Basic science, genetika, stroke

Tereza Nedvědová, Tereza Havlenová, Jiří Hlásenský, Cyril Štechovský, Martin Kozel, Roman Štípal

V oblasti basic science bylo představeno:

1) **Ischemicko-reperfuzní poškození**:
    a. Inhibice sukcinátdehydrogenázy malonátem má protektivní efekt – zmenšuje velikost ischemického ložiska při infarktu (experimentální model), ostatní kardioprotektivní mechanismy (například ischemický preconditioning nebo mírná terapeutická hypotermie) nemají na tuto dráhu vliv, je tedy možné využít aditivního efektu.
    b. Velmi slibná se jeví transplantace autologních mitochondrií. Při ischemii dochází k poškození struktury a funkce mitochondrií a nekróze vedoucí ke snížení kontraktility v ischemické oblasti myokardu. Transplantace mitochondrií v časné fázi reperfuze má za následek endocytózu mitochondrií do poškozených kardiomyocytů a fúzi s původními mitochondriemi. DNA transplantovaných mitochondrií poté nahradí poškozené DNA původních mitochondrií, což vede k celkovému zlepšení funkce. Tento přístup byl úspěšně vyzkoušen nejen na experimentálních modelech, ale i v pitolní studii s pěti dětmi neodpojitelnými z ECMO po chirurgické korekci vrozené srdeční vady v Boston Children's hospital. Tři z dětí nyní úspěšně přežívají s pouze mírnou systolickou dysfunkcí LK.
    c. Další studovanou oblastí je možný kardioprotektivní efekt sacubitril/valsartanu v akutní fázi infarktu myokardu, kdy na myším modelu vedlo podání k zlepšení systolické funkce levé komory a přežití. Na toto téma běží v současné době i klinická studie PARADISE.
    d. Znovu se zdůrazňovala důležitost komorbidit v léčbě reperfuzního poškození.
2) **Srdeční selhání**:
    a. Byl prezentován recentní pohled na srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí, který zdůrazňuje důležitost komorbidit vedoucí k low-grade systémovému zánětu a endoteliální dysfunkci, která je hnacím motorem základního onemocnění. HFpEF pacienti se jeví jako velmi heterogenní skupina, což může být důvodem selhání dosud publikovaných studií zaměřených na terapii HFpEF. Je tedy nutná statifikace fenotypu a individualizace terapie tohoto typu srdečního selhání.
    b. U srdečního a renálního selhání hraje důležitou patofyziologickou roli fibróza, na kterou neexistuje specifická terapie. Tvorba fibrózy je stimulována faktorem TGF beta, nicméně dřívější pokusy antagonizovat jeho působení skončily neúspěchem; jedná se totiž o velmi univerzální molekulu s mnoha účinky v celém organismu a blokáda měla příliš mnoho negativních účinků. Z tohoto důvodu je snaha o ovlivnění downstream efektorů. Slibně se jeví molekula IL-11, která je specificky exprimován ve fibroblastech. Knocked out myši postrádající receptor pro IL-11 byly chráněny proti srdeční a renální fibróze.
3) **Ateroskleróza**:
    a. Krom známého působení PCSK9 v lipidovém metabolismu byla nyní představena jeho role v aktivaci destiček, ve kterých je také receptor také exprimován. Tato funkce může ovlivnit aterotrombózu, a to především u pacientů s diabetem a stabilní anginou.

b. Erytrocyty diabetiků druhého typu mají potenciál indukovat vaskulární endoteliální dysfunkci nadprodukcí kyslíkových radikálů na základě pozměněných metabolických drah.

V oblasti genetiky je žhavým favoritem poslední doby **systém CRISPR/Cas9**. Je odpovědí na volání po spolehlivém a efektivním způsobu jak udělt precizní, přesně zaměřené změny v genomu živých buněk. Více o tomto systému, který umožňuje mimo jiné opravu genových mutací vedoucí například ke kardiomyopatiím či kanálopatiích se dočtete například zde: https://www.neb.com/tools-and-resources/feature-articles/crispr-cas9-and-targeted-genome-editing-a-new-era-in-molecular-biology.

Velká pozornost byla také věnována **roli nekódujících RNA** v patogenezi kardiovaskulárních onemocnění, která se ukazuje jako velmi významná. Výzkumy naznačily roli ve vývoji aortálního břišního aneurysmatu (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5472729/), v destabilizaci aterosklerotických plátů pomocí indukce apoptózy hladkých svalových buněk stěny cév, v kardioprotekci při ischémii (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24858849), kde je snaha o identifikaci tzv. protectomiRs (nekódujících RNA hrajících roli v protekci tkáně před akutní ischémii a při reperfuzi) i u pacientů s fibrilací síní, kde může přítomnost různých nekódujících RNA být prognostickým faktorem pro úspěšnost radiofrekvenční ablace (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4732177/). Výzkum nekódujících RNA jako klíčových regulátorů a potencionálních terapeutických cílů s perspektivou používání antisence oligonukleotidů je příslibem v budoucí léčbě pacientů.

Z oblasti novinek o cévní mozkové příhodě vybíráme:

1. **Role NOAK v prevenci cévní mozkové příhody u pacientů s AF podstupující elektrickou kardioverzi:** dosavadní data o možnosti provedení el. kardioverze při NOAK oproti warfarinu vycházela ze studií ENSURE-AF (edoxaban) a X-VERT (rivaroxaban). Obě nová antikoagulancia se ukázala jako adekvátní a bezpečná alternativa warfarinu u pacientů podstupující kardioverzi. Většina zařazených pacientů již byla nicméně delší dobu antikoagulována a tak efekt NOAK u pacientů s primozáchytem fibrilace síní, kteří dosud antikoagulační léčbu neužívají a je u nich plánována časná verze, zůstával nejasný. Randomizovaná, open-label studie EMANATE zkoumala efekt apixabanu oproti heparinu+warfarinu právě u pacientů, kteří dosud neužívali antikoagulační léčbu a po randomizaci byla provedena časná kardioverze. Bylo zařazeno 1500 pacientů (randomizace 1:1). Ve skupině s warfarinem bylo během 90 dní zaznamenáno 6 mozkových příhod, ve skupině s apixabanem žádná. I když studie nemá dostatečnou statistickou sílu, apixaban se ukázal jako bezpečná a efektivní léčba během elektrické kardoverze, a to i u pacientů bez anamnézy předchozí léčby orálními antikoagulancii.
2. **Antitrombotická a antikoagulační léčba v sekundární prevenci cévní mozkové příhody**
    a. CMP na podkladě aterosklerózy velkých tepen: aspirin nadále zůstává nejefektivnější v časné sekundární prevenci CMP. Kombinace ASA s clopidogrelem se zdá být o něco efektivnější oproti monoterapii ASA v prevenci časné rekurence (30-90 dní), dlouhodobě nicméně duální protidestičková léčba oproti monoterapii nepřináší v sekundární prevenci benefit a jen zvyšuje riziko krvácení. Ve studii SOCRATES zahrnující více než 13000 pacientů s CMP lehkého stupně či high-risk TIA porovnávající efekt ticagreloru na rekurenci CMP a ovlivnění celkové mortality během 90 dní od prodělané CMP nebyl ticagrelor lepší než aspirin. Duální

protidestičková léčba ASA + clopidogrel je jednoznačně doporučena v případě karotického stentingu (před zákrokem a 3 měsíce po něm).

b. Kardioembolická CMP u pacientů s fibrilací síní: v sekundární prevenci není doporučeno podávání ASA, jednoznačnou přednost mají antikoagulancia. V rámci ESC guidelines je ve třídě 1 (úroveň důkazů B) doporučena jednoznačná preference NOAK oproti warfarinu vzhledem k jejich vyšší efektivitě a bezpečnosti, což vyplývá s metaanalýz randomizovaných studií. Volba konkrétního NOAK je individuální a jejich efekt je ve správném dávkování srovnatelný.

c. Lakunární infarkt (CMP na podkladě postižení malých mozkových tepen): randomizovaná studie SPS3 zahrnující 3000 pacientů srovnávala efekt přidání clopidogrelu k ASA v dlouhodobé sekudnární prevenci (follow-up 8 let), neprokázala žádný benefit přidání clopidogrelu k ASA, duální léčba jen zvýšila riziko krvácení.

d. Kryptogenní mozková příhoda (ESUS – embolic stroke of unknown source): nelakunární infarkt, jehož mechanismem je pravděpodobně embolizace z neznámého zdroje, předpokladem stanovení dg. skutečně „kryptogenní" CMP je nenalezení možného zdroje embolizace či významné stenozy příslušné mozkové tepny. Probíhají studie srovnávající efekt dabigatranu (RE-SPECT ESUS) či rivaroxabanu (NAVIGATE-ESUS) oproti ASA na rekurenci CMP. Výsledky budou publikovány v příštím roce.

3. **Intervenční léčba cévní mozkové příhody:** novým „zlatým standardem" léčby akutní cévní mozkové příhody (major stroke) na podkladě okluze ACI a ACM se stává i.v. trombolýza + nasledná katetrizační trombektomie. Z metaanalýz dosud provedených 5 randomizovaných studií vyplývá jenoznačný efekt na rozsah mozkového poškození a motorického deficitu jak v akutní fázi, tak i ještě v době od 6 do 24 hodin od vzniku symptomů. Tento efekt byl pozorovatelný ve všech věkových skupinách. Největší efekt na obnovení flow postižené tepny mají v současnosti tzv. stent retrievery (např. systém Trevo) a starší typy katétrů (např. Merci) by již neměly být používány. Terapeutický efekt katetrizační léčby u lehkých mozkových příhod (minor stroke) je méně zřejmý.

4. **Model stratifikace rizika CMP u pacientů s asymptomatickou stenosou karotických tepen**: Na základě dat ze studií Veterans Affairs, ACAS a ACST-1 je nejsilnějším rizikovým faktorem absence tarapie statiny HR 2,11 (95%CI 1,66-2,68), průkaz (i klinicky němé) ischemické mozkové léze HR 1,56 (1,21-2,02), anamnesa kontralaterální neurologické symptomatologie HR 1,58 (1,28-1,96) a diabetes mellitus HR 1,32 (1,03-1,68). Při přítomnosti dvou z výše uvedených faktorů bylo roční riziko cévní mozkové příhody 4,9% a při přítomnosti jednoho 2,7%.

   Nevýhodou tohoto modelu je, že čerpá data ze studií, do kterých byli zařazováni pacienti před 15-30 lety. Váha jednotilvých rizikových faktorů může být v současnosti jiná. To se týká především statinů, které pacienti ze dvou starších studií neužívali prakticky vůbec.

5. **Nové doporučené postupy pro léčbu karotické stenosy:** Změna nastala především v doporučení pro léčbu angiograficky významné (60-99%) asymptomatické stenosy. Předešlý dokument doporučoval (třída IIa) provedení EAE nebo CAS u pacientů jejichž očekávatelná životní prognosa je delší než 5 let nehledě na přítomnost (či nepřítomnost) rizikových faktorů. Nová doporučení zohledňují určení individuálního rizika CMP a doporučují invazivní léčbu jen v případě přítomnosti jednoho z následujících rizikových faktorů: anamnesa kontralaterální CMP nebo TIA, ipsilaterální ischemická léze na CT či MRI, progrese stenosy o 20%, detekce

spontánních mikroembolizací při transkraniálním DUS, snížená cerebrovaskulární rezerva při zátěžovém transkraniálním DUS vyšetření, morfologické charakteristiky plátu - rozsáhlý a echolucentní plát dle US nebo krvácení do plátu a lipidový nekrotický plát dle MRI. U pacientů se symptomatickou stenosou je kladen důraz především na časné (do 14 dnů) provedení endarterektomie, v případě vysokého operačního rizika nebo anatomické nedostupnosti léze pak CAS.