Snížení rizika vzniku symptomatického a klinicky němého mozkového infarktu v průběhu karotické endarterektomie a karotického stentingu pomocí aktivace fibrinolytického systému kontinuálním transkraniálním dopplerovským monitoringem – NT 11386-5/2010

prof. MUDr. David Školoudík, Ph.D., FESO
Fakultní nemocnice Ostrava
prof. MUDr. Roman Herzig, Ph.D., FESO, FEAN
Ústřední vojenská nemocnice Praha

Prospektivní kontrolovaná randomizovaná studie

- **Registrovaná na: ClinicalTrials.gov**
- **SONOlysis in Prevention of Brain Infarctions dUring Carotid Stenting and caroTid EndaRterectomy - SONOBUSTER Trial**
- **NCT01591005**

Sonolýza

- Sonolýza je novou terapeutických možností u pacientů s akutní cévní mozkovou příhodou.
- Jedná se o potenciaci procesu trombolýzy ultrazvukem.
- Účinky ultrazvuku: akcelerace enzymatické fibrinolýzy primárně non-termálními mechanismy (zvýšený transport fibrinolytik do trombu mechanismem rozrušení jeho struktury), přímá aktivace fibrinolytických enzymů, mechanické rozrušení komplexních molekul, ve kterých jsou fibrinolytické enzymy inaktivnovány vazbou na své inhibitory, iritace endotelu se zvýšenou produkcí fibrinolytických enzymů, radiační síly, akustické kavitace a přechodná dilatace periferních kapilár způsobená nejspíše zvýšenou produkcí NO v endotelu.

Historie

- Od 70.let 20. století se začíná testovat vliv UZ vlnění na trombus ve studiích in vitro a in vivo na zvířecích modelech
- V 90. letech 20. století probíhá mnoho studií na zvířecích modelech prokazující efekt jak samotného UZ vlnění, tak potenciaci efektu fibrinolytik na lýzu trombu
- V roce 2000 Alexandrov et al. poukázali na možný efekt kontinuálního transkraniálního dopplerovského (TCD) monitoringu s použitím diagnostické 2MHz TCD sondy na urychlení rekanalizace mozkové tepny a zlepšení klinického stavu u pacientů s akutním mozkovým infarktem léčených systémovou trombolýzou

Studie in vitro a in vivo

- Studie prokázaly, že ultrazvukové vlnění o frekvenci 20 kHz – 2 MHz urychluje lýzu trombu, přičemž při použití nízkých frekvencí (20 – 100 kHz) dochází primárně k mechanickému účinku na trombus, při použití vyšších frekvencí (500 kHz – 2 MHz) dochází také k aktivaci fibrinolytického systému.

Studie s dobrovolníky

- Vliv na hemokoagulaci

Školoudík D, Fadrná T, Bar M, Zapletalová O, Zapletal O, Blatný J, Penka M, Langová K, Hluštík P, Herzig R, Kaňovský P. Changes in haemocoagulation in healthy volunteers after a 1-hour thrombotripsy using a diagnostic 2-4 MHz transcranial probe. J Tromb Tromb 2007 Jul 31

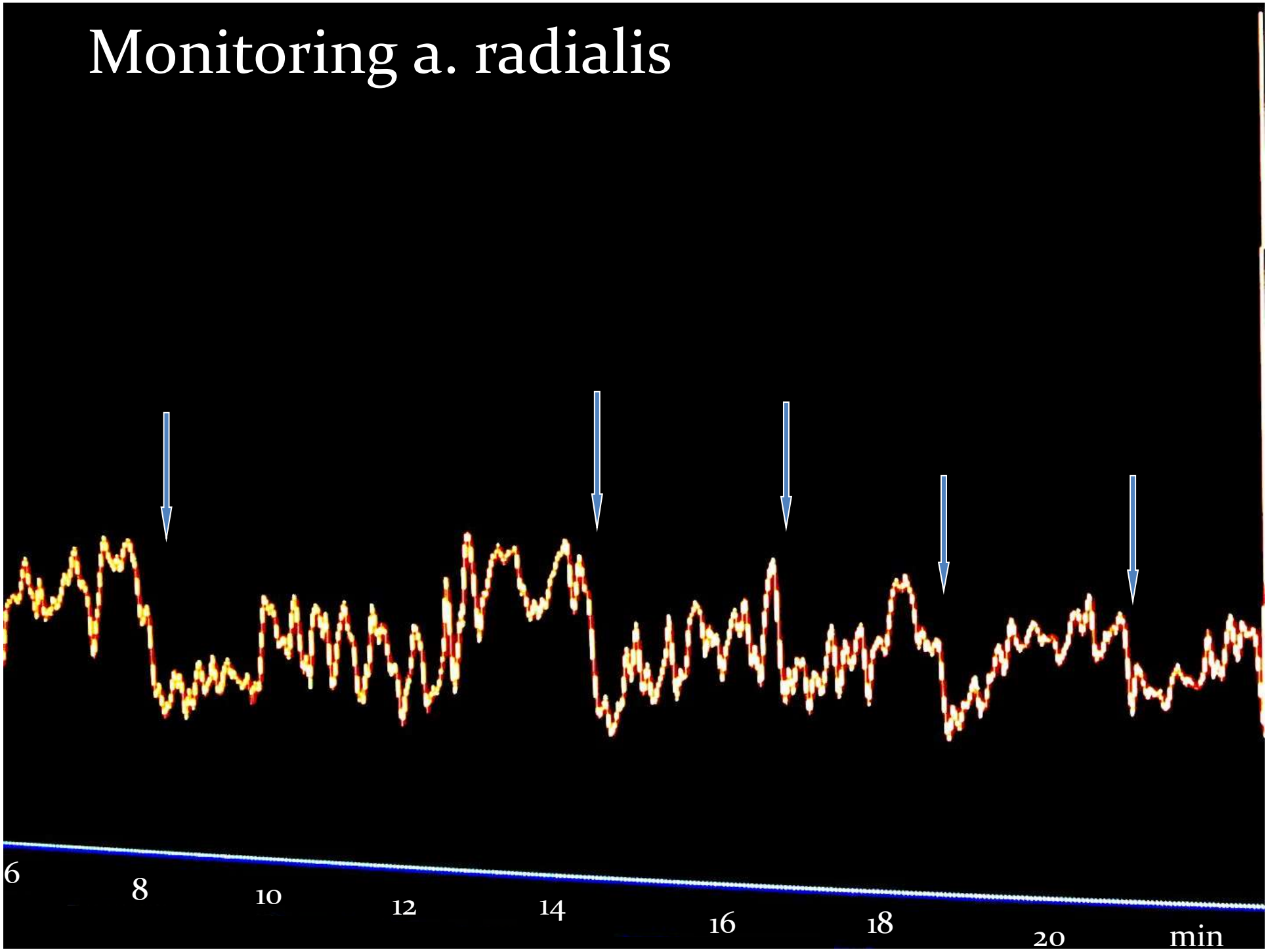
Školoudík D, Fadrná T, Bar M, Zapletalová O, Zapletal O, Blatný J, Langová K, Šaňák D, Král M, Herzig R, Kaňovský P. Ovlivnění fibrinolytického systému pomocí kontinuálního dopplerovského monitoringu u zdravých dobrovolníků. Česk Slov Neurol N 2009;5

- Vliv na vazodynamiku

Bardoň P, **Školoudík D**, Herzig R, Kaňovský P. Changes of Blood Flow Velocities in Radial Artery after a 1-Hour Ultrasound Monitoring Using a Diagnostic 2 MHz Transcranial Probe. [poster] Cerebrovasc Dis 27(suppl 5):10.

Parametr	Ultrazvuková aplikace	Před aplikací ultrazvuku	60 minut po zahájení aplikace ultrazvuku	24 hodin po zahájení aplikace ultrazvuku
PAI-1 - hladina antigenu v *ng/ml* (median; IQR)	ST ACM	9,1; 3,0 – 14,8	6,5**; 0,3 – 9,7	12,6; 6,3 – 20,2
	ST AR	12,4; 7,7 – 25,4	8,1*; 4,7 – 15,7	11,7; 6,2 – 19,0
	SNV	10,4; 1,0 – 13,5	8,0; 4,0 – 13,7	13,3; 3,4 – 20,3
α-2-antiplazmin - aktivita v *%* (průměr ± SD)	ST ACM	108,0 ± 16,7	102,5* ± 13,7	105,0 ± 15,0
	ST AR	102,0 ± 19,4	98,7* ± 18,2	100,0 ± 20,6
	SNV	99,3 ± 18,1	96,7 ± 19,2	103,3 ± 16,2
plazminogen - aktivita v *%* (průměr ± SD)	ST ACM	112,3 ± 16,1	107,5** ± 12,5	111,7 ± 13,4
	ST AR	114,9 ± 15,9	107,3* ± 21,5	112,5 ± 13,5
	SNV	109,1 ± 12,0	108,7 ± 11,2	111,5 ± 14,8
tPA - hladina antigenu v *ng/ml* (průměr ± SD)	ST ACM	5,10 ± 2,77	4,74* ± 2,75	5,06 ± 2,72
	ST AR	5,17 ± 2,72	5,59 ± 5,07	5,48 ± 3,12
	SNV	4,93 ± 3,09	4,67 ± 2,76	5,02 ± 3,01

Monitoring a. radialis



	Průměrná změna ± SD (cm/s)		Statistická signifikance *p*	Průměrná změna	95% interval spolehlivosti
	Intermitentní měření	Sono-trombolýza			
PSV	-0.61 ± 8.03	-0.75 ± 8.79	0.814	-0.138	-1.372 – 1.097
EDV	-0.41 ± 2.33	0.54 ± 3.59	**0.004**	0.948	0.348 – 1.549
MFV	-0.56 ± 3.76	0.07 ± 4.65	0.086	0.629	-0.102 – 1.361
PI	0.020 ± 0.201	-0.043 ± 0.29	**0.004**	-0.017	-0.029 – -0.006
RI	0.004 ± 0.035	-0.013 ± 0.06	**0.015**	-0.018	-0.031 – -0.004

Studie s pacienty s CMP

- Alexandrov 2000 – retrospektivní studie
- CLOTBUST – prospektivní randomizovaná studie
- THROMBOTRIPSY study
- Eggers et al.
- MULTI-CLOTBUST
- TRUSCA

Vysvětlení efektu

- Mechanické rozrušení trombu s urychlením průniku fibrinolytických enzymů do nitra trombu
- Aktivace fibrinolytického systémů

  - inaktivních molekul v krvi

  - aktivací endotelu se syntézou a vyplavováním fibrinolytických enzymů
- Vyplavování a zvýšení syntézy vazoaktivních molekul z endotelu (NO, aspartát a další)

Cíle studie

- **Hlavní studie:** Průkaz snížení rizika symtomatického a klinicky němého mozkového infarktu (detekovaného pomocí DWI-MRI) pomocí aktivace fibrinolytického systému kontinuálním 2MHz TCD monitoringem (sonolýzou) v průběhu intervence na karotických tepnách (endarterektomie [CEA], stentingu [CAS])
- **Podstudie:** Srovnání rizika symtomatického a klinicky němého mozkového infarktu mezi karotickou endarterektomií a karotickým stentingem
- Plánováno zařazení celkem 240 pacientů
- Průkaz zvýšení bezpečnosti intervenčních výkonů a tím eventuální rozšíření jejich indikace

Metodika

- Do projektu byli zařazováni pacienti se stenózou vnitřní karotidy > 70 % indikovaní k endarterektomie nebo stentingu.
- Pacienti byli randomizováni do skupiny:
  - sonolýzy (Skupina 1)
  - kontrolní (Skupina 2)
- Pacienty bez kontraindikace CEA a CAS byli randomizování ke:
  - karotické endarterektomii (Skupina A)
  - karotickému stentingu (Skupina B)

Diagnostika

- U všech pacientů byly provedena těsně před a za 24 hodin po intervenci:
- Magnetická rezonance (MR) mozku
- Neurologické vyšetření
- Testy kognitivních funkcí (mini-mental state examination, test hodin, test řečové fluence)
- Kontrolní neurologické vyšetření a kognitivní testy po 30 dnech

Statistika

- Statisticky byl zhodnocen rozdíl v počtu [1] nových infarktů a [2] velkých infarktů >0,5 cm^3 na MRI, [3] nových iCMP či TIA během 30 dní, [4] periprocedurálních komplikací a [5] symptomatického intracerebrálního krvácení (SICH) mezi skupinou léčenou sonolýzou a kontrolami, a mezi pacienty léčenými CEA a CAS; a to pomocí Mann-Whitneyho testu a Kruskal-Wallisova testu.

SONOBUSTER Trial

	Sonolýza	Kontroly	*P*
Nová mozková ischémie; n (%)	38 (31,4)	57 (47,1)	**0,018**
Objem ischemického ložiska; průměr,	1,029; 0,125	1,671; 0,300	**0,024**
medián (IQR); ml	(0,050 – 0,313)	(0,100 – 1,000)	
Nová mozková ischémie ≥ 0,5 ml; n (%)	6 (5,0)	24 (19,8)	**0,001**
Nová ipsilaterální mozková ischémie; n (%)	31 (25,6)	52 (43,0)	**0,007**
Nová oboustranná mozková ischémie; n (%)	10 (8,3)	23 (19,0)	**0,023**
CMP nebo TIA; n (%)	1 (0,8)	3 (2,5)	0,372
Smrt nebo infarkt myokardu; n (%)	0 (0)	0 (0)	1,000

	Karotická endarterektomie (*n* = 73)	Karotický stenting (*n* = 77)	*P*
Nová mozková ischémie; n (%)	18 (25)	38 (49)	**0,002**
Objem ischemického ložiska; průměr (IQR); ml	0 (0 – 0,025)	0 (0 – 0,250)	**0,010**
Nová mozková ischémie > 0,5 ml; n (%)	9 (12)	10 (13)	1,000
Nová oboustranná mozková ischémie; n (%)	0 (0)	15 (19)	**< 0,001**

	Karotická endarterektomie			Karotický stenting		
	Sonolýza	**Kontroly**	***P***	**Sonolýza**	**Kontroly**	***P***
Nová mozková ischémie; n (%)	5 (9,4)	15 (28,3)	**0,024**	33 (48,5)	42 (61,8)	0,168
Objem mozkové ischémie; průměr, medián (IQR); ml	2,445; 0,2 (0,1 – 2,2)	6,370; 0,6 (0,1 – 15)	0,539	0,219; 0,1 (0,1 – 0,3)	1,395; 0,3 (0,1 – 1,0)	**0,009**
Nová mozková ischémie ≥ 0,5 ml; n (%)	3 (5,7)	7 (13,2)	0,319	3 (4,4)	17 (25,0)	**0,001**
Nová ipsilaterální mozková ischémie; n (%)	5 (9,4)	14 (26,4)	**0,041**	26 (38,2)	38 (55,9)	0,058
Nová oboustranná mozková ischémie; n (%)	0 (0,0)	1 (1,9)	1,000	10 (14,7)	22 (32,4)	**0,025**
CMP nebo TIA; n (%)	1 (1,9)	0 (0)	1,000	0 (0,0)	3 (4,4)	0,244

	Sonolýza (průměr, medián, IQR)	Kontroly (průměr, medián, IQR)	*P*
MMSE – po 24 h; body	27,2, 28 (26 – 29)	26,4, 27 (25 – 28)	0,306
– po 30 dnech; body	26,5, 28 (26 – 29,5)	26,1, 28 (24 – 30)	0,859
Test hodin – po 24 h; body	3,3, 4 (0 – 5)	3,1, 4 (0,75 – 5)	0,685
– po 30 dnech; body	2,6, 4 (0 – 5)	2,3, 2 (0 – 5)	0,721
Test fluence řeči – po 24 h; body	3,7, 4 (2 – 5)	3,5, 3 (2 – 5)	0,639
– po 30 dnech; body	3,8, 4 (2 – 6)	3,5, 4 (2 – 5)	0,554

LIMITACE

- Monocentrické studie
- Nebylo provedeno MRI mozku s delším časovým odstupem
- Nebyly provedeny kognitivní testy s delším časovým odstupem

ZÁVĚR

- Studie SONOBUSTER prokázala, že sonolýza reprezentuje nadějnou metodu léčby nejen u pacientů s akutní ischemickou cévní mozkovou příhodou, ale také u pacientů podstupujících intervenční výkon na karotických tepnách.
- Karotická endartertektomie je bezpečnější metoda než karotický stenting u pacientů se stenózou vnitřní karotidy ≥70 %, pokud není kontraindikovaná.

Deklarace konfliktu zájmu

	Nemám konflikt zájmů	Mám konflikt zájmů	Specifikace konfliktu (vyjmenujte subjekty, firmy či institutce, se kterými Vaše spolupráce může vést ke konfliktu zájmů
Zaměstnanecký poměr	X		
Vlastník / akcionář	X		
Konzultant	X		
Přednášková činnost	X		
Člen poradních sborů (advisory boards)	X		
Podpora výzkumu / granty		X	podpořeno grantem IGA MZ ČR **NT 11386-5/2010**
Jiné honoráře (např. za klinické studie či registry)	X		

Děkuji za pozornost