

## Mechanismy dysfunkce pravé komory u chronického srdečního selhání

NV17-28784A

*Řešitel: prof. MUDr. Vojtěch Melenovský, CSc.*

*Příjemce: Institut klinické a experimentální medicíny*

*Spolupříjemce: Fyziologický ústav AV ČR, v. v. i.; Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta*

*Spolupracovníci: doc. MUDr. Tomáš Kučera, Ph.D.; RNDr. Tomáš Mráček, Ph.D.*

Cílem projektu bylo objasnit mechanismy, které vedou k rozvoji dysfunkce pravé komory (PK) u pacientů se srdečním selháním (HF). Toto téma je důležité a málo prozkoumané. Otázku jsme zkoumali nejdříve v průřezové studii (část A) na velké kohortě pacientů s HF a u různých typů kontrol. U těchto pacientů jsme zavedli, otestovali a posléze použili novou kombinovanou metodu vyšetření tlaku a objemu pravé komory pomocí SPECT ventrikulografie a pravostranné katetrizace (celkem vyšetřeno 443 osob). Tímto analytickým způsobem lze od sebe oddělit kontraktilitu (end-systolická elastance, Ees) a zatížení PK (arteriální elastance, Ea).

Ukázalo se, že pacienti se srdečním selháním a sníženou EF (HF<sub>r</sub>EF, n=260) mají velmi výrazně zvýšené zatížení PK (Ea) a snížený coupling funkce PK k afterloadu, (Ees/Ea poměr). Riziko mortality bylo asociováno především s Ea a s Ees/Ea poměrem, což naznačuje dominantní vliv zvýšeného afterloadu. Data naznačují, že pokles funkce PK, který je u HF<sub>r</sub>EF často pozorován, je projevem „afterload mismatch“ – excesivního nárůstu zatížení pravé komory, který vede ke snížení RV EF, které ale může být reverzibilní po odlehčení (dekongescí plic, snížením plicní vaskulární rezistence nebo redukcí trikuspidální regurgitace). To řešitelé prokázali u podskupiny HF<sub>r</sub>EF pacientů před a po podání plicního vasodilatátoru sildenafilu. Akutní snížení Ea vedlo skutečně k významnému vzestupu EF PK, přičemž kontraktilita PK (Ees) se nezměnila. Analýza u pacientů s HF<sub>p</sub>EF (Mayo Clinic kohorta) ukázala, že u HF<sub>p</sub>EF se uplatňují spíše jiné mechanismy než u HF<sub>r</sub>EF, a především fibrilace síní a obezita.

Ve druhé části projektu (část B) řešitelský tým detailně in vitro studoval exploatovanou tkáň pravé (a levé) komory pacientů podstupujících transplantaci srdce. Řešitelé porovnávali HF pacienty (n=62) s těžkou dysfunkcí PK s HF pacienty bez dysfunkce PK a s kontrolami (n=20). Histomorfometrie myokardu ukázala, že pacienti s HF<sub>r</sub>EF mají hypertrofii kardiomyocytů a sníženou kapilární denzitu, i po normalizaci na plochu kardiomyocytů. Kapilární denzita myokardu HF pacientů s těžkou dysfunkcí PK se však nelišila od kapilární denzity pacientů s normální funkcí PK, což vylučuje roli zániku kapilární sítě (rarefakce) v rozvoji dysfunkce PK u HF<sub>r</sub>EF. Pacienti se sníženou funkcí PK nevykazovali rozdíl ani ve složení kontraktilního aparátu, mitochondriální kapacity či expresních mRNA markerech remodelace. Tento nálezný opět podporuje závěr řešitelského týmu, že porucha funkce PK u HF<sub>r</sub>EF je „funkční“, podmíněná především vysokým afterloadem, nemá ultrastrukturální korelát a může být reverzibilní. Oproti kontrolám, myokard PK pacientů se srdečním selháním vykazoval upregulaci některých metabolických cest, a to především utilizace β-OH butyrátu, což naznačuje, že ketolátky mohou mít roli v léčbě ChSS. To řešitelé potvrdili i v in-vivo studii měřením transmyokardiálních substrátových gradientů u HF pacientů po podání orálního prekursoru β OH butyrátu.

Praktické výsledky řešení grantu:

- zavedení nové a přesné metody hodnocení funkce pravé komory srdeční
- pochopení dominantní role tlakové zátěže a potenciální reverzibility dysfunkce PK u HFrEF, což má velký význam při indikaci kardiochirurgických výkonů či cílů farmakoterapie srdečního selhání
- identifikace nové metabolické léčby selhávající myokardu pomocí exogenních ketolátok

Vědecké výsledky: Počet článků s IF: 20 recenzovaných článků (původní sdělení s IF).

Sumární IF publikací s anotací grantu k 1.1.2022: 192

Sumární citační ohlas na články s anotací grantu k 4.1.2022: 333 citací, k 17.9.2022 478 citací.

*Zdroj: brožura MZ ČR vydaná u příležitosti udílení Ceny ministra zdravotnictví za zdravotnický výzkum a vývoj, 2022*