavia redukuje hypertrofiu ľavej komory a zlepšuje jej diastolické vlastnosti.
- c) U prasáťa bendavia prispieva významne k regresii fibrózy v srdci.
- d) Myocyt lepšie relaxuje (a priaznivo je tu ovplyvnená funkcia SERCA-2a, a to zvýšením jej exprese v myocyte). Toto všetko má pri diastolickom SZ priaznivý efekt.

Pripravuje sa preto klinická štúdia (vo Fáze II) pri „diastolickom SZ“. Bendavia sa bude podávať v štvorhodinovej infúzii a bude sa sledovať funkčný stav srdca. Primárnym cieľom je analýza E/é (diastolického parametra funkcie ľavej komory), záťažová kapacita chorého, zmeny biomarkerov „srdcového zlyhávania“ v sére a bezpečnosť liečby. Štúdia začne ešte v roku 2014. Mohla by byť prelomovou, ak by sa zistilo, že výsledky bude možné uplatniť aj v humánnej praxi. Držme jej palce.

**W. Doehner (Berlín, Nemecko)** sa napokon sústredil na „Skeletálny sval pri SZ a na poškodené mitochondrie v svalstve“.

V úvode načrtol svoju víziu vývoja liečebného prístupu pri SZ.

1. Hemodynamické zlyhávajúce poznáme už dávno a liečime ho.
2. Vieme, že neurohumorálna aktivácia pri SZ poháňa remodeláciu srdca a liečime to podávaním „antiremo-

deláčnej medicíny“, t. j. podávaním blokátorov RAAS a betablokátorov.

3. Zdá sa, že pri SZ sa treba venovať aj zápalovej (kardiovaskulárnej) aktivite, hoci viaceré štúdie v tejto oblasti neuspeli.
4. A teraz (už teraz?) treba riešiť metabolické poškodenie srdca. Často však ide o multiorgánovú dysfunkciu, nielen kardiálnu.

Svalové prejavy pri SZ sú nasledovné: únava, nevládnosť, ospalosť, sarkopénia až katabolizmus v neskoršej fáze SZ. Zmeny štruktúry a funkcie kostrového svalu vznikajú paralelne so zmenami v myokarde. Ak dobre liečime srdce, „upravuje“ sa i sval.

Experimenty u ľudí (so svalovou biopsiou) pri SZ preukázali pokles počtu kapilár v svalstve a metabolické zmeny v svalovine, t. j. nedostatok produkcie energie, nízku svalovú silu a nevládnosť. A poškodenou štruktúrou vo svalstve je mitochondria.

Autor nedávno publikoval prácu (JACC 2014) o tom, čo sa pri SZ deje v svalu a čo možno očakávať od nového (energetického) prístupu k liečbe SZ, teda od liečiva bendavia.

- a) Ak sa vykoná biopsia svalu, tak v myocyte a kostrovom svalstve je pri SZ znížená prítomnosť transportéra GLUT 4 v membráne, a to úmerne podľa intenzity SZ, t. j. podľa NYHA triedy. A dobrou správou je, že bendavia to dokáže zlepšiť.
- b) Pri SZ (pokročilom) je významne zhoršená aj inzulínová rezistencia (pre nárast voľných mastných kyselín a ich lipotoxicitu pre myocyt) a bendavia (zdá sa) to dokáže tiež zlepšiť.

Teda inzulínová rezistencia sa netýka len „pre-diabetu“, ale významne i SZ. Aké tu (z metabolického hľadiska) máme dnes liečebné možnosti:

- a) metformín zlepšuje inzulínovú rezistenciu asi o 14 %,
- b) glitazóny (t. č. neodporúčané pri SZ pre ich nežiaduce účinky, zadržanie tekutín) zlepšujú inzulínovú rezistenciu asi o 13 % a podľa istých štúdií majú nádej zlepšiť (metabolicky) aj SZ.

#### Ešte niekoľko slov k bendavii:

- a) normalizuje inzulínovú rezistenciu,
- b) znižuje produkciu oxidatívneho stresu v mitochondriách,
- c) zlepšuje produkciu ATP v myocytoch a svalstve a
- d) v experimente pôsobí antiremodelačne (zlepšuje ejekčnú frakciu a znižuje objemy ľavej komory).

Ide o prvý liek po dlhom čase, ktorý by mohol byť „donátorom energie“ (či lepším producentom energie) pre potreby chorého srdca. Štúdie ukážu, či to tak aj bude.