**Stroke**

Nejprve v byla prezentována problematika terapie a relativně úzkého terapeutického okna k podání trombolýzy. Je ke zvážení, zda toto okno nemá být prodlouženo paušálně či individuálně s ohledem na stav jednotlivého pacienta s využitím různých zobrazovacích metod (perfuzní CT, MRI DWI) ke zjištění jádra samotné léze a velikosti penumbry. Toto okno lze mimo jiné také rozšířit např. řízenou lokální hypotermií, u starších pacientů je důležitá přítomnost pre-conditioningu, který může zvýšit poměr penumbra vs. jádro léze ve prospěch penumbry.

V rámci tématu stroke byla dále prezentována nutnost multioborové spolupráce především mezi kardiology a neurology se zaměření kardiologů na endovaskulární trombektomie, ve které prof. MUDr. P. Widimský, CSc. prezentoval právě úspěšnost této metody srovnávající státy s již plně vytvořeným programem endovaskulární trombektomie oproti ČR, kde se touto metodou zabývá jen velmi malé množství pracovišť, a kde právě intervenční kardiologové hrají důležitou roli. Stejně tak poukázal na dobu tréninku zkušeným intervenčním kardiologem (2-3 měsíce) oproti tréninku intervenčního neuroradiologa (2-3 roky).

Stejně tak v rámci pátrání po etiologii cévní mozkové příhody (CMP) má kardiolog klíčovou roli. Byla prezentována problematika pátrání po arytmiích a nutnost nespokojení se s negativním výsledkem, proto často udávané kryptogenní CMP mají jako etiologický faktor fibrilaci síní (toto je podpořeno i studií CRYSTAL-AF).

S tím byla prezentována Australská studie AF-SMART, kde probíhá screening nejen při každé návštěvě praktického lékaře s natočením EKG, ale i různými „smart vybaveními“ v rámci pokročilých mobilních technologií, a strojovým vyhodnocením křivky, který v případě suspektního záchytu fibrilace síní elektronicky upozorní lékaře.

**Genetics**

Z jakého důvodu se u mého pacienta vyvinula kardiomyopatie? Genetický či epigenetický podklad se ukazuje být stále důležitější ve vedení léčby i odhadu prognózy.AJ Marian mluvil ve své přednášce o tom, že identifikace genetického podkladu kardiomyopatií může být klíčem k vývoji nových léčebných cílů. Demonstroval to na příkladu mutací LMNA genu, které mohou ústit ve velmi rozdílné fenotypy – DKMP, ARVC, HKMP nebo arytmické syndromy. Cílem bylo najít, jak lamin ovlivňuje expresi jiných genů. Pomocí imunoprecipitace ukázali, kam se lamin váže na chromatin (těmto doménám se říká LAD = s laminem asociované domény a je jich cca 300 v lidském genomu). Celkově jde o cca 20% celého genomu, což vysvětluje velkou diverzitu projevů mutací v tomto genu. U pacient s DKMP na podkladě mutace v LMNA ověřili, že místa, na které se lamin váže, jsou redistribuována. Funkční dopad zjišťovali tak, že zjistili, jaké LAD se váží k jakým genům a jak ovlivňují jejich expresi. Exprese obrovského množství genů je při mutaci v LMNA dysregulováno. Kdykoli se lamin váže ke genu, je jeho exprese snížena a naopak, což se dá znázornit procentem CpG metylací v daném místě genomu. U pacientů s DKMP identifikovali vysoce upregulovaný protein p53 jako odpověď na poškození DNA (například double strands breaks). Pokud takto identifikujeme patogenezi, můžeme uvažovat o specifickém zaměření terapie.

Genetické vyšetření ovlivňuje nicméně terapii již nyní. Bylo potvrzeno, že prognóza pacientů s DKMP s potvrzenou mutací je horší než těch, u kterých se žádná příčinná varianta nenašla. Vzhledem k vysoké rizikovosti nonsence mutace v LMNA v přítomnosti dalších rizikových faktorů (EF LK pod 45%, záchyt nesetrvalé komorové tachykardie, mužské pohlaví)zvažujeme implantaci ICD dříve než u jiných typů mutací.

Role genetiky byla naznačena již i v kontextu akutní péče. Asi 1% všech příjmů na urgentní příjem je z důvodu synkopy. Přibližně 17% pacientů s náhlou srdeční smrtí mělo v posledních 24 hodinách synkopu. Z populační prospektvní kohortové studie čítající přes 400 000 lidí (9163 lidí se synkopou oproti 399 789 kontrolám) byla u pacientů se synkopou identifikována mutace genu kódující ZNF804A (transkripční faktor, který je exprimován v endokrinním systému, mozku a mozkových tepnách). Je to první z genetických studií, která odhalila potencionálně významný rizikový gen u pacientů se synkopou. Bude ale nutno dalších studií k ozřejmění mechanismu mezi mutací genu a synkopami.

Nový pohled na predikci rizika běžných kardiovaskulárních nemocnění přinesla přednáška o polygenním rizikovém skóre v klinické predikci kardiovaskulárních onemocnění. Principem jsou testy, které integrují stanovení tisíců variant genotypů identifikovaných jako rizikových (testují se běžné alely s malými efekty). V současnosti jsou již dostupná data prokazující aditivní efekt těchto skórovacích systémů ke konvenčním rizikovým faktorům. Individuální přínos této strategie je v současnosti sporný, nicméně tato rizikové skóre mohou hrát významnou roli při jejich aplikaci na populaci. Potenciální benefit proti konvenčním rizikovým skóre/faktorům je zejména v jejich aplikovatelnosti v časné fáze života jedince. Autor vidí možné využití zejména v primární prevenci nebo v screeningových programech.

Genetika se dostala i do HOTLINES a to konkrétně díky studii POPular Genetics. Jedná se o první velkou publikovanou studii s použitím genetického testování při rozhodování o protidestičkovou léčbě u pacientů s akutním koronárním syndromem. Tato studie randomizovala pacienty po primární PCI k časné genotypem řízené volbě P2Y12 inhibitoru (testováno CYP2C19) nebo k standardní léčbě (preferován ticagrelor nebo prasugrel). Principem bylo identifikovat nosiče „loss of function“ alel tohoto genu odpovědného za bioaktivaci clopidogrelu (cca 30% populace), a u těchto pacientů volit jiný P2Y12 inhibitor. Na 2488 pacientech se povedlo prokázat, že na genotypu založená volba P2Y12 inhibitoru (clopidogrel 60,6%, ticagrelor 38,1%, prasugrel 1%) je noninferiorní proti standardní terapii (ticagrelor 90,5%, prasugrel 2,3%, clopidogrel 7%) v kompozitním endpointu (úmrtí, infarkt myokardu, trombóza stentu a PLATO větší krvácení) po 1 roce. Došlo také k redukci rizika krvácení s významným rozdílem zejména v počtech PLATO menších krvácení, navíc je zde i jistý potenciální ekonomický benefit této strategie.

**Basic science**

Důležitým tématem bylo propojení endokrinního systému s kardiovaskulárními chorobami.

V multicentrické populační kohortové studii čítající 23631 mužů byla zkoumána asociace mezi pohlavními hormony - dihydroepiandosteron sulfátem (DHEA-S) a poměrem testosteron/estradiol (T/E) s kardiovaskulárními událostmi. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin dle hladin T/E (nízká vs. vysoká). U pacientů s nízkým poměrem T/E byla zjištěna i nízká hladina DHEA-S spolu s vyššími hladinami IL-1, IL-6, TNF-1 a hsCRP, dále dvojnásobně vyšší hodnota krevního tlaku, LDL cholesterolu a incidencí ICHS oproti skupině s vysokým poměrem T/E. Incidence CMP nebo ICHDKK byla stejná u obou skupin.

V posterové sekci poukázali na asociaci nízké hladiny testosteronu u pacientů s DM 2. s dysfunkcí endotelu, což je dáno sníženou sekreční a vasomotorickou schopností endotelu. Tímto jsou pacienti s DM 2. typu s pozdní manifestací hypogonadismu více rizikoví stran incidence a progrese kardiovaskulárních onemocnění.

Zajímavé bylo dále zaměření na výzkum nových terapeutických cípů pro známá léčiva. Brazilští autoři v kategorii basic science hodnotili laboratorní krysy s Tako-tsubo kardiomyopatií, kterým byl podáván metotrexát. Ve srovnání s kontrolní skupinou vedla terapie k redukci apoptózy, snížení exprese TNF-alfa, metaloproteináz, srdeční hypertrofie a fibrózy myokardu. Kromě toho léčba zvýšila angiogenezi a výrazně zlepšila funkci levé komory ve srovnání s placebem, a to pravděpodobně zvýšením produkce intracelulárního adenosinu. Otevírá se nová možnost léčby metotrexátem?

Nebo snad také kolchicinem? Patogeneze aneurysmatu aorty (AA) je charakterizována chronickým zánětem aortální stěny s akumulací makrofágů a degradací extracelulárního matrixu (ECM) včetně elastinu. Kolchicin je znám svým protizánětlivým účinkem (např. v terapii perikarditidy). Cílem studie japonských autorů bylo zjistit, zda by kolchicin mohl zabránit v progresi AA u myších modelů. Práce shrnuje, že kolchicin u myší s AA snižuje progresi onemocnění svým protizánětlivým účinkem a zachováním struktury ECM prostřednictvím inhibice zánětlivého NLRP3. Aktivace zánětlivého NLRP3 vedoucího k progresi AA u myší byl popsán již dříve, což dále podporuje nadějné výsledky studie.

Kardiotoxicita je zásadním problémem u pacientů s nádorovým onemocněním, kterým jsou podávány antracykliny. Zatímco jejich účinek na samotné kardiomyocyty je dobře znám, efekt na mikrocirkulaci myokardu nebyl doposud objasněn. Španělští autoři se zaměřili na podávání doxorubicinu (v různě vysokých dávkách) laboratorním vepřům. Z následných histologických preparátů myokardu bylo patrné progresivní poškození mikrocirkulace. Potvrdili tak, že i nízké (kumulativní) dávky doxorubicinu vedou k poškození cév. Stav mikrocirkulace tedy může sloužit jako časný marker kardiotoxicity doxorubicinu.