

Chronické srdeční selhání: od studia mechanismů progresu k metabolickým terapiím

Doc. MUDr. Vojtěch Melenovský, CSc,
Klinika kardiologie IKEM a II. Interní klinika 1. LF UK

Srdeční selhání je v současnosti nejčastější příčinou interní hospitalizace v České republice, postihuje téměř 300 000 obyvatel a jeho prevalence v ČR se za posledních 10 let téměř zdvojnásobila. Příčinou této epidemie je stárnutí populace a nárůst metabolických rizikových faktorů, jako obezita a diabetes. Mechanismy progresu srdečního selhání jsou stále málo prozkoumány, zejména u skupiny pacientů se zachovanou ejekční frakcí (EF) levé komory (**HFpEF**, heart failure with preserved EF). HFpEF pacienti představují až 50% případů srdečního selhání a na rozdíl od pacientů se srdečním selháním s redukovanou EF (HFrEF) zatím není známá terapie, která by prodloužila jejich přežití.

Prvním cílem bylo identifikovat mechanismy zodpovědné za přechod od asymptomatické fáze do manifestního HFpEF. Provedli jsme „case-control“ fenotypizační studii zahrnující HFpEF pacienty, osoby s podobnými rizikovými faktory (hypertrofie LK, obezita, vyšší věk) ale bez srdečního selhání a zdravé kontroly (JHU, Baltimore). Diskriminační analýza celé palety deskriptorů překvapivě ukázala, že hlavní faktor odlišující HFpEF a LVH se nachází mimo levou komoru, a je to **dysfunkce levé síně** (1). Na detailní analýzu příčin a konsekvencí dysfunkce levé síně u pacientů se srdečním selháním se zaměřil můj další projekt. S kolegy z Mayo Clinic (Fulbright stipendium) jsme ukázali, že porucha funkce levé síně má retrogradní vliv na plicní cévy a je asociována se zvýšenou rezistencí a tuhostí plicního řečiště (2). Tyto a další faktory, jako například kongesce v plicích, vedou k vzniku **plicní hypertenze** a zvýšení oscilační zátěže pro pravou komoru.

Následující práce, první svého druhu u HFpEF, poukázala na důležitý fakt, že asi třetina pacientů má významnou **dysfunkci pravé komory (PK)** a její přítomnost je spojena s velmi špatnou prognózou, podobně jako u HFrEF pacientů (3). Mimo tlakového přetížení plicní hypertenzí k dysfunkci PK vede fibrilace síní a koronární nemoc, což poukazuje na význam faktorů nezávislých na afterloadu. Tyto faktory byly cílem dalších studií mechanismů dysfunkce PK. Histomorfometrická analýza explantované tkáně PK a LK pacientů podstupujících transplantaci srdce, ukázala na možnou roli snížené mikrovaskulární denzity v selhávající PK. Experimentální studie na modelu srdečního selhání u potkana naznačila, že složení myokardiálního proteomu selhávající PK a LK se liší relativně málo a lze očekávat, že léky příznivě ovlivňující funkci LK budou zlepšovat i PK.

V pátrání po nových postupech terapie selhávajícího myokardu je nutno pohlížet za horizont současného, již do značné míry vytěženého konceptu neurohumorální inhibice. Ovlivnění **mitochondriálního metabolismu a bioenergetiky myokardu** může být relevantní jak pro HFrEF tak u HFpEF. Mitochondriální funkci svalu, včetně srdečního, může ovlivnit **deficit železa (Fe)**. Tento koncept podpořila naše práce, která ukázala, že myokard pacientů podstupujících transplantaci srdce vykazuje snížený obsah Fe, který je spojen se sníženou aktivitou bioenergetických enzymů a ROS protekce (4). Fe-deficitní pacienti vykazovali také výraznější in-vivo depleci ATP a acidózu v pracujícím svalu prokázanou pomocí MR spektroskopie. Experimentální práce na HF modelu u potkana exponovaného dietám s různým obsahem Fe ukázala, že deregulace obsahu Fe v myokardu odráží myokardiální stress a nikoliv celkové zásoby obsah Fe v organismu či nutriční dostupnost; z čehož vyplývá nutnost parenterální substituce Fe (5).

Na substrátový metabolismus myokardu mohou příznivě působit některé léky ovlivňující metabolismus glukózy. Ještě před příchodem SGLT2 inhibitorů jsme v experimentálním modelu a v randomizované klinické studii u HF pacientů zkoumali efekt **metforminu**. Ukázali jsme, že metformin nemá přímé myokardiální účinky, ale vyvolává sekreci střevních inkretinů, které mohou zprostředkovat příznivé efekty metforminu. Zcela novou cestou může být terapeutické využití **exogenních ketolátek** (diesteru β -OH butyrátu). Ketolátky za normálních okolností vznikají při hladovění a mohou být efektivně využívány myokardem; zvýšením hladiny ketolátek na srdce je částečně vysvětlován i benefit SGLT2 inhibitorů. Naše nedávná práce, ve které byl poprvé u HF testován vliv orálního podávání keton-esteru ukázala, že selhávající srdce má zvýšenou kapacitu využít ketolátky, které můžou pokrýt až 60% energetické spotřeby, aniž by docházelo ke kompetici s jinými substráty (6). Tato práce vytváří podklady pro plánování větší studie testující využití ketolátek k léčbě srdečního selhání.

Práce vážící se k tématu:

1. Melenovsky V, Borlaug BA, Rosen B, et al. Cardiovascular features of heart failure with preserved ejection fraction versus nonfailing hypertensive left ventricular hypertrophy in the urban Baltimore community: the role of atrial remodeling/dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(2):198-207. **IF 11,054**
2. Melenovsky V, Hwang SJ, Redfield MM, et al. Left atrial remodeling and function in advanced heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2015;8(2):295-303. **IF 6,833**
- 3: Melenovsky V, Hwang SJ, Lin G, Redfield MM, Borlaug BA. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2014;35(48):3452-62. **IF 15,203**
4. Melenovsky V, Petrak J, Mracek T, et al. Myocardial iron content and mitochondrial function in human heart failure: a direct tissue analysis. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(4):522-530. **IF 11,113**
5. Petrak J, Havlenova T, Krijt M, Behounek M, Franekova J, Cervenka L, Pluhacek, T, Vyoral D, Melenovsky V. Myocardial iron homeostasis and hepcidin expression in a rat model of heart failure at different levels of dietary iron intake. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 2019;1863(4):703-713.
6. Monzo L, Sedlacek K, Hromanikova K, Tomanova L, Borlaug BA, Jabor A, Kautzner J, Melenovsky V. Myocardial ketone body utilization in patients with heart failure: The impact of oral ketone ester. *Metabolism*. 2020;115:154452. Doi: 10.1016/j.metabol.2020.154452. Epub ahead of print. **IF 6,159**