

PERSPEKTIVY V LÉČBĚ CHRONICKÉHO SRDEČNÍHO SELHÁNÍ

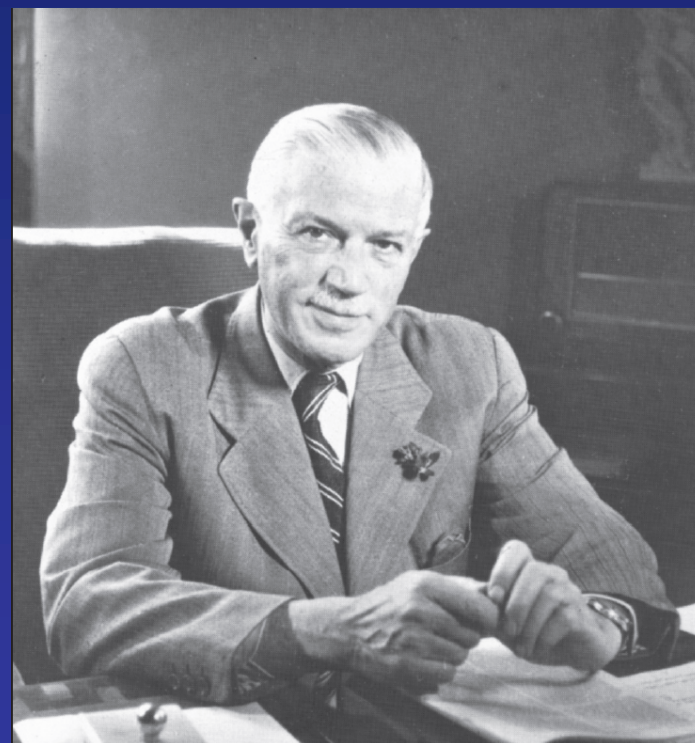
J. HRADEC

3.interní klinika 1. LF UK, Praha

**I. sympozium PS KARDIO 35 ČKS
Kurdějov, 3. – 4. 10. 2015**

Léčba srdečního selhání se „opírá o několikatýdenní klid na lůžku, hojnou venesekci, omezení soli, velké dávky digitalisu a vstřikování morfia.“ I tak však je „úprava řídká, získaná rovnováha nestálá a trvá náchylnost k opětovnému projevu obtíží.“

B. Prusík, 1956
v Pelnářově „Patologii a terapii nemocí vnitřních



Evoluce konceptů srdečního selhání

KONCEPT	OBDOBÍ	LÉČBA
KARDIORENÁLNÍ	Před r. 1970	Digoxin, diuretika
HEMODYNAMICKÝ	1970's – 1980's	Pozitivně inotropně působící léky, vazodilatancia
NEUROHUMORÁLNÍ	1980's – 2000's	Inhibitory RAAS: inhibitory ACE, ARB, MRA Inhibitory SAS: betablokátory
PŘÍSTROJE	2000 - dosud	ICD, CRT, LVAD ...

ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012

The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC

Authors/Task Force Members: John J.V. McMurray (Chairperson) (UK)*, Stamatis Adamopoulos (Greece), Stefan D. Anker (Germany), Angelo Auricchio (Switzerland), Michael Böhm (Germany), Kenneth Dickstein (Norway), Volkmar Falk (Switzerland), Gerasimos Filippatos (Greece), Cândida Fonseca (Portugal), Miguel Angel Gomez-Sanchez (Spain), Tiny Jaarsma (Sweden), Lars Køber (Denmark), Gregory Y.H. Lip (UK), Aldo Pietro Maggioni (Italy), Alexander Parkhomenko (Ukraine), Burkert M. Pieske (Austria), Bogdan A. Popescu (Romania), Per K. Rønnevik (Norway), Frans H. Rutten (The Netherlands), Juerg Schwitter (Switzerland), Petar Seferovic (Serbia), Janina Stepinska (Poland), Pedro T. Trindade (Switzerland), Adriaan A. Voors (The Netherlands), Faiez Zannad (France), Andreas Zeiher (Germany).

Doporučení pro... | Guidelines

Souhrn Doporučených postupů ESC pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání – 2012.

Připraven Českou kardiologickou společností



(Summary of the ESC Guidelines for the diagnosis
and treatment of acute and chronic heart failure 2012.
Prepared by the Czech Society of Cardiology)

ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY

Jaromír Hradec^a, Jiří Vítovec^b, Jindřich Špinar^c

^a III. interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha, Česká republika

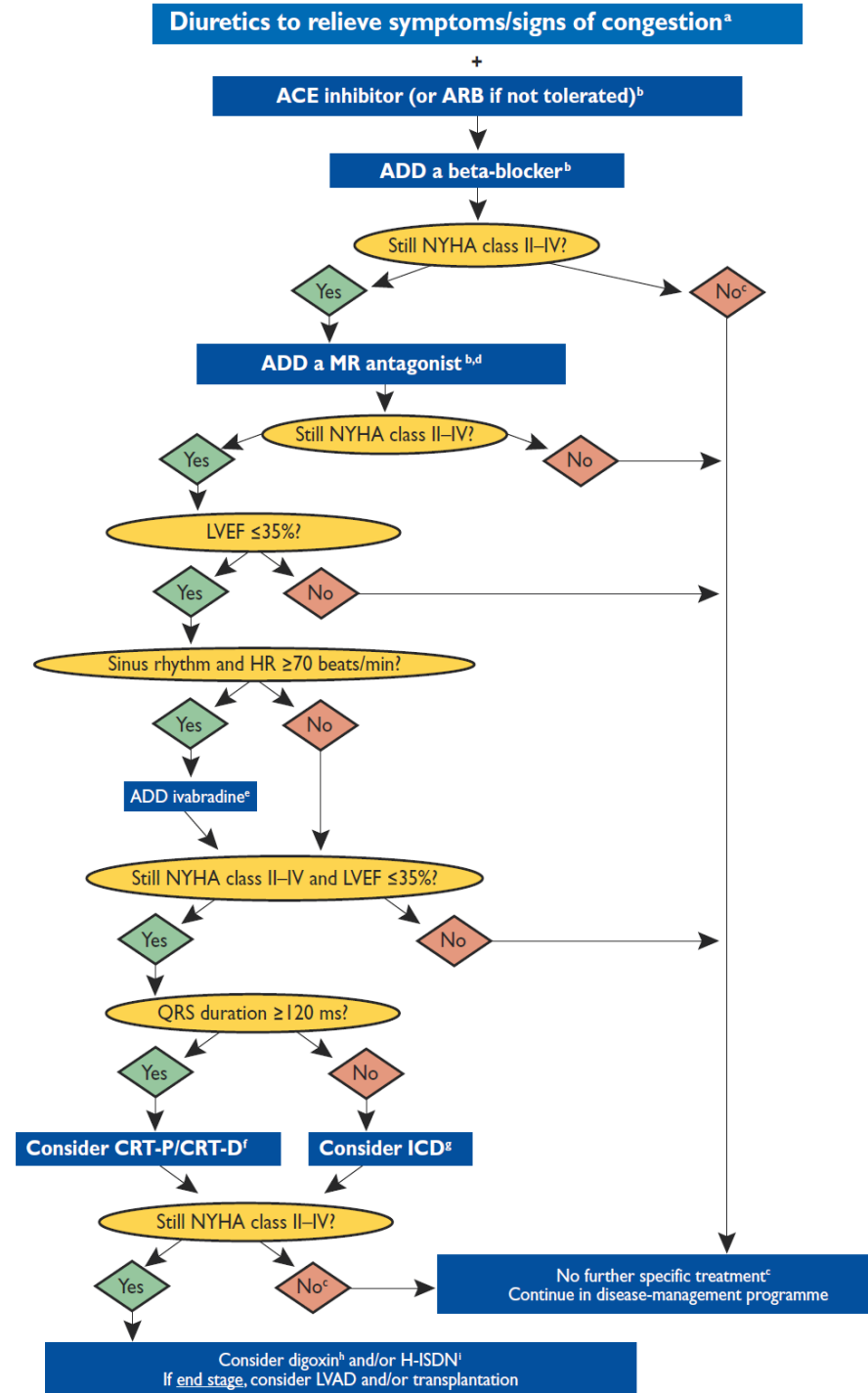
^b I. interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno, Česká republika

^c Interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno, Brno, Česká republika

**Autoři originálního textu ESC v plném znění [1]: John J. V. McMurray,
Stamatis Adamopoulos jménem pracovní skupiny ESC Task Force
for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012**

Algoritmus léčby symptomatického systolického srdečního selhání (HF-REF)

ESC guidelines 2012



Evoluce konceptů srdečního selhání

KONCEPT	OBDOBÍ	LÉČBA
KARDIORENÁLNÍ	Před r. 1970	Digoxin, diuretika
HEMODYNAMICKÝ	1970's – 1980's	Pozitivně inotropně působící léky, vazodilatancia
NEUROHUMORÁLNÍ	1980's – 2000's	Inhibitory RAAS: inhibitory ACE, ARB, MRA Inhibitory SAS: betablokátory
PŘÍSTROJE	2000 - dosud	ICD, CRT, LVAD ...

A CO DÁL ???

1414 studies found for: [heart failure](#) | [Open Studies](#) | [Exclude Unknown](#)

[Modify this search](#) | [How to Use Search Results](#)

List

By Topic

On a Map

Search Details

+ Show Display Options

Download

Subscribe to RSS

Include only open studies Exclude studies with Unknown status

Rank	Status	Study
1	Recruiting	<p>Heart Failure Management Program Versus Usual Care</p> <p>Conditions: Cardiac Failure; Congestive Heart Failure</p> <p>Interventions: Other: Heart Failure Disease Management Program; Other: Heart Failure Usual Care</p>
2	Recruiting	<p>Blended Collaborative Care for Heart Failure and Co-Morbid Depression</p> <p>Conditions: Heart Failure, Systolic; Depression; Cardiovascular Disease</p> <p>Interventions: Behavioral: Collaborative Care for Heart Failure; Behavioral: Collaborative Care for Depression</p>
3	Recruiting	<p>A Study to Assess the Effectiveness and Safety of Rivaroxaban in Reducing the Risk of Death, Myocardial Infarction or Stroke in Participants With Heart Failure and Coronary Artery Disease Following an Episode of Decompensated Heart Failure</p> <p>Conditions: Heart Failure; Coronary Artery Disease</p> <p>Interventions: Drug: Rivaroxaban; Drug: Placebo; Other: Standard of care for heart failure and coronary artery disease</p>

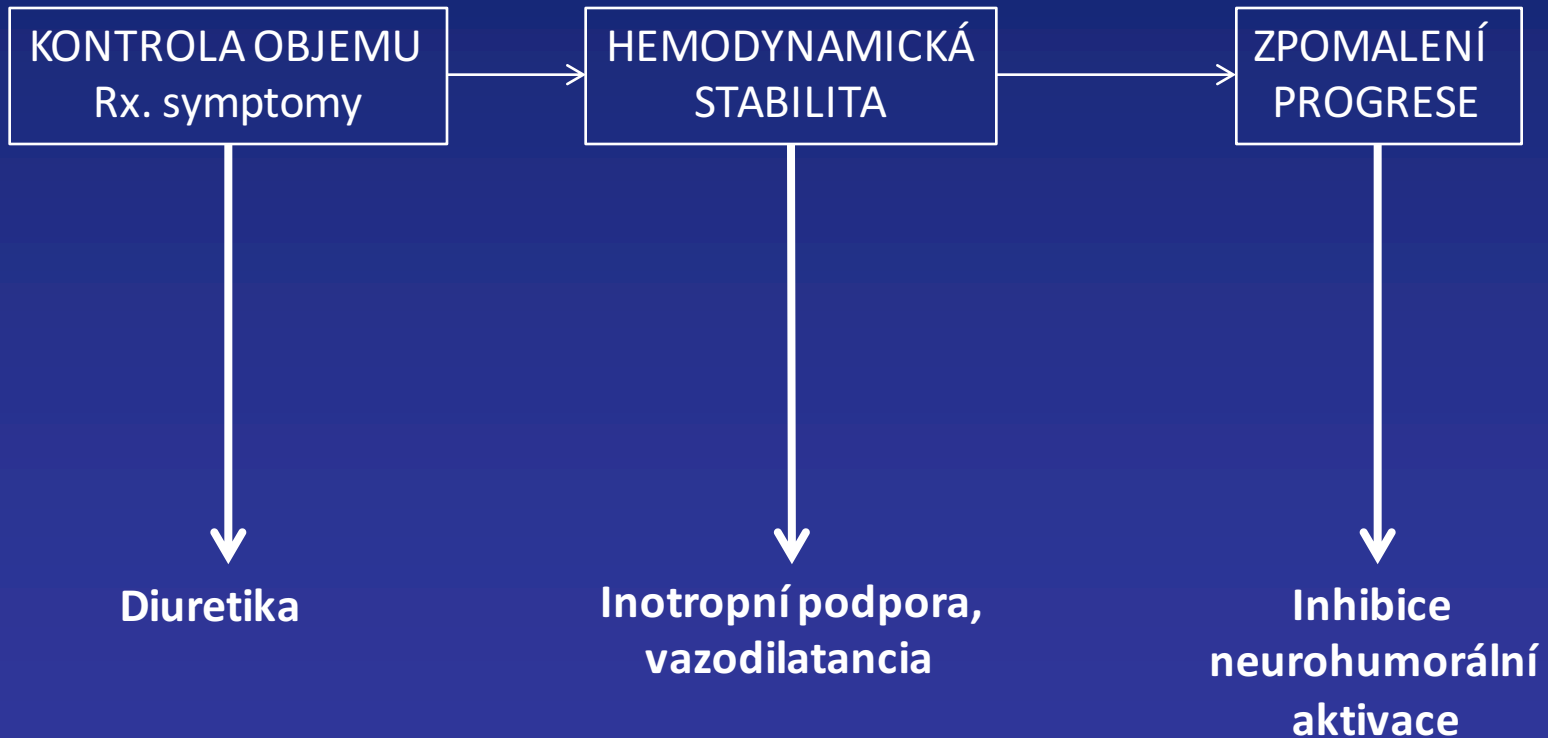
Accessed on 20.9.2015

A CO DÁL ???

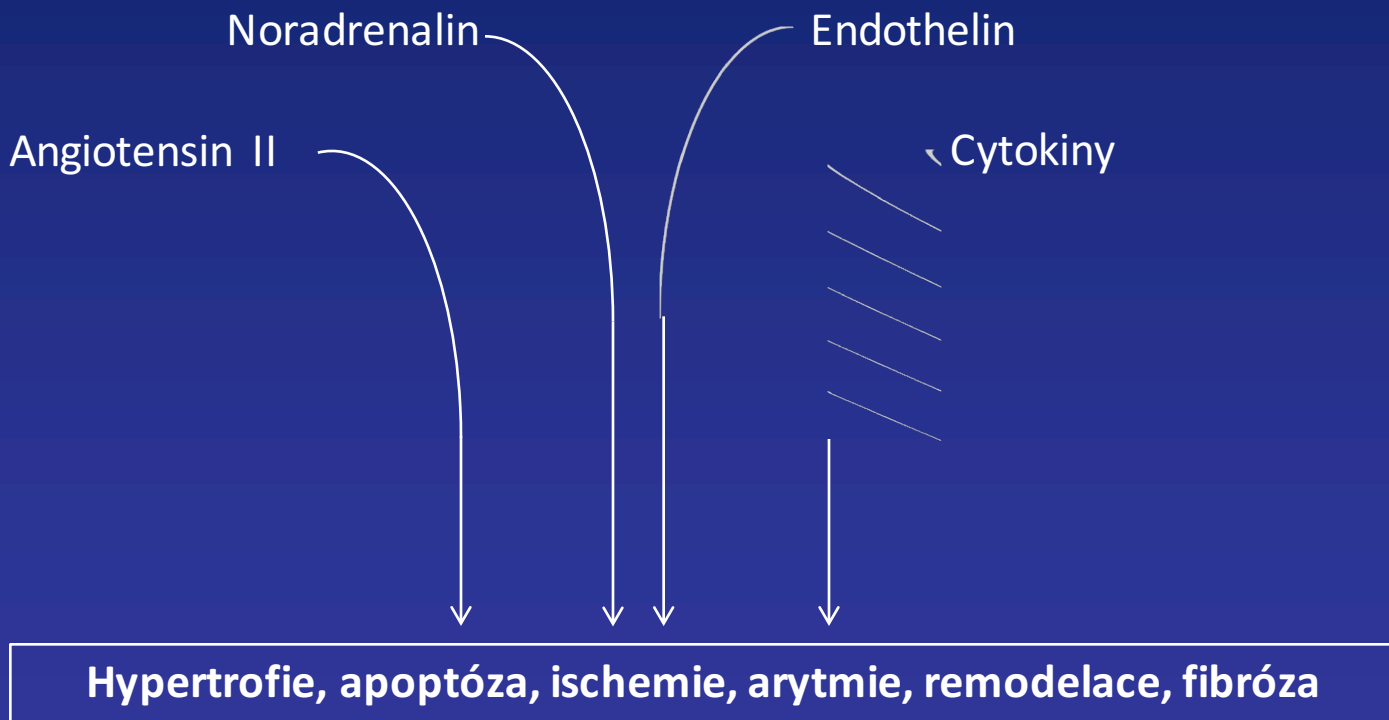
- FARMAKOTERAPIE ?
- PŘÍSTROJOVÁ LÉČBA ?
- BUNĚČNÁ LÉČBA ?
- GENOVÁ LÉČBA ?
- NEUROMODULACE ?
- OVLIVNĚNÍ REMODELACE SRDCE ?

FARMAKOTERAPIE

KLINICKÝ PŘÍSTUP



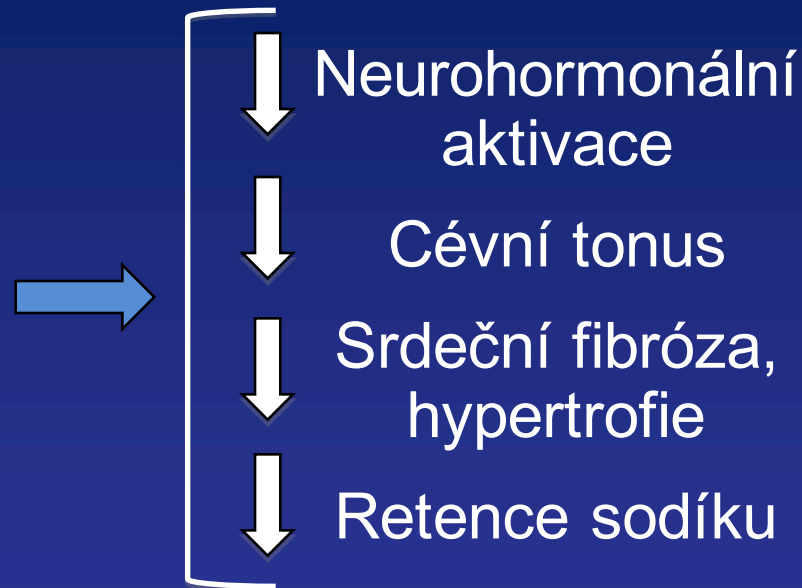
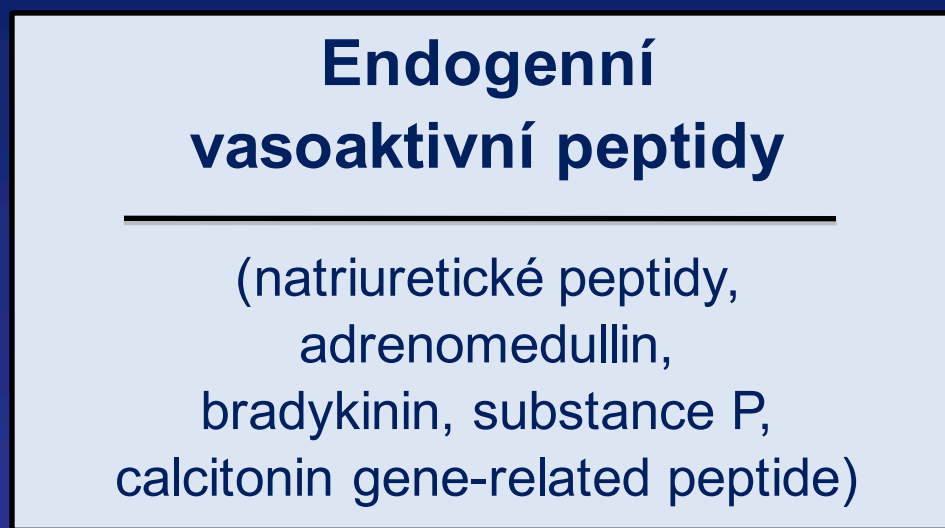
NEUROHUMORÁLNÍ FAKTORY PODPORY PROGRESE SS



NEUROHUMORÁLNÍ FAKTORY PODPORY PROGRESE SS

- Cirkulující (RAAS,SAS):
abnormality regionálního průtoku krve,
retence Na⁺ v ledvinách, vasokonstrikce
- Endotheliny (ET-1, ET-2, ET-3):
vasokonstrikce
- Natriuretické peptidy (ANP, BNP):
vasodilatace, suprimují RAAS
- Cytokiny (TNF-alfa, interleukiny):
deprese kontraktility, anorexie, kachexie

Inhibice NEP potencuje účinky endogenních vasoaktivních peptidů, které neutralizují maladaptivní mechanismy u srdečního selhání



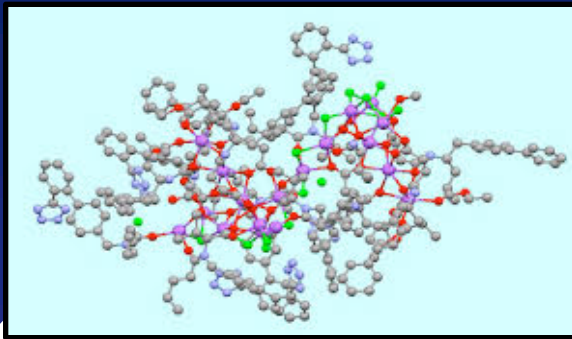
Neprilysin

Inhibice NEP

Inaktivní metabolity

LCZ696 (Entresto®)

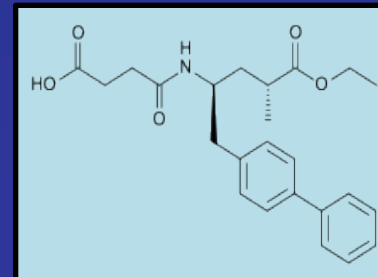
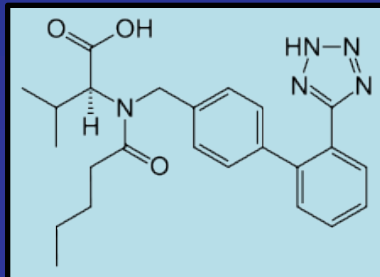
duální inhibice receptorů pro angiotenzin II a NEP



Blokátor receptorů
pro angiotenzin II

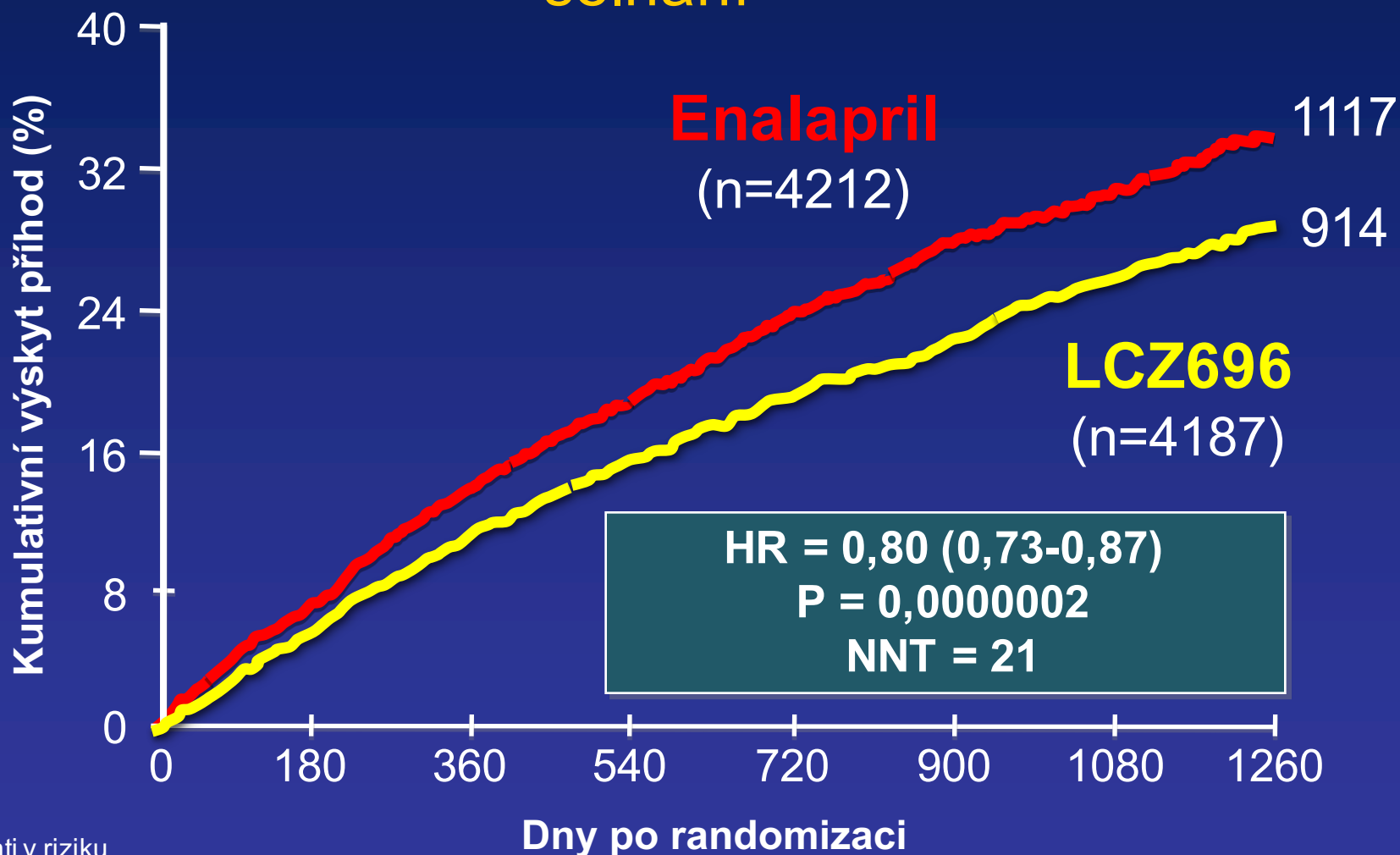


Inhibitor
neprilysinu



PARADIGM-HF

Kardiovaskulární úmrtí nebo hospitalizace pro srdeční selhání

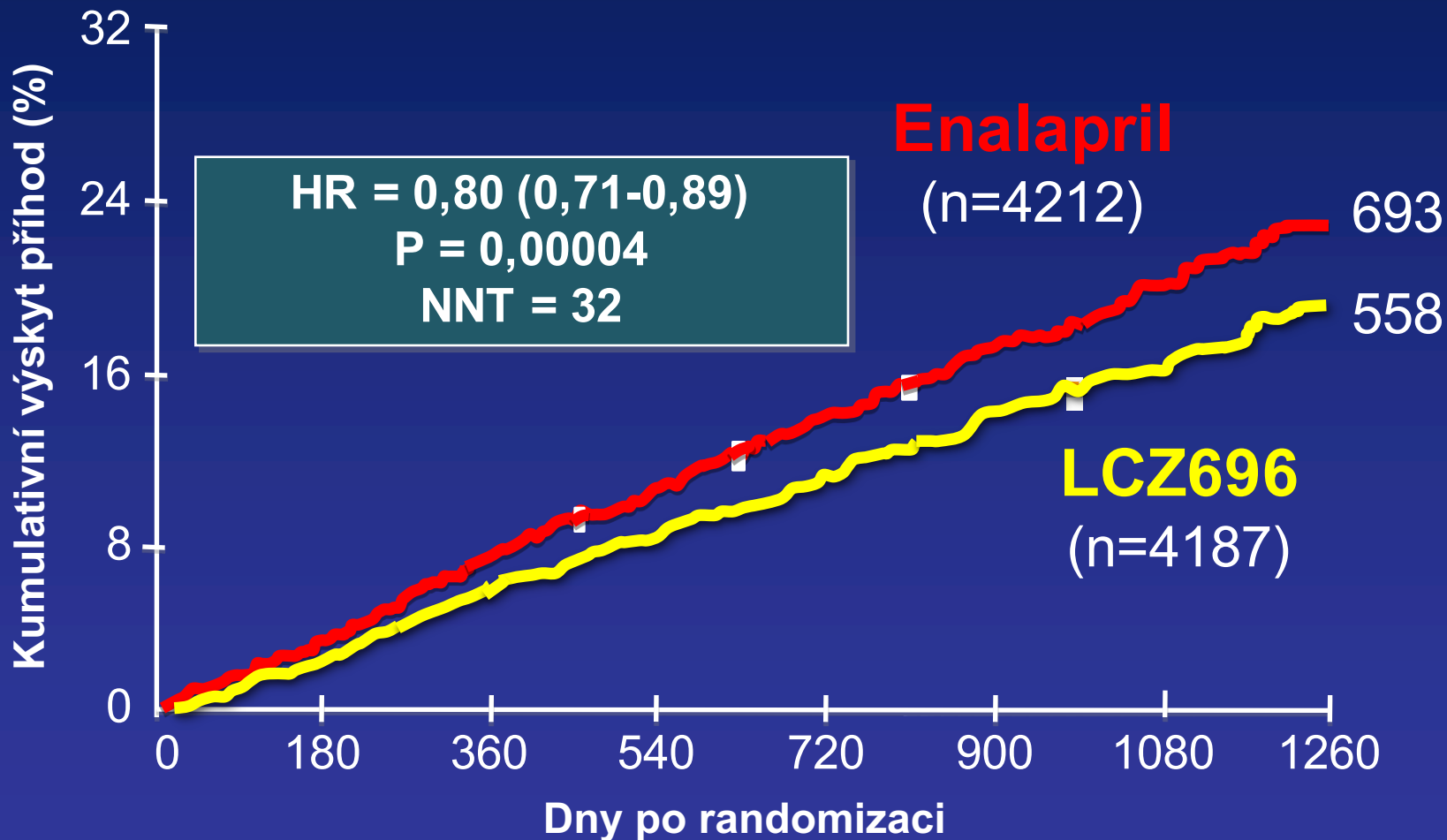


Pacienti v riziku

LCZ696	4187	3922	3663	3018	2257	1544	896	249
Enalapril	4212	3883	3579	2922	2123	1488	853	236

PARADIGM-HF

Kardiovaskulární úmrtí

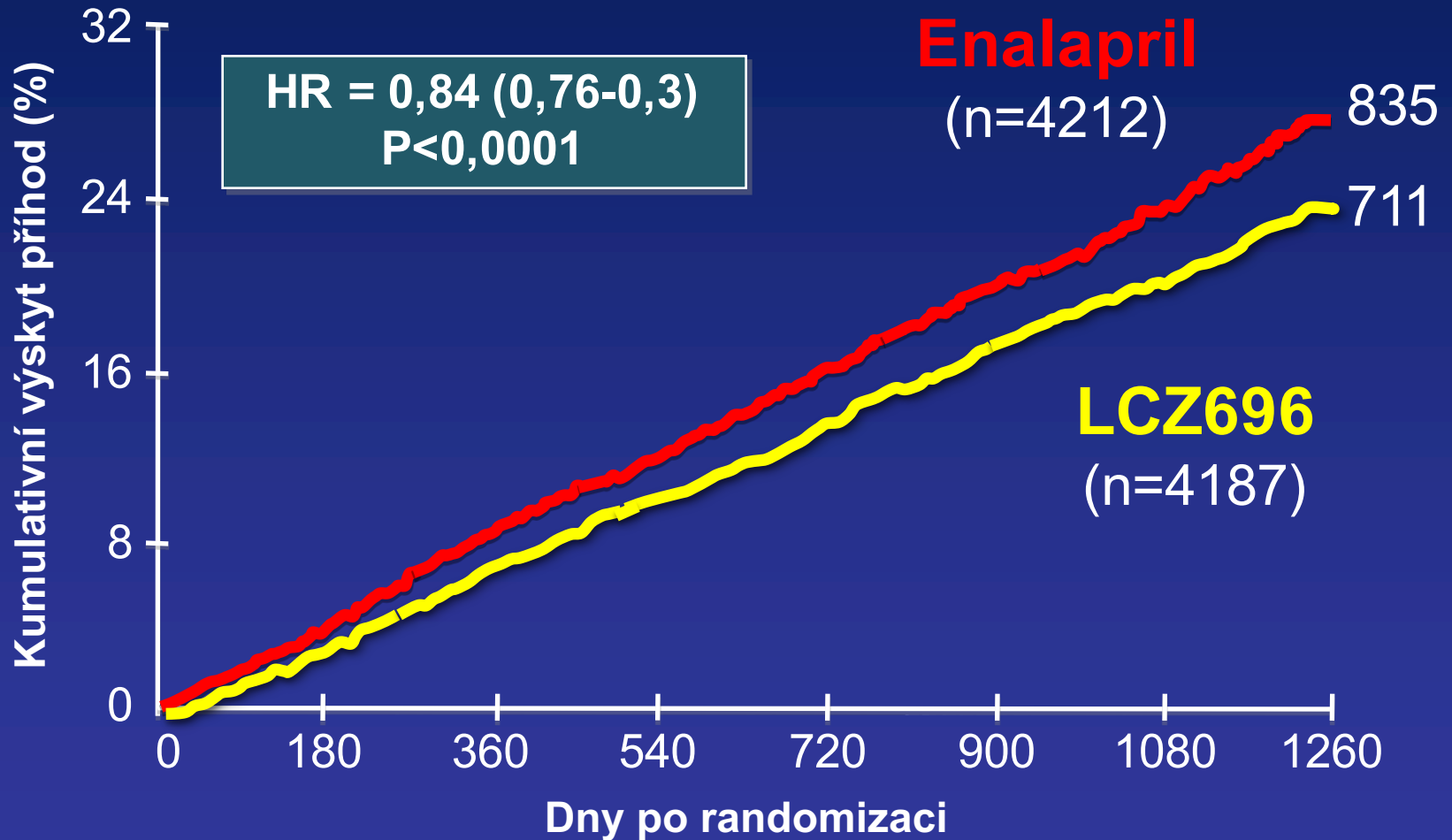


Pacienti v riziku

LCZ696	4187	4056	3891	3282	2478	1716	1005	280
Enalapril	4212	4051	3860	3231	2410	1726	994	279

PARADIGM-HF

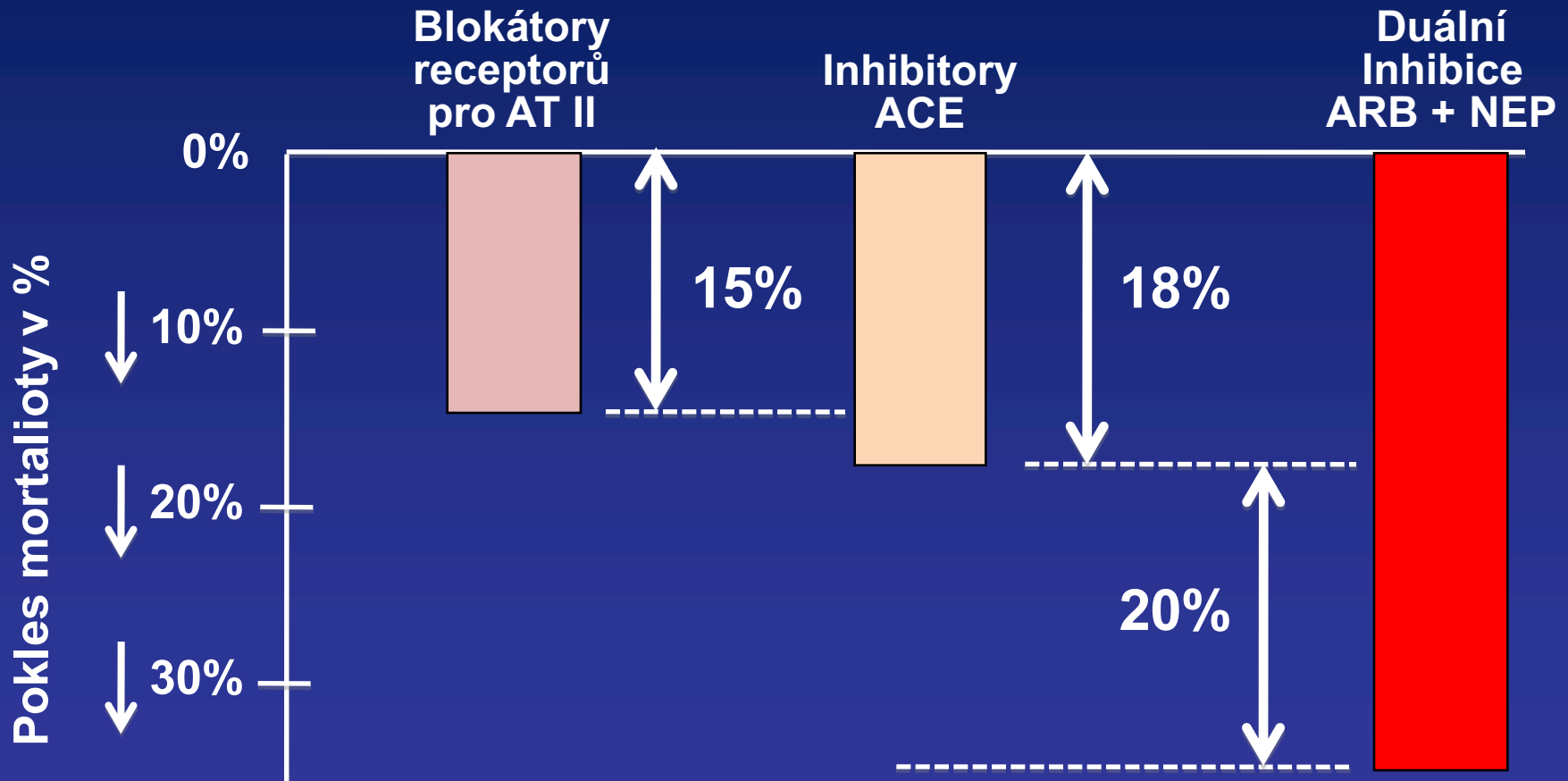
Celková mortalita



Pacienti v riziku

LCZ696	4187	4056	3891	3282	2478	1716	1005	280
Enalapril	4212	4051	3860	3231	2410	1726	994	279

Duální inhibice angiotenzinu a naprilyzinu LCZ696 zdvojnásobuje účinek současných inhibitorů RAS na mortalitu



Účinek ARB vs placebo je odvozen ze studie CHARM-Alternative
Účinek inhibitorů ACE vs placebo je odvozen ze studie SOLVD-Treatment
Účinek LCZ696 vs inhibitor ACE je odvozen ze studie PARADIGM-HF

BIOLOGICKÁ LÉČBA (anticytokiny)

Co máme k dispozici?

Inhibitory TNF- α :

1. **Adalimumab:** lidská rekombinantní protilátka IgG1 proti TNF- α
2. **Etarnecept:** rekombinantní lidský receptorový „fusion“ protein, který inhibuje vazbu TNF- α na jeho buněčný povrchový receptor
3. **Infliximab:** chimérická monoklonální protilátka anti TNF- α .

BIOLOGICKÁ LÉČBA (anticytokiny)

Schválené indikace

1. Revmatologické:

- juvenilní artritida
- psoriatická artritida
- psoriáza
- ankylozující spondylitida

2. Gastroenterologické:

- Crohnova choroba
- Idiopatické střevní záněty

BIOLOGICKÁ LÉČBA (anticytokiny)

A co u srdečního selhání?

1. Preklinické studie sice byly nadějně
2. Studie fáze I s etarneceptem: zlepšení EF a funkčního stavu, ALE:
3. **Studie ATTACH**: n = 150; infliximab vs placebo; statisticky významný nárůst mortality a hospitalizací včetně těch pro srdeční selhání
4. **Studie RECOVER a RENAISSANCE**: 3. fáze; etarnecept vs placebo; obě ukončeny předčasně pro chybění účinku.
5. **NAVÍC!** V nekardiologických studiích bylo mezi NÚ také srdeční selhání. Proto je např. infliximab u těžkého srdečního selhání kontraindikován.

BIOLOGICKÁ LÉČBA (anticytokiny)

Je u srdečního selhání velkým zklamáním

PŘÍSTROJOVÁ LÉČBA

CRT u HF-REF

- Současná guidelines doporučují CRT u nemocných se symptomatickým srdečním selháním při standardní farmakoterapii, $EF \leq 0,35$ a šířkou QRS ≥ 120 ms
- Většina nemocných, kteří byli zařazeni do klíčových klinických studií s CRT, měli šířku QRS větší (≥ 150 ms).
- Hromadí se stále více dat, která zpochybňují prospěch z CRT u nemocných s kratším intervalem QRS, tj. $< 130-140$ ms.

STUDIE ECHO-CRT

- EchoCRT je randomizovaná klinická studie, která hodnotila účinek CRT u nemocných s chronickým srdečním selháním, NYHA III-IV, EF $\leq 0,35$, šířkou intervalu QRS < 130 ms a echokardiografickými známkami dyssynchronie LK.
- Primární sledovaný kompozitní ukazatel: celková mortalita + první hospitalizace pro srdeční selhání
- Studie byla ukončena v 03/2013 předčasně pro neúčinnost a relativní vzestup celkové mortality o 81 % u nemocných s CRT „on“ vs. CRT „off“.
- V době ukončení bylo ve studii zařazeno 809 nemocných s prům. dobou sledování 19,4 měsíce

ORIGINAL ARTICLE

Cardiac-Resynchronization Therapy in Heart Failure with a Narrow QRS Complex

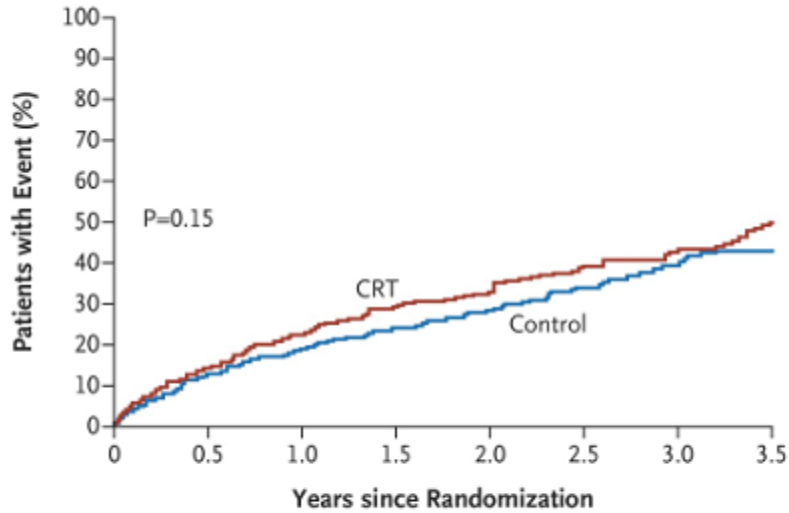
Frank Ruschitzka, M.D., William T. Abraham, M.D., Jagmeet P. Singh, M.D., Ph.D., Jeroen J. Bax, M.D., Ph.D., Jeffrey S. Borer, M.D., Josep Brugada, M.D., Ph.D., Kenneth Dickstein, M.D., Ph.D., Ian Ford, M.D., Ph.D., John Gorcsan, III, M.D., Daniel Gras, M.D., Henry Krum, M.B., B.S., Ph.D., Peter Sogaard, M.D., D.M.Sc., and Johannes Holzmeister, M.D. for the EchoCRT Study Group

N Engl J Med 2013; 369:1395-1405 | [October 10, 2013](#) | DOI: 10.1056/NEJMoa1306687

ECHO-CRT

VÝSLEDKY

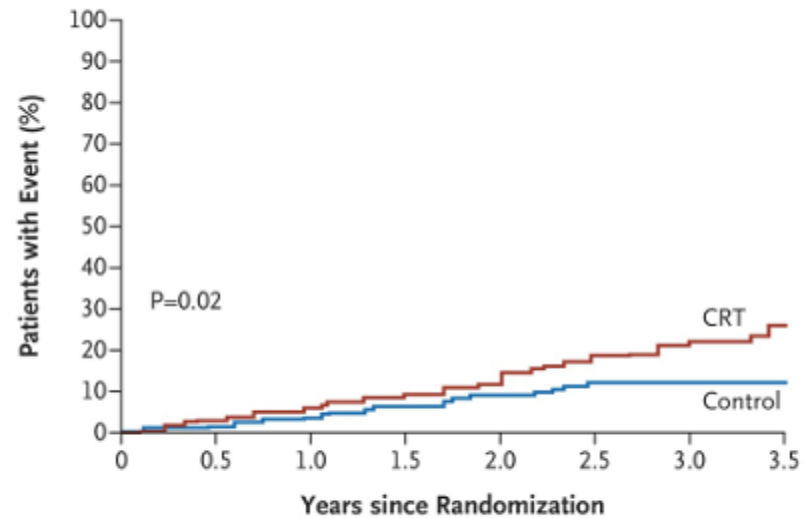
A Primary Composite Outcome



No. at Risk

CRT	404	297	223	155	103	65	42	19
Control	405	302	236	166	119	71	44	15

B Death from Any Cause



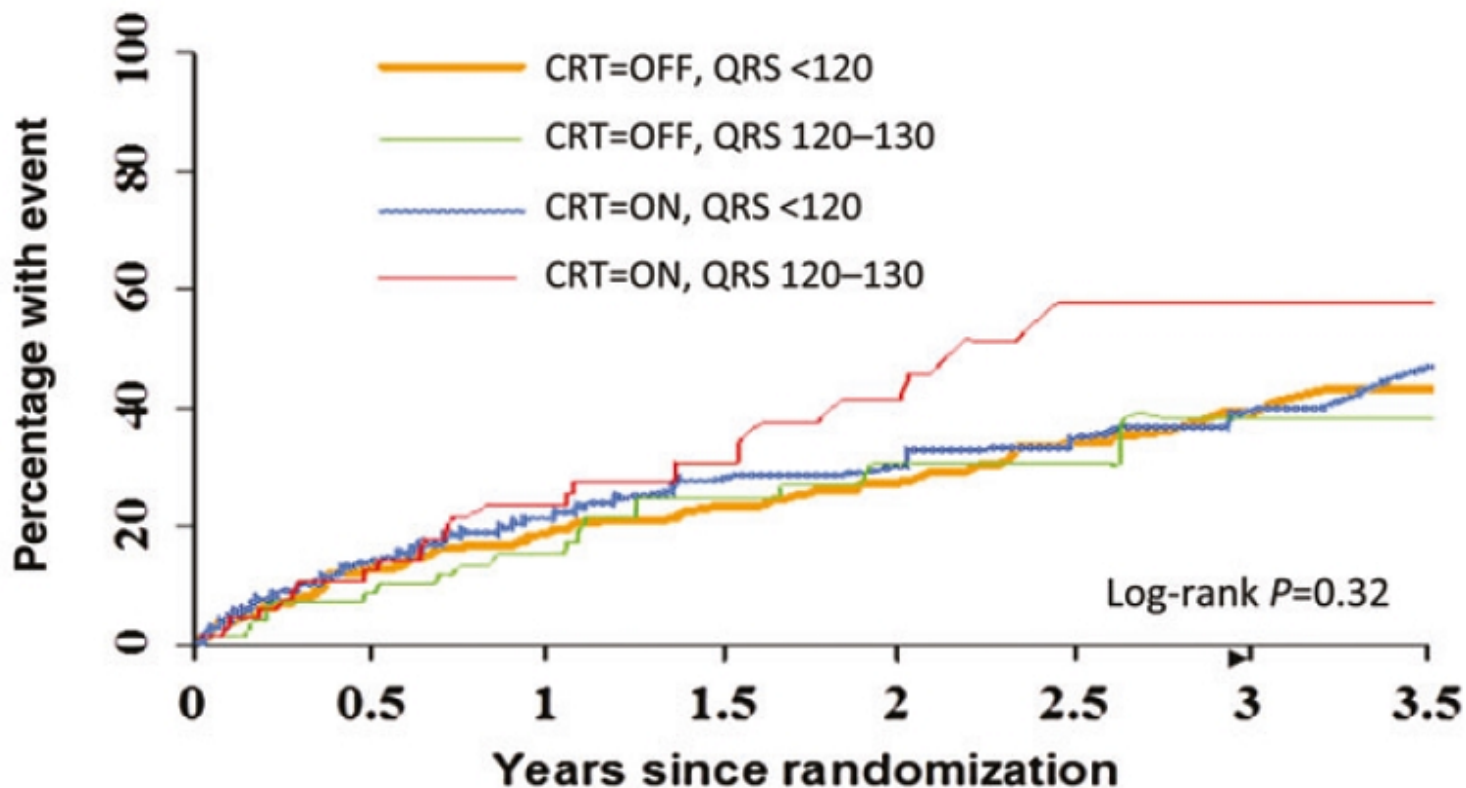
No. at Risk

CRT	404	334	267	199	132	84	56	25
Control	405	335	269	195	141	87	62	27

U nemocných se systolickým srdečním selháním a šířkou QRS menší než 130 ms, CRT nesnižuje mortalitu nebo hospitalizace pro srdeční selhání a může dokonce zvýšit mortalitu

ECHO-CRT

Dodatečná analýza pts s QRS <120 ms vs. 120/130 ms



Numbers at risk:

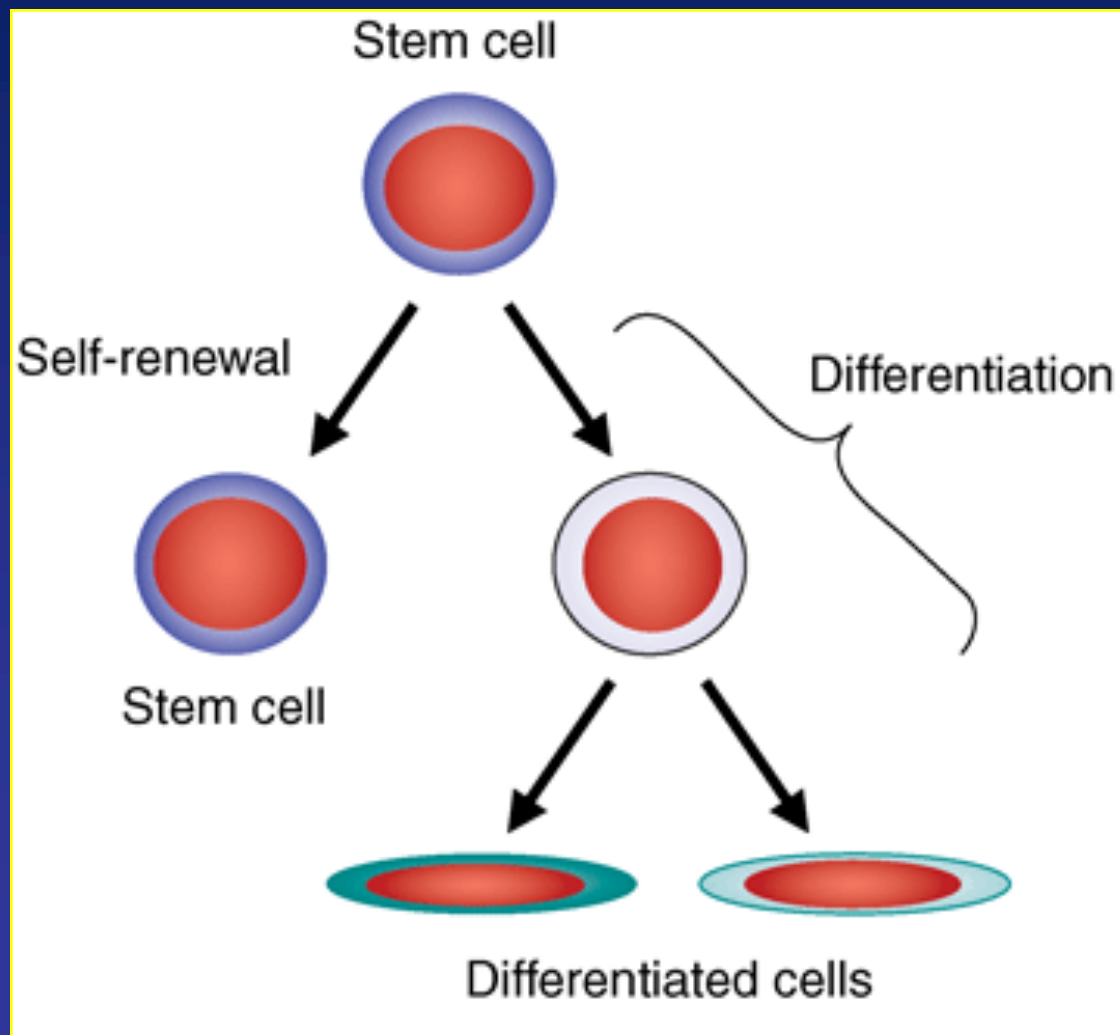
CRT=ON, QRS < 120:	333	242	187	133	89	59	39	19
CRT=ON, QRS ≥ 120:	65	53	36	22	14	6	3	0
CRT=OFF, QRS < 120:	328	241	193	140	101	62	40	13
CRT=OFF, QRS ≥ 120:	74	58	42	26	18	9	4	2

BUNĚČNÁ LÉČBA





Vlastnosti kmenových buněk





Buněčná léčba

Klinické studie se zaměřily na 3 klinické situace

- Akutní IM (ve snaze zabránit vzniku systolické dysfunkce LK)
- Chronické srdeční selhání v důsledku prodělaného IM
- Dilatační kardiomyopatie (neischemická)



Různé typy buněk studovaných v léčbě poškození myokardu

Allogeneic

Embryonic stem cells

Foetal cardiomyocytes

Human umbilical cord-derived cells

Autologous (adult stem cells)

Resident cardiac stem cells

Adipose-derived stem cells

Skeletal myoblasts

Bone marrow-derived

Mononuclear/CD34+ fraction

Mesenchymal stem cells (MSC)

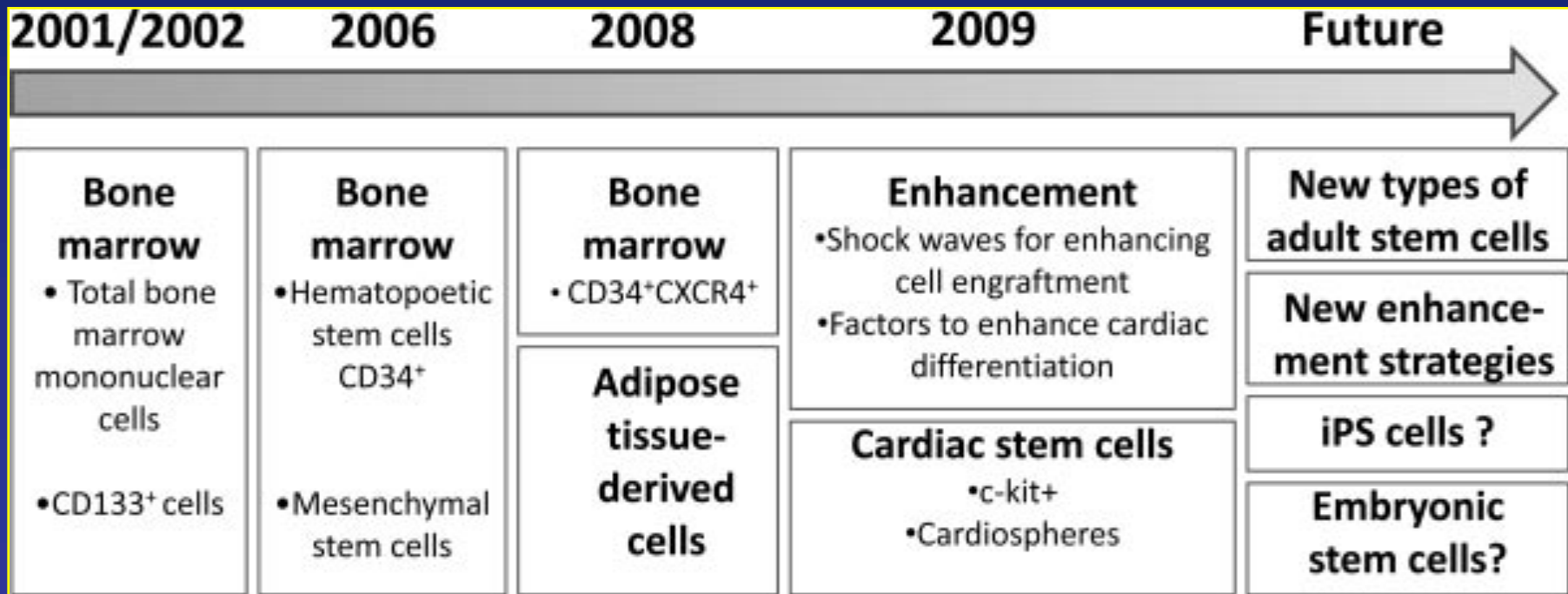
Endothelial progenitor cells (EPC)

Multipotent adult progenitor cell (MAPC)

Induced Pluripotent Stem cells (iPS)



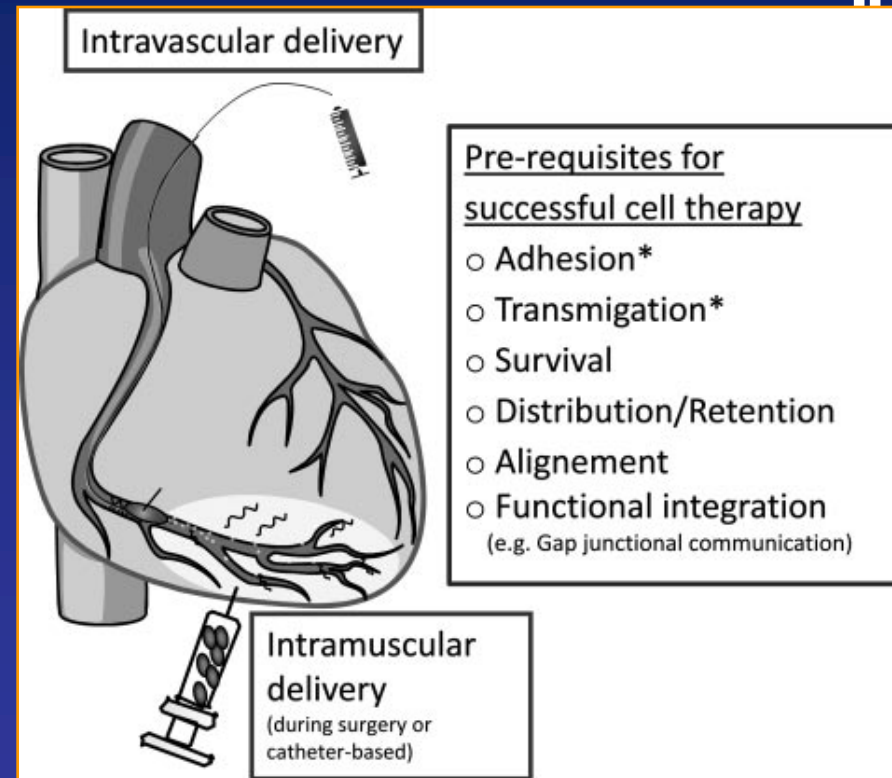
Vývoj buněčné léčby





Způsoby aplikace kmenových buněk

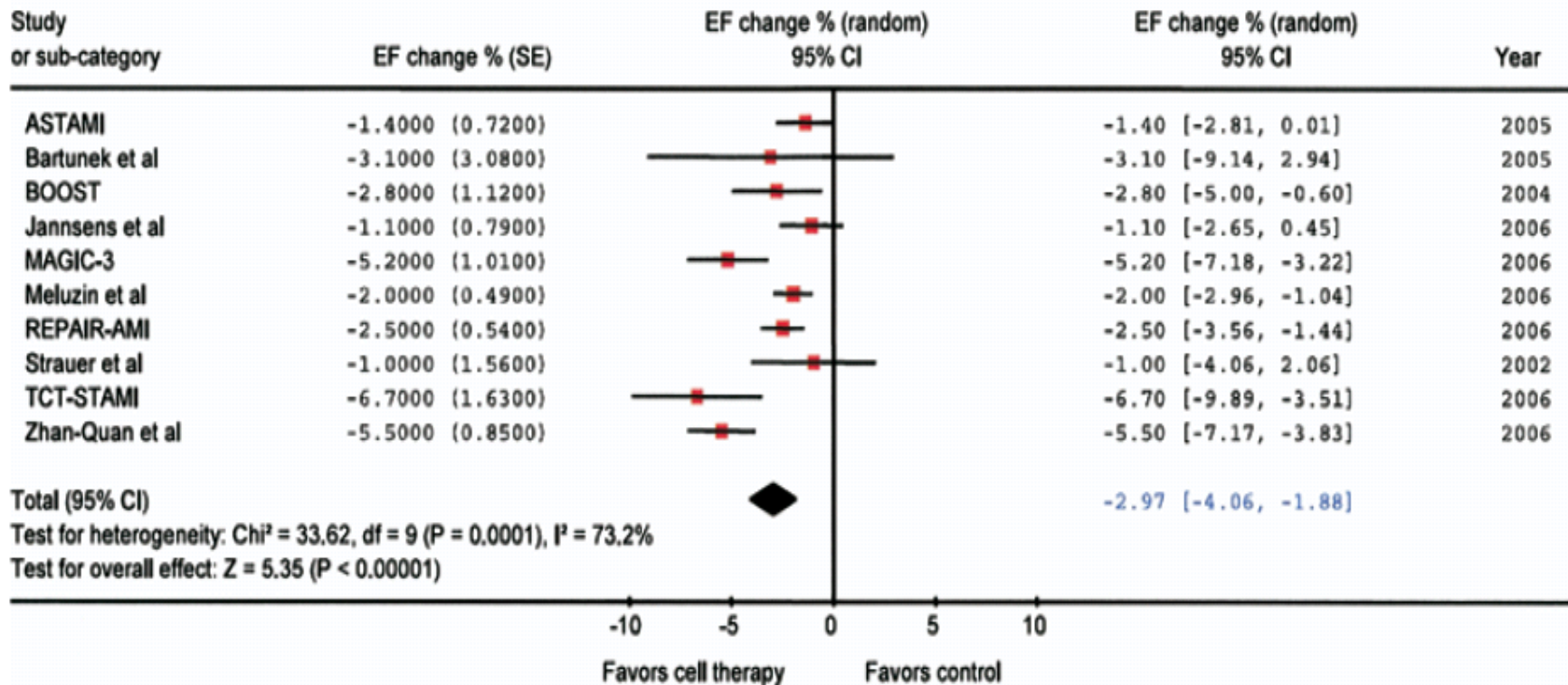
- **Intrakoronární infuze buněk:**
 - nejpopulárnější způsob aplikace po IM
- **Intramyokardiální injekce:**
 - používá se u nemocných s chronickým srdečním selháním ischemické etiologie
 - transendokardiální injekce (katetrizačně)
 - transepikardiální injekce (při peraci)



Transplantace kmenových buněk

Po AMI, změna EF

Comparison: Cell therapy vs control in acute myocardial infarction
 Outcome: Change in ejection fraction from baseline to follow-up





Klinické studie buněčné léčby u chronického srdečního selhání ischemické etiologie

Study name (ref)	Date published	<i>n</i>	Cell type	Delivery method	Primary outcome
Dib <i>et al.</i> ²⁶	2005	30	SM	Transepicaldial	Improvement in viability and LVEF
<u>MAGIC²⁷</u>	2008	97	SM	<u>Transepicaldial</u>	No change in global LVEF with higher incidence of adverse arrhythmia events in the cell-treated group
SEISMIC	ACC 2008	40	SM	Transendocardial	No change in global LVEF but there was a trend towards improvement in patient symptoms
CAuSMIC ⁴⁸	2009	23	SM	Transendocardial	Improvement in heart failure symptoms, reduction in LV dimensions and evidence of improved viability in the cell-treated group at 1 year
Stamm <i>et al.</i> ⁵¹	2007	40	BMSC	Transepicaldial	Improvement in global LVEF with cell injection compared with CABG alone ($47.1 \pm 8\%$ vs. $41.3 \pm 9\%$ at 6 months, $P = 0.03$)
Ang <i>et al.</i> ⁵⁰	2008	63	BMSC	Transepicaldial	No beneficial effect in terms of regional or global LV function and no reduction in scar size
<u>TOPCARE-CHD⁵²</u>	2006	75	BMSC	<u>Intracoronary</u>	Improvement in global LVEF by 2.9% in the BMSC-treated group at 3-month follow-up
<u>STAR-Heart⁵³</u>	2010	391	BMSC	<u>Intracoronary</u>	Improvement in the LVEF and increased survival in the cell-treated group over 5-year follow-up

Transplantace kmenových buněk

- **Není jasná dávka (počet buněk)**
- **Není jasné, jaké buňky transplantovat**
- **Není jasný způsob podání**
- **Není jasné přijetí cílovým orgánem (tzv. homing)**
- **Funkce zárodečných/kmenových buněk je u srdečního selhání horší**
- **Není jasná dlouhodobá bezpečnost**
- **Zatím není v dohledu žádné řešení pro klinické aplikace**



Probíhající klinické studie s transplantací kmenových buněk u srdečního selhání

ClinicalTrials.gov

A service of the U.S. National Institutes of Health

Example: "Heart attack" AND "Los Angeles"

Search for studies:

Search

[Advanced Search](#) | [Help](#) | [Studies by Topic](#) | [Glossary](#)

[Find Studies](#)

[About Clinical Studies](#)

[Submit Studies](#)

[Resources](#)

[About This Site](#)

[Home](#) > [Find Studies](#) > [Search Results](#)

[Text Size](#)

4 studies found for: "Heart failure" AND "cell transplantation" | [Open Studies](#) | [Exclude Unknown](#)

[Modify this search](#) | [How to Use Search Results](#)

List

By Topic

On a Map

Search Details

+ Show Display Options

[Download](#)

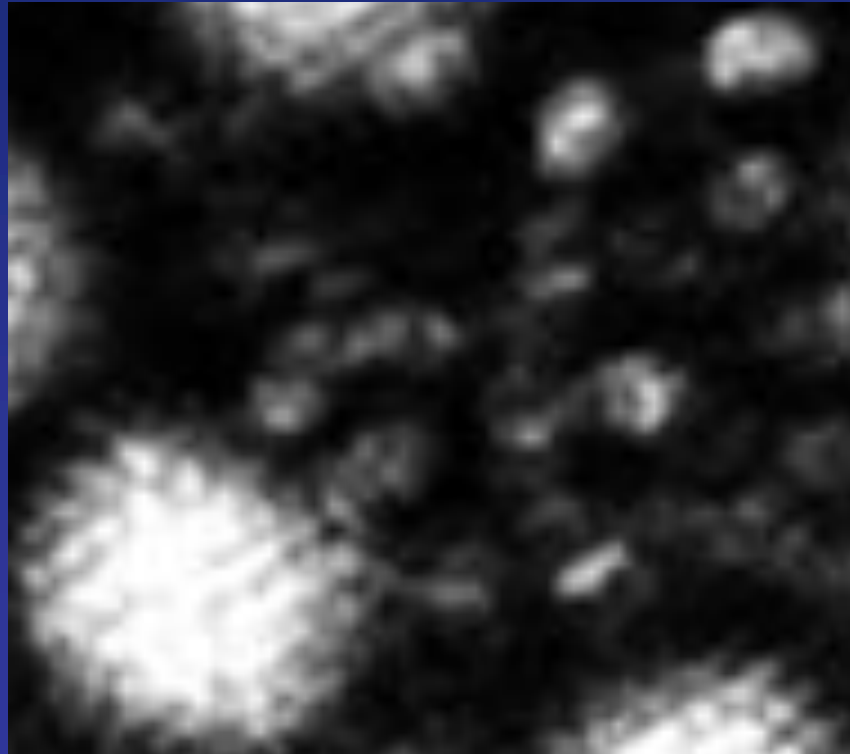
[Subscribe to RSS](#)

Include only open studies Exclude studies with Unknown status

Rank	Status	Study
1	Recruiting	Transplantation of Autologous Cardiac Stem Cells in Ischemic Heart Failure Condition: Heart Failure Interventions: Biological: Intracoronary injection; Biological: Intracoronary injection of Placebo
2	Recruiting	Human Umbilical-Cord-Derived Mesenchymal Stem Cell Therapy in Ischemic Cardiomyopathy Conditions: Chronic Ischemic Heart Disease; Heart Failure; Angina Interventions: Biological: UCMSC group; Other: Control group(Normal saline)
3	Recruiting	Long-term Evaluation of Patients Receiving Bone Marrow-derived Cell Administration for Heart Disease Conditions: Acute Myocardial Infarction; Ischemic Cardiomyopathy; Dilated Cardiomyopathy; Heart Failure Intervention: Biological: autologous bone marrow-derived cells
4	Recruiting	MT2013-31: Allo HCT for Metabolic Disorders and Severe Osteopetrosis Conditions: Mucopolysaccharidosis I; Mucopolysaccharidosis II; Mucopolysaccharidosis VI; Mucopolysaccharidosis VII; Hurler Syndrome; Hunter Syndrome; Maroteaux Lamy Syndrome; Sly Syndrome; Glycoprotein Metabolic Disorders; Alpha Mannosidosis; Fucosidosis; Aspartylglucosaminuria; Adrenoleukodystrophy; Peroxisomal Disorders; Osteopetrosis; Sphingolipidosis; Gangliosidosis; Globoid Cell Leukodystrophy; Metachromatic Leukodystrophy; Niemann Pick B; Niemann Pick C Subtype 2; I-cell Disease

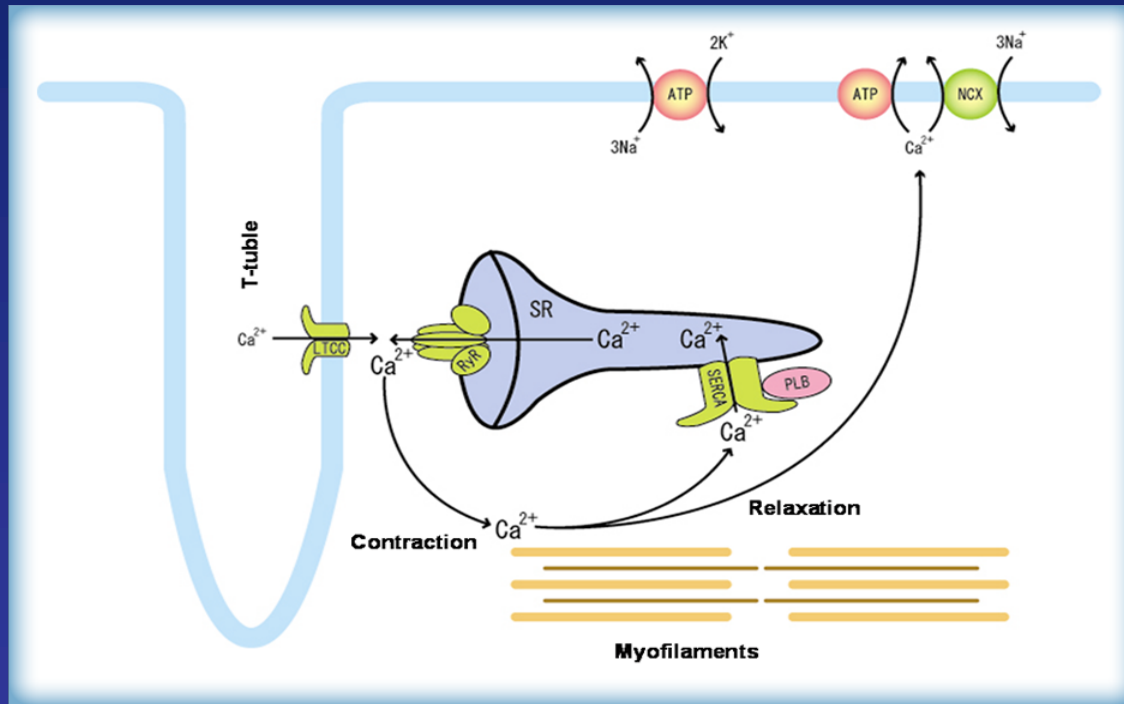
Accessed on 27.9.2015

GENOVÁ LÉČBA



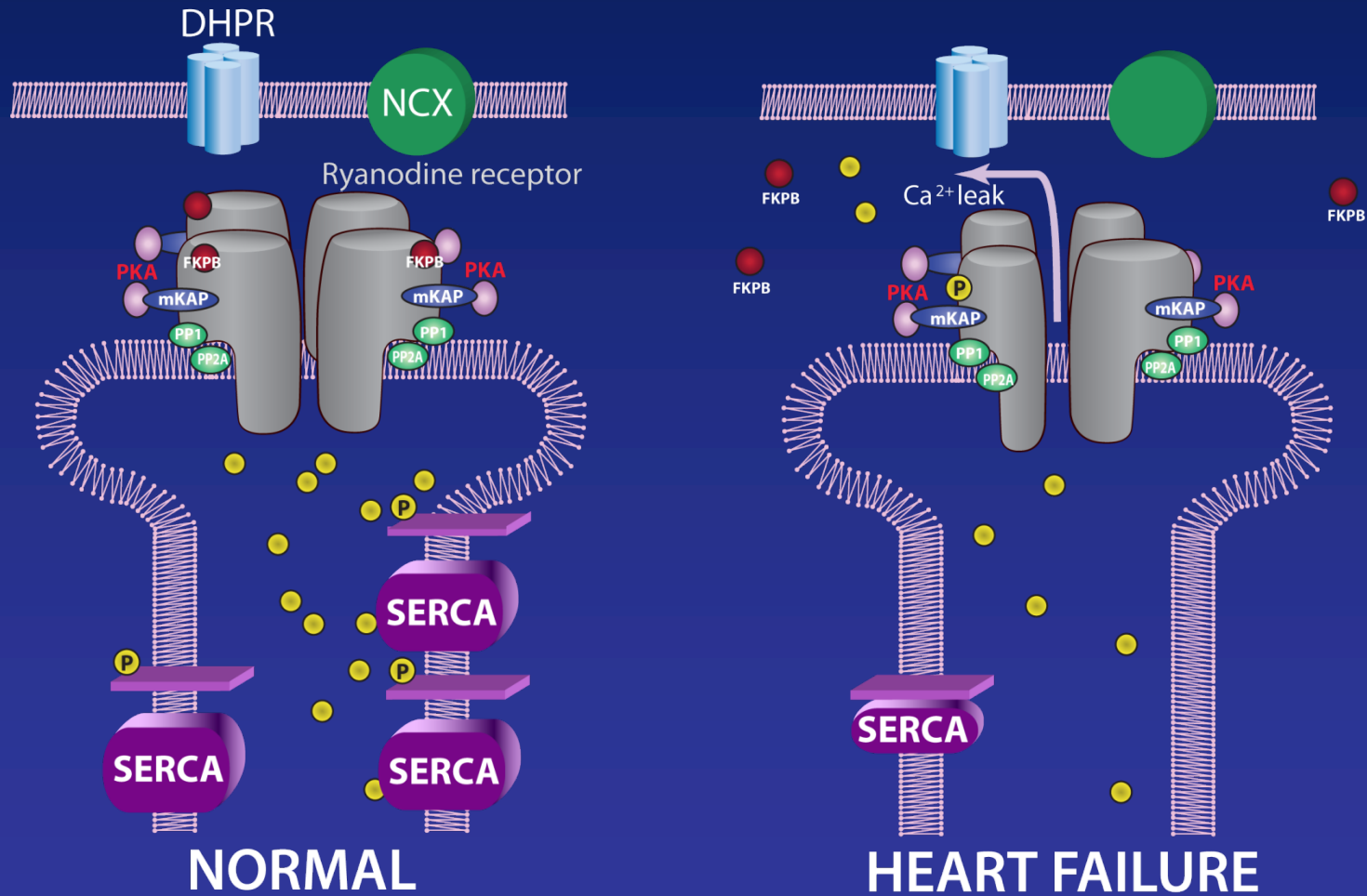
Molekulární mechanismy u srdečního selhání

SERCA 2A

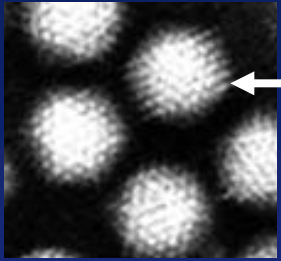


- U zvířat s deficientní nebo defektní SERCA 2A se rozvine letální srdeční selhání
- Lidé se srdečním selháním mají defektní SERCA 2A nebo její nedostatečné množství
- Léčba srdečního selhání zvyšuje obsah SERCA 2A v kardiomyocytech

Při srdečním selhání je SERCA-2a downregulován

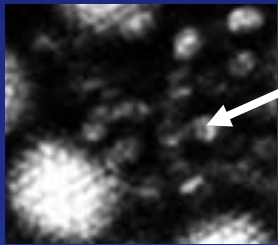


Restaurace obsahu SERCA-2A



Adenovirus

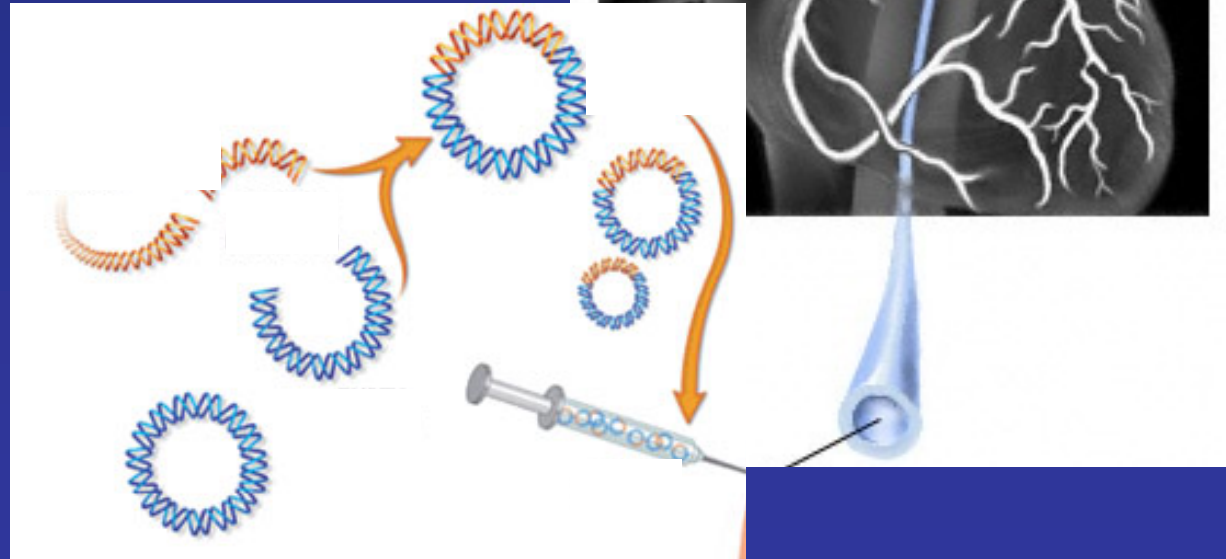
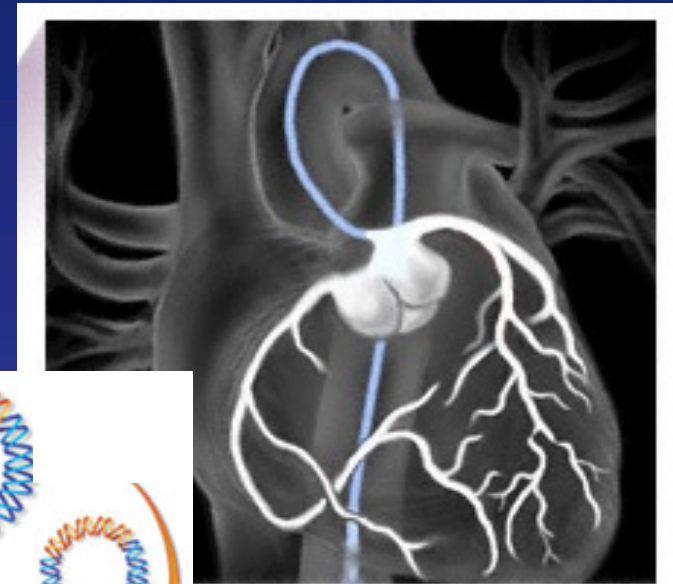
- má afinitu k myokardu,
- může se replikovat



Adeno-asociovaný virus (AAV)

- částice virového pouzdra,
- má afinitu k myokardu,
- **NEMŮŽE SE** replikovat

- Gen pro lidský SERCA-2a se spojí s genomem AAV
- Vektor AAV se namnoží a aplikuje do myokardu



Studie CUPID-1

(první pilotní studie u lidí)

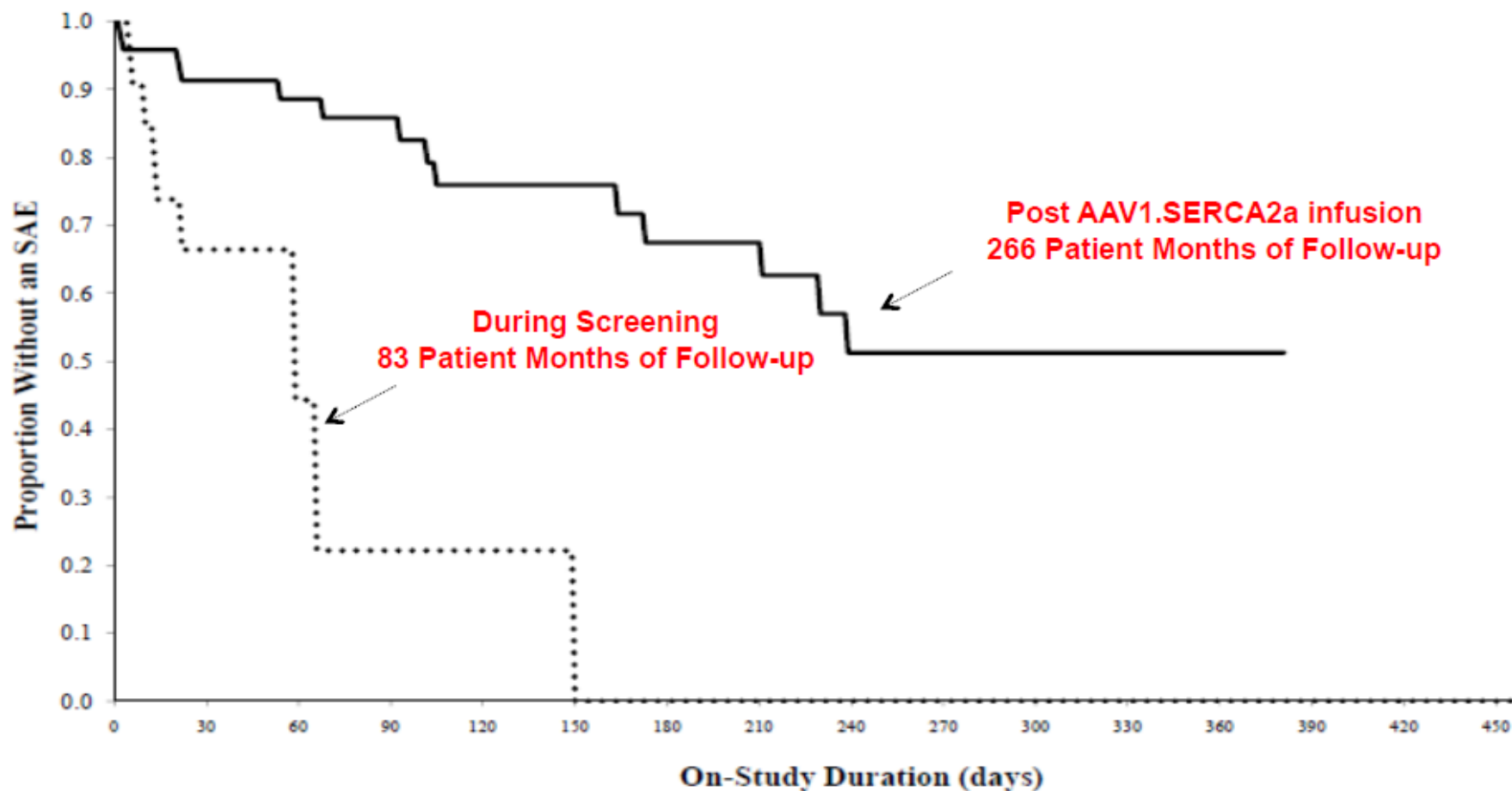
- Věk 18-75 let
- Třída NYHA III/IV
- Ischemická i neischemická kardiomyopatie
- $VO_2\text{max} \leq 16$ ml/kg/min
- Ejekční frakce LK $\leq 0,30$
- Implantovaný ICD
- CRT >6 měsíců, pokud byla indikace
- Stable, optimized HF regimen for 30 days, except for diuretics
- Fáze 1: n = 12 pts.
- Fáze 2: n = 37 pts.

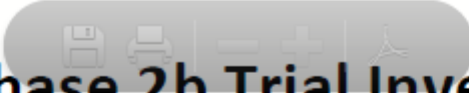


Studie CUPID-1

(první pilotní studie u lidí)

Čas do objevení se první příhody: hospitalizace pro srdeční selhání nebo terminální příhoda – úmrtí, transplantace, dlouhodobě LVAD)





CUPID 2: A Phase 2b Trial Investigating the Efficacy and Safety of the Intracoronary Administration of AAV1/SERCA2a in Patients with Advanced Heart Failure

917 – Hot Line V – Heart Failure

Tuesday, 1 September 2015, 11:00-12:30, London, Main Auditorium
Presentation No. 7165

Barry Greenberg, MD

Distinguished Professor of Medicine

Director, Advanced Heart Failure Treatment Program

University of California, San Diego

On Behalf of the CUPID 2 Trial Investigators & Executive Steering Committee

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01643330



CUPID-2

Výsledky

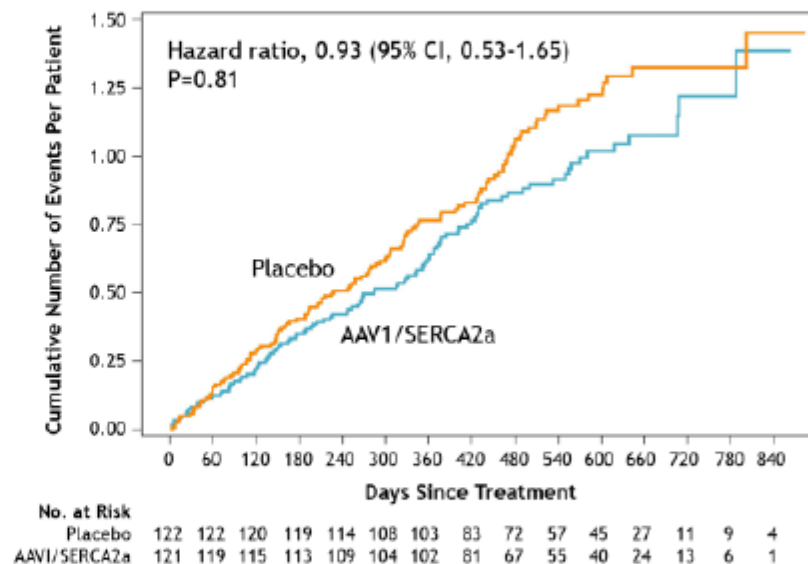
Primární ukazatel účinnosti:

čas do hospitalizace pro srdeční selhání nebo do terminální příhody

Of the 232 recurrent events that qualified as primary endpoints, 128 were in the placebo group and 104 were in the AAV1/SERCA2a group

Treatment with AAV1/SERCA2a failed to improve the rate of recurrent events (HR, 0.93; 95% confidence interval [CI] 0.53 to 1.65; $p=0.81$)

Recurrent Events



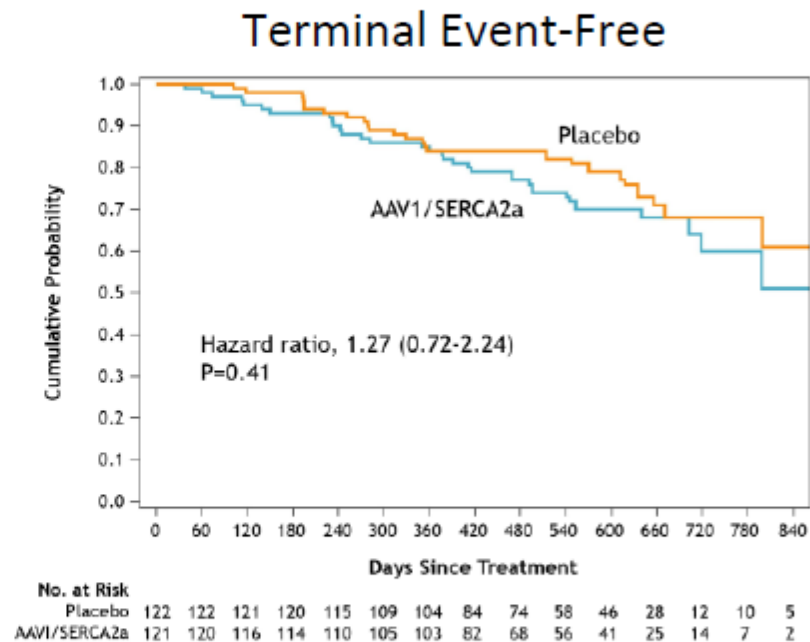
CUPID-2

Výsledky

Sekundární ukazatel účinnosti: čas do terminální příhody

Of the 65 terminal events that qualified as secondary endpoints, 29 were in the placebo group and 36 were in the AAV1/SERCA2a group

Treatment with AAV1/SERCA2a failed to improve time to first terminal event (HR, 1.27; 95% CI 0.72 to 2.24; $p=0.40$)



CUPID-2

Závěry

- Léčba nemocných se středně těžkým až těžkým srdečním selháním pomocí AAV1/SERCA-2a nesnížila významně pravděpodobnost opakovaných hospitalizací (primární ukazatel) nebo terminálních příhod (sekundární ukazatel).
- Příznivý účinek genové léčby nebyl pozorován v žádné z předem definovaných nebo exploračních podskupin nemocných.
- Nebyl zjištěn příznivý účinek na žádné další sledované ukazatele
- Nebyla pozorována žádná bezpečnostní rizika

NEUROMODULACE

NEUROMODULACE

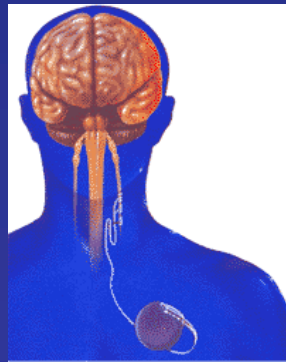
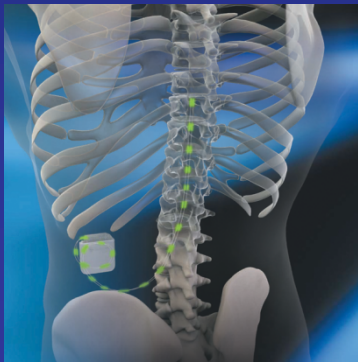
VÝCHODISKO

- Pokročilé srdeční selhání je doprovázeno aktivací sympatického nervového systému, inhibicí parasymptatiku a porušenou baroreflexní kontrolou aktivace sympatiku
- Cílem modulace autonomního nervového systému je navodit rovnováhu tonusu sympatiku a parasymptatiku a tak snížit morbiditu a zlepšit přežívání nemocných.

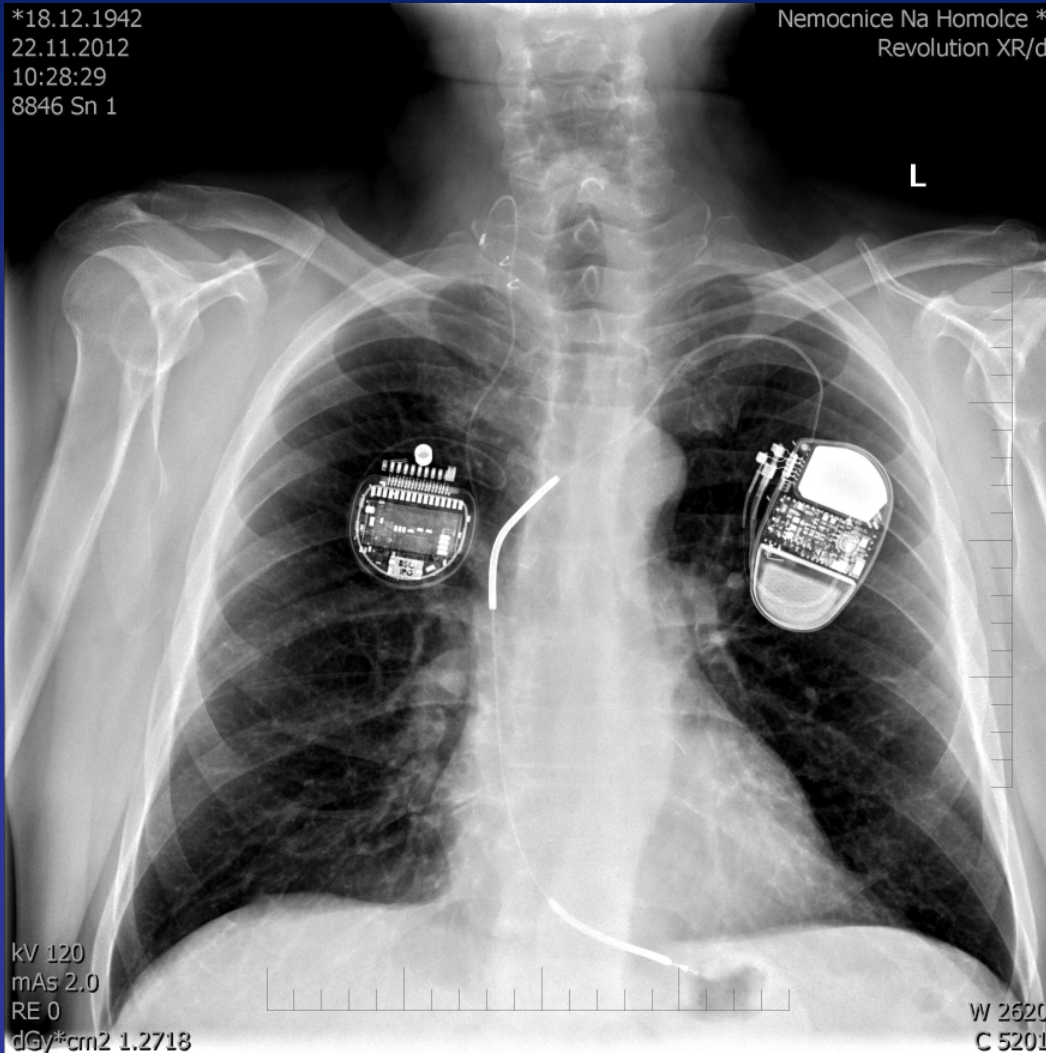
NEUROMODULACE

PŘEHLED METOD

- Míšní stimulace = SCS (spinal cord stimulation)
- Vagová stimulace = VNS (vagal nerve stimulation)
- Stimulace karotického sinusu = CSS (carotid sinus stimulation) nebo BAT (baroreflex activation therapy)
- Renální denervace sympatiku = RSDN



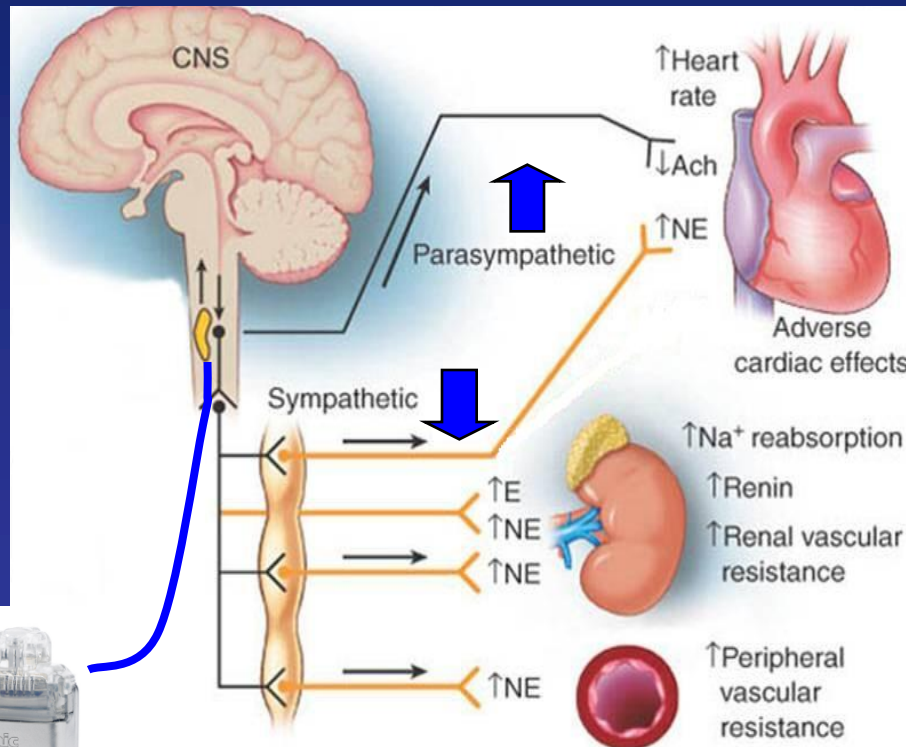
Vagová stimulace



Vagová stimulace - výsledky studie NECTAR-HF

LVESD (cm)	86	4.9 ± 0.9	4.9 ± 0.8	5.2 ± 0.7	5.1 ± 0.8	0.60
LVEDD (cm)	86	5.9 ± 0.7	5.8 ± 0.7	6.0 ± 0.6	6.0 ± 0.7	0.84
LVEDV (ml)	86	218.3 ± 67.1	207.4 ± 68.5	235.4 ± 46.7	221.3 ± 49.3	0.36
LVESV (ml)	86	154.7 ± 58.5	142.5 ± 57.1	164.0 ± 39.2	152.1 ± 43.8	0.86
LVEF (%)	86	30.5 ± 6.0	32.7 ± 6.4	30.8 ± 4.2	32.1 ± 5.6	0.27
Peak VO ₂ (ml/kg/min)	83	15.6 ± 3.9	15.8 ± 4.4	15.2 ± 3.3	14.7 ± 3.6	0.26
MLHFQ score	87	44.4 ± 22.2	35.8 ± 20.8	42.8 ± 25.1	41.8 ± 24.3	0.049
SF-36 physical	85	36.3 ± 7.6	41.2 ± 7.9	37.7 ± 7.9	38.4 ± 8.4	0.02
SF-36 mental	85	41.2 ± 7.9	43.8 ± 10.8	40.7 ± 10.9	41.1 ± 10.7	0.24
NT-proBNP	84	879 (370–1843)	930 (409–1938)	882 (488–1926)	839 (302–1847)	0.41

Míšní stimulace



Inhibice sympatiku
a stimulace parasympatiku

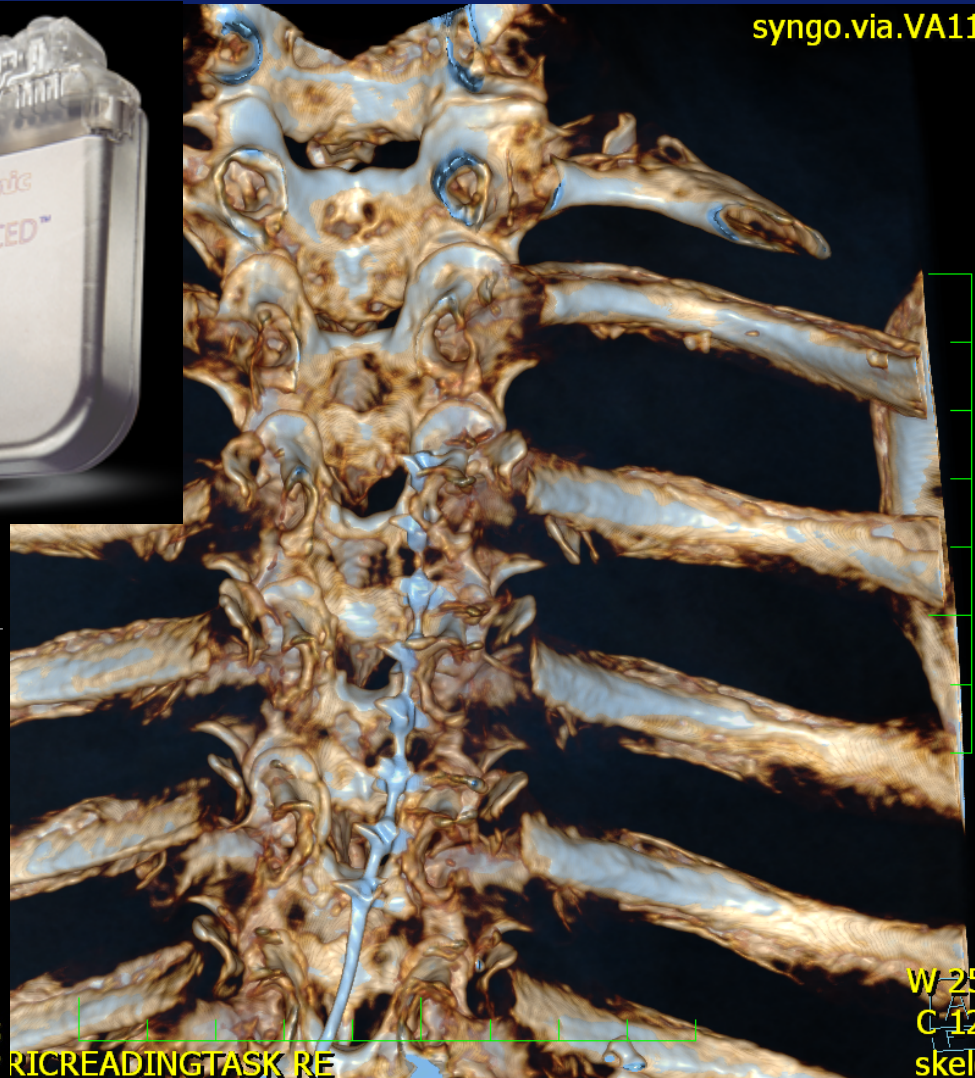
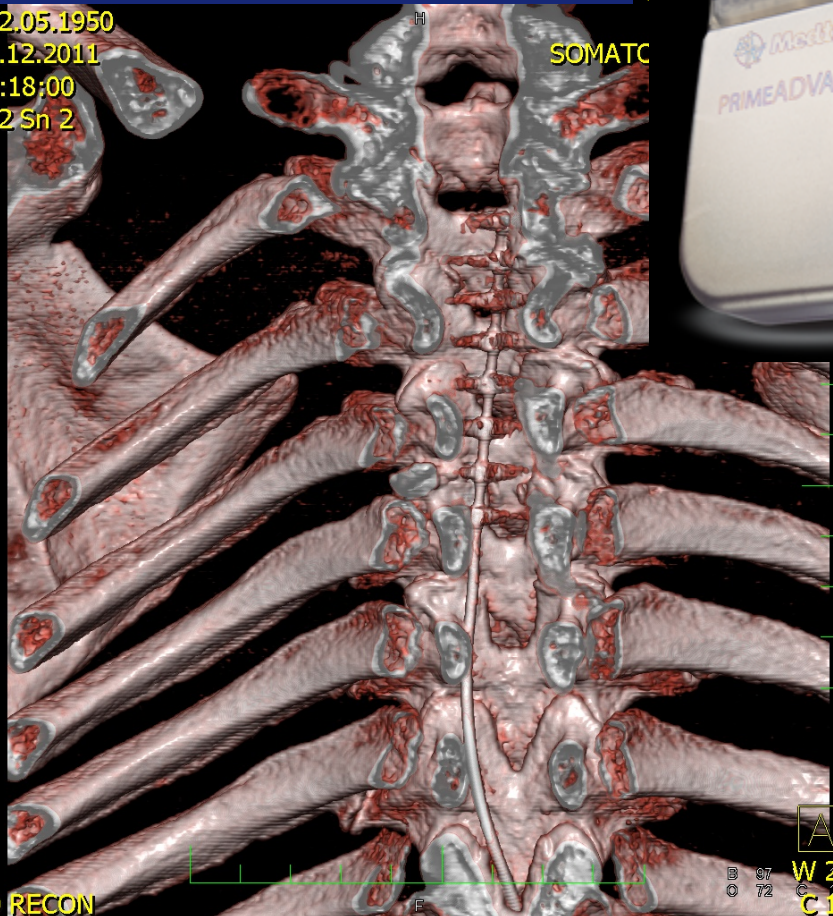
Modulace autonomního
nervstva normalizuje
nervovou kontrolu srdce
a kardiovaskulárního
systému

Míšní stimulace

syngo.via.VA11A

*22.05.1950
21.12.2011
16:18:00
602 Sn 2

SOMATC



W 256
C 128
skelet

Míšní stimulace

Výsledky studie DEFEAT-HF

- LVESVI byl po 6 měsících zvýšen o 2,8 ml/m² u léčené skupiny a snížen o -3,6 ml/m² v kontrolní skupině ($P=0,30$).
- Prům. změna VO₂ byla 0,6 ml/kg/min u léčené skupiny a -0,2 ml/kg/min u kontrolní skupiny ($P=0,93$).
- Prům. změna NT-proBNP byla -32 pg/ml u léčené skupiny a 74 pg/ml u kontrolní skupiny ($P=0,79$).
- Žádný rozdíl v úmrtí nebo hospitalizaci ($P=0,28$)
- Změna kvality života (Minnesota Living with Heart Failure Score $P=0,9$)
- Změna klasifikace NYHA ($P=0,7$)
- Vzdálenost při 6-minutovém testu chůzí ($P=0,47$)

Aktivace baroreceptorů

- Tento typ neuromodulace se liší tím, že necílí na periferní nervy, ale karotický baroreceptor.
- Ovlivňuje aferentní signály do mozku, odpověď autonomního systému vede k inhibici sympatické aktivity a zvýšení aktivity parasymptiku



Aktivace baroreceptorů

Studie BAT

- Mezinárodní, prospektivní, randomizovaná studie 140 pacientů s HFrEF; NYHA III; \emptyset EF = 0,24; \emptyset NT-proBNP = 1300 pg/ml
- Randomizace k optimální terapii (OT) podle guidelines nebo OT + BAT (CVRx Barostim neo)
- Primární cíl: bezpečnost – nežádoucí neurologické a kardiovaskulární příhody spojené s procedurou v 6 měsících
- Výsledky:
 - EF zvýšena u BAT o 2,4 % vs. pokles o 0,1 % u kontrolní skupiny
 - Rozdíl koncentrace NT-proBNP byl 342 pg/mL ve prospěch BAT

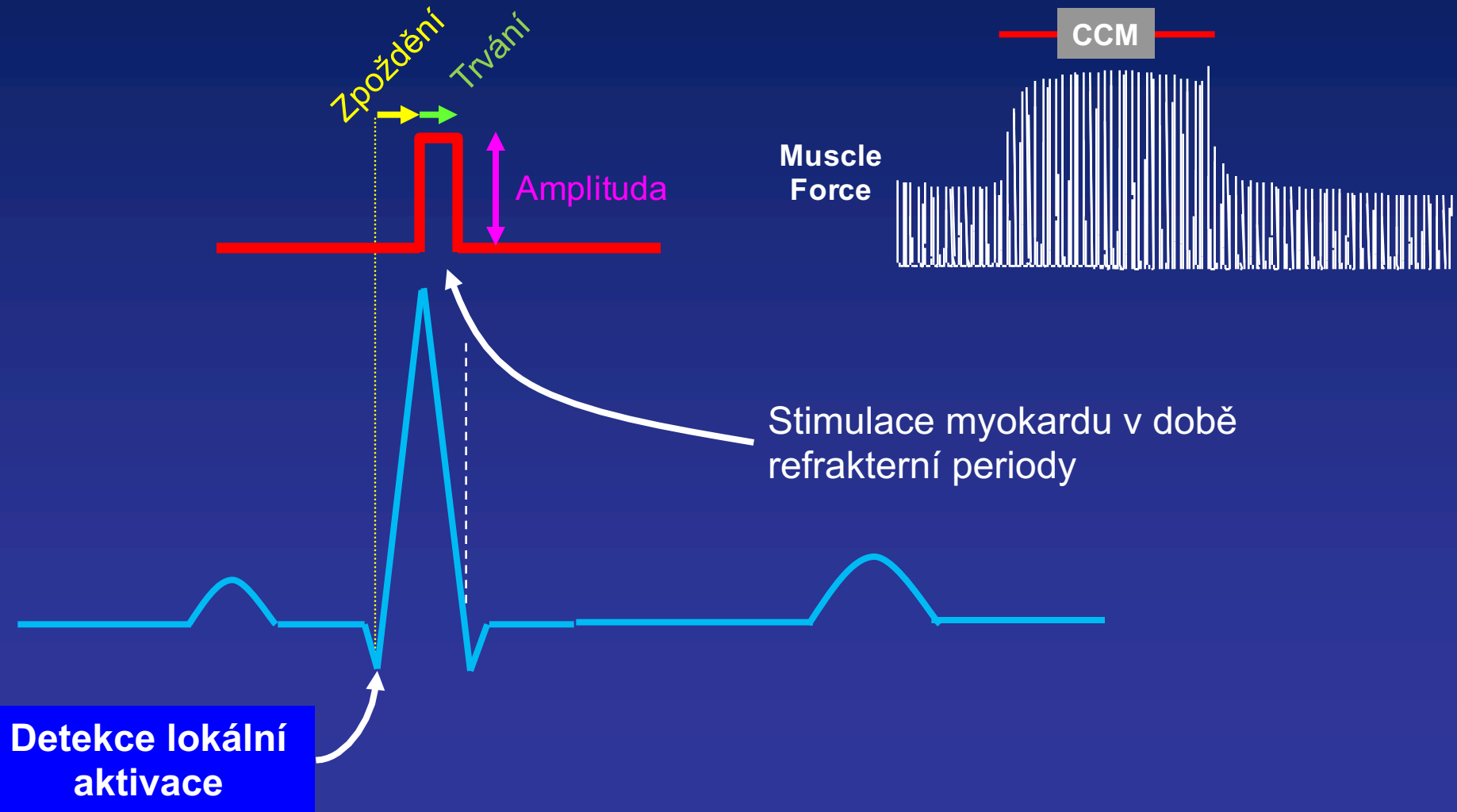
Renální denervace sympatiku (RSDN) u chronického srdečního selhání

- Pilotní randomizovaná **studie OLOMOUC** (RSDN vs. optimální th., n = 51, HF-REF, NYHA III)
- Výsledky (*Táborský M., ESC 2012*):
 - Zlepšení EF po 1 roce z $0,25 \pm 0,12$ na $0,31 \pm 0,14$ ($p < 0,01$)
 - Snížení rizika hospitalizace po 1 roce (8/26 pts. po RSDN vs. 18/25 při OMT)
- Probíhá **studie Symplcity-HF** (Renal Denervation in Patients With Chronic Heart Failure & Renal Impairment Clinical Trial), výsledky v r.2017

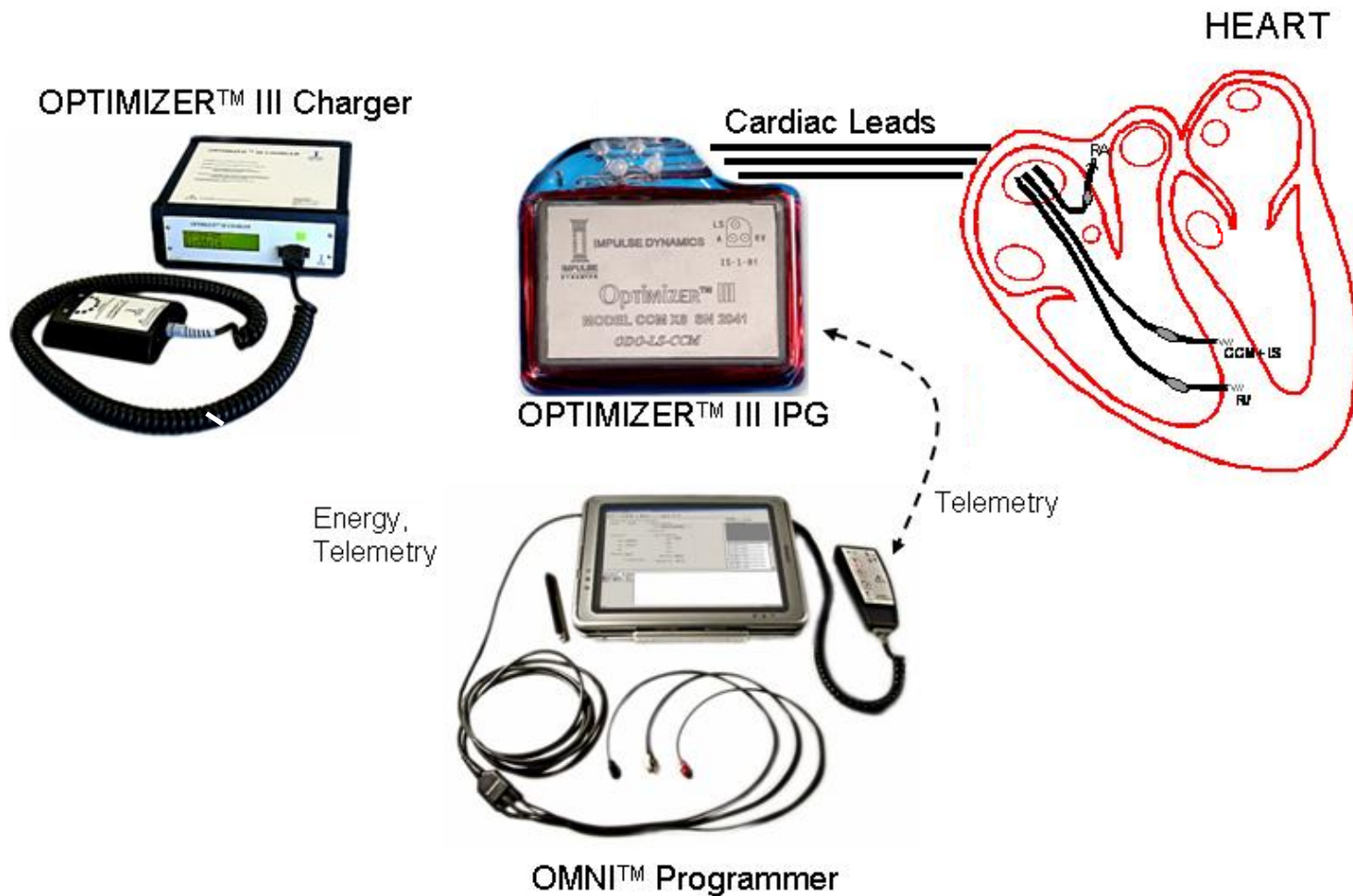


Modulace srdeční kontraktility (CCM)

Koncept



Modulace srdeční kontraktility (CCM) Systém Optimizer III™



Modulace srdeční kontraktivity (CCM)

Souhrn studie FIX-HF-5

- Randomizováno 428 pts. s CHSS, NYHA III/IV, EF \leq 0,35
- CCM neprokázala vyšší účinnost (aerobní práh – prim. ukazatel), ale zlepšila
 - VO_2 max,
 - Kvalitu života (skóre MLWHFQ)
 - Třídu NYHA
- U podskupiny s EF \geq 0,25; NYHA III (~50%) CCM došlo ke zlepšení všech ukazatelů
- Závěr: CCM je sice bezpečná, ale neprokázala dostatečnou účinnost.

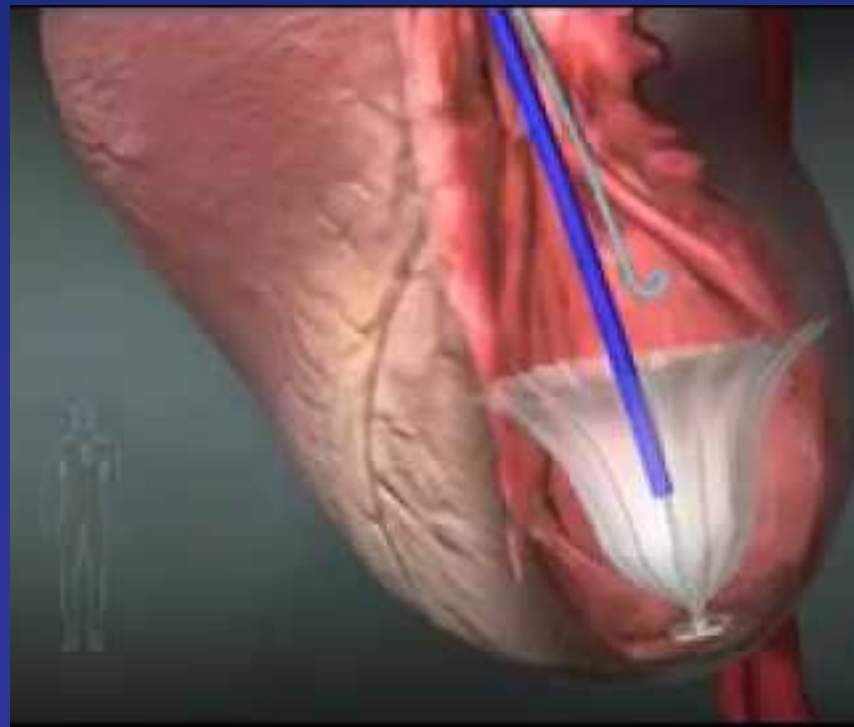
OVLIVNĚNÍ REMODELACE SRDCE

Parachute device

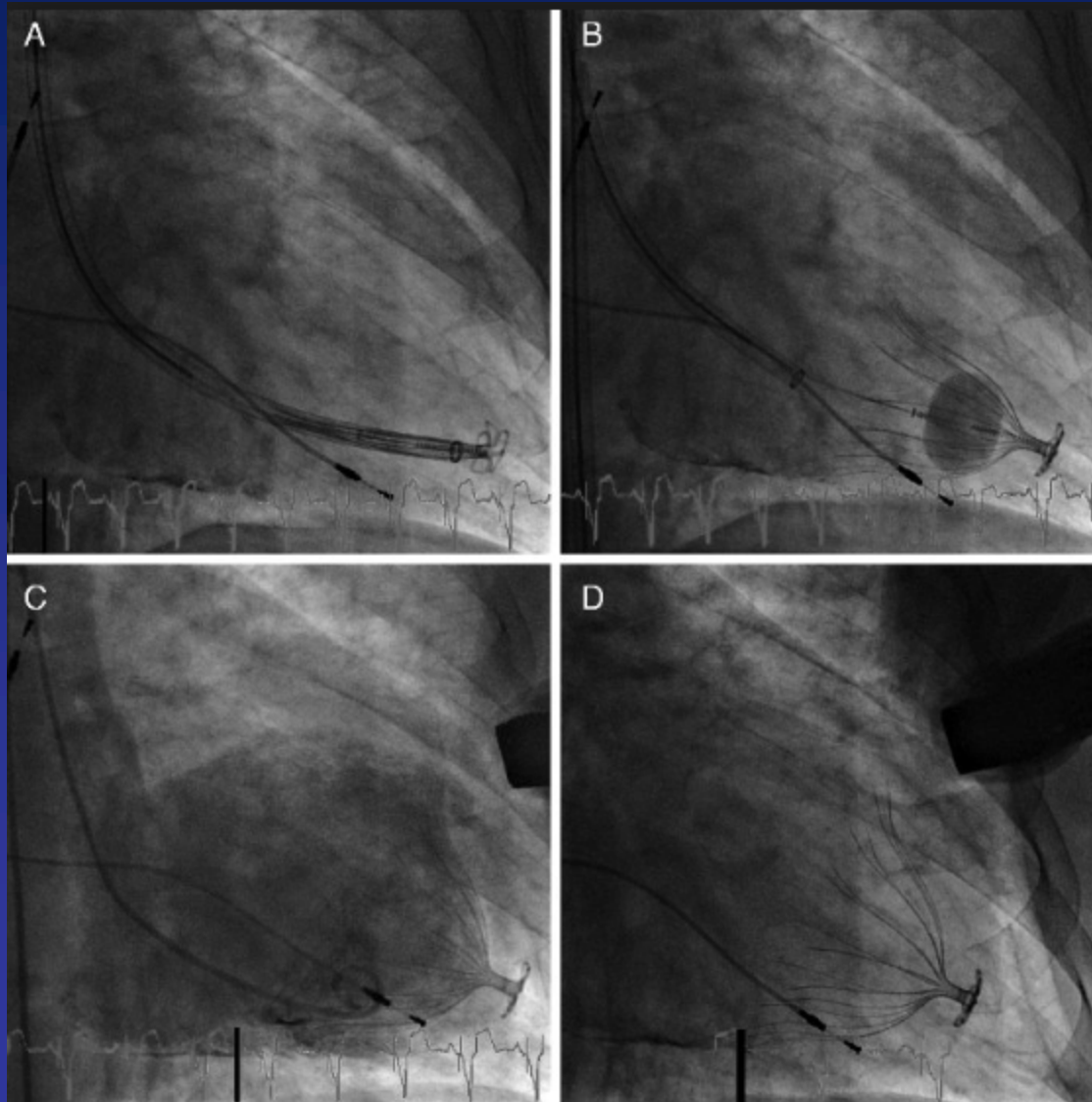


PARACHUTE trial: n = 39 pts po IM přední Stěny s anteroapikální akinézou nebo dyskinézou a EF \leq 0,40, NYHA II-IV.

PARACHUTE IV trial: RCT probíhá



Parachute device



A Prospective Comparison of Algisyl-LVR with Standard Medical Therapy to Determine Impact on Functional Capacity and Clinical Outcomes in Patients with Advanced Heart Failure (AUGMENT-HF Trial)

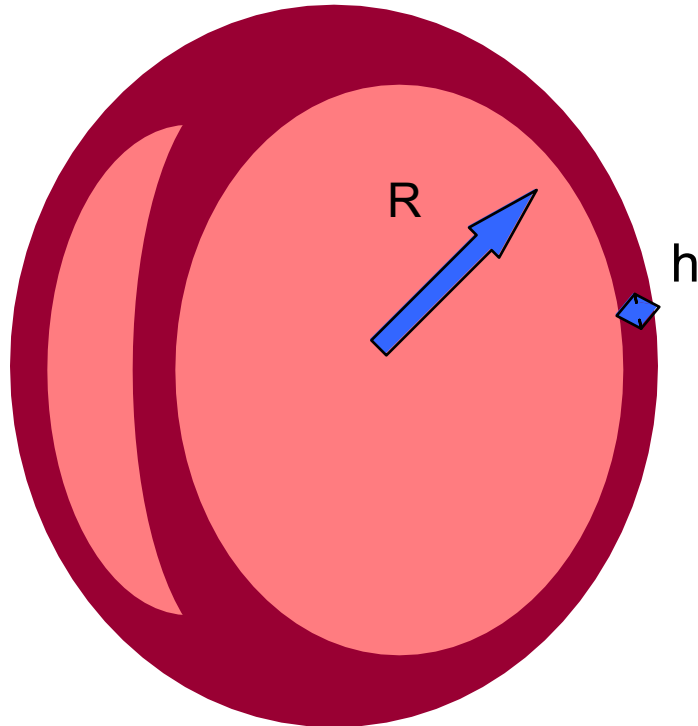
Stefan D. Anker, Andrew J.S. Coats, Gabriel Cristian, Dinu Dragomir, Enrico Pusineri, Massimo Piredda, Luca Bettari, Robert Dowling, Maurizio Volterrani, Bridget-Anne Kirwan, Gerasimos Filippatos, Jean-Louis Mas, Nicolas Danchin, Scott D. Solomon, Randall J. Lee, Frank Ahmann, Andy Hinson, Hani N. Sabbah, Douglas L. Mann on behalf of the AUGMENT-HF Investigators

Studie AUGMENT-HF: Východiska

- Bylo prokázáno, že injekce různých biomateriálů do selhávajícího myokardu u zvířat snižují napětí myokardiálních vláken, napětí stěny levé komory (LK), obnovují geometrii LK a zlepšují její funkci
- Algisyl (Algisyl-LVR™) je alginátový hydrogel, který se injikuje do střední části myokardu levé srdeční komory (LK), kde zůstává jako trvalý implantát, který má snížit napětí stěny LK a tak zabránit nebo zvrátit progresi srdečního selhání.

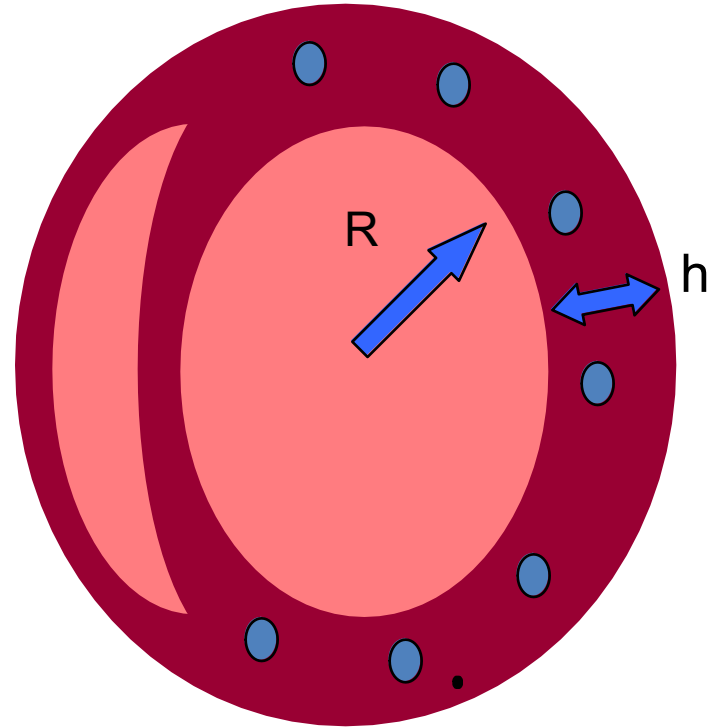
Restaurace LK a Laplaceův zákon

Mechanismus účinku Algisyl®



Dilatovaná LK

$$\sigma = \frac{P \times R}{2h}$$

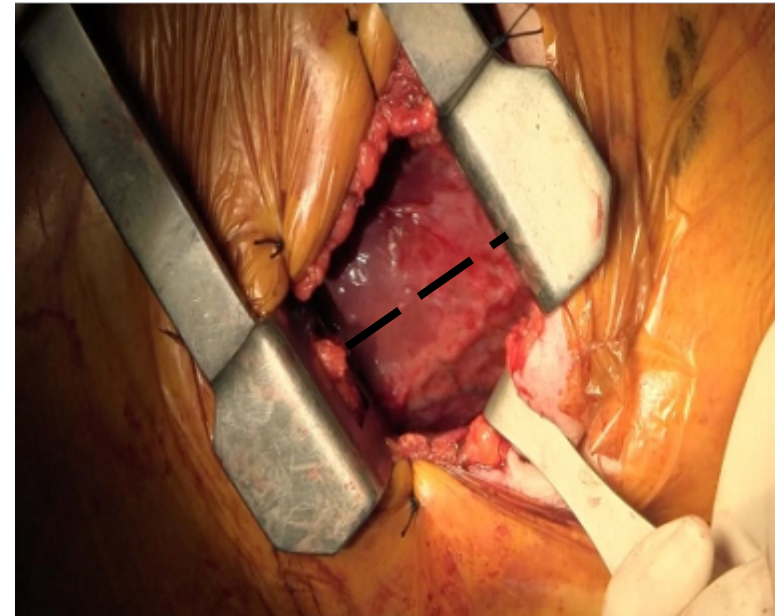
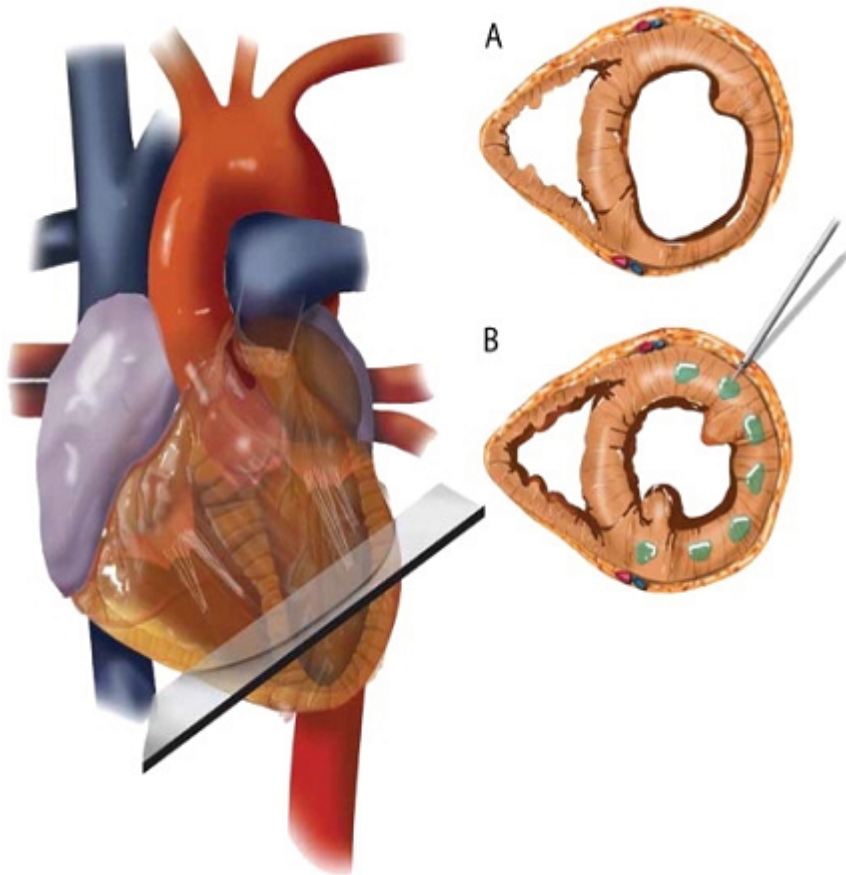


Modifikovaná LK (LVR)

$$\sigma = \frac{P \times R}{2h}$$

Restaurace LK Algisylem

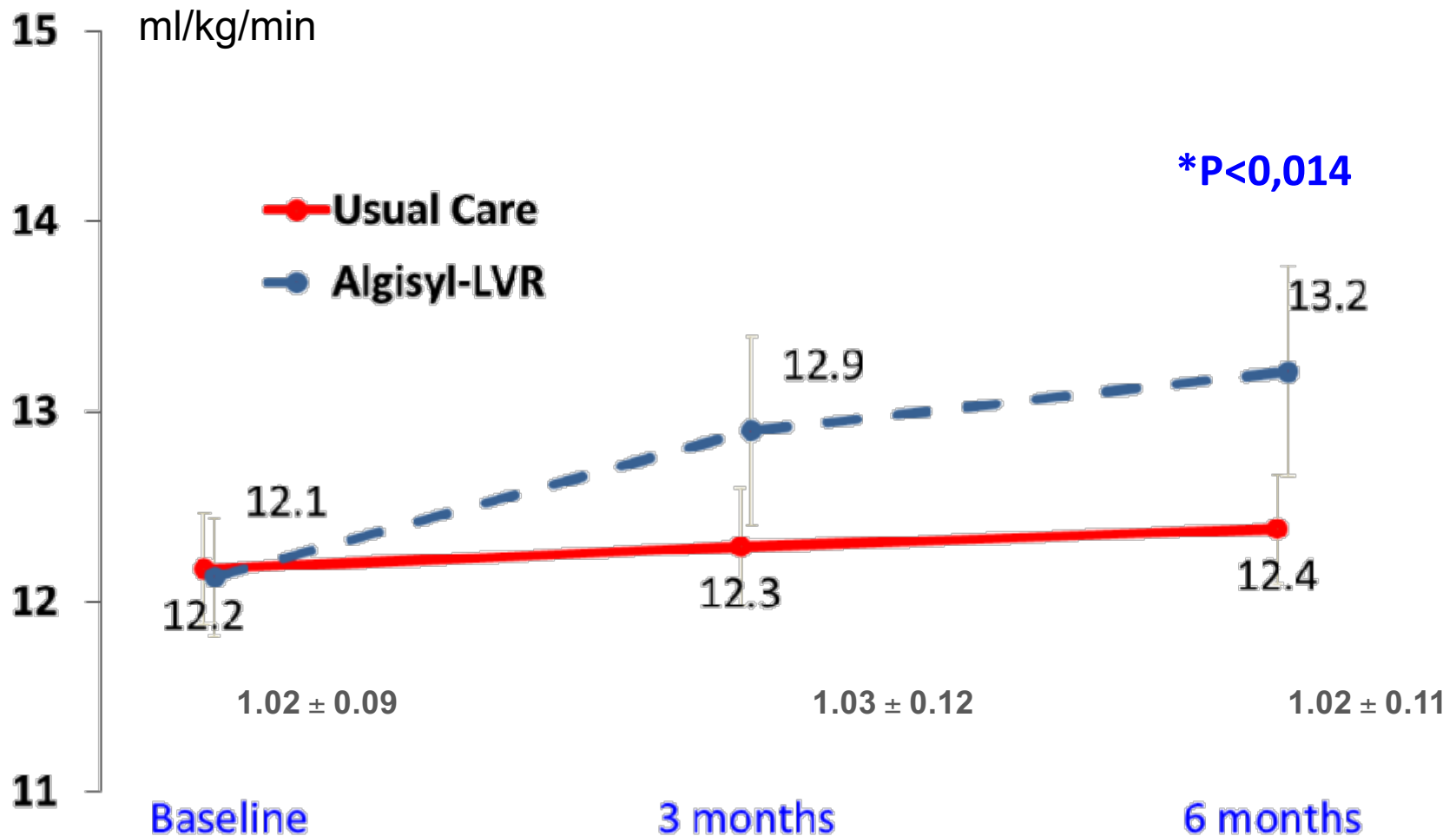
Aplikace alginátového hydrogelu při minithorakotomii



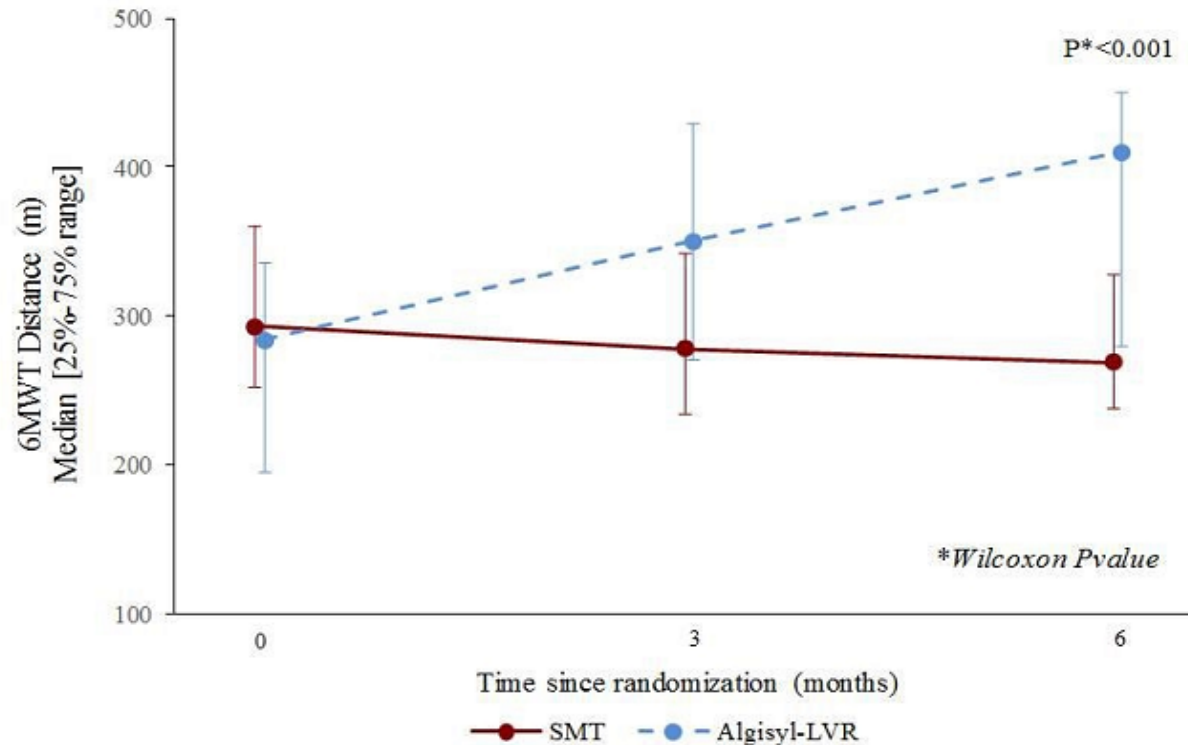
Studie AUGMENT-HF

- Multicentrická prospektivní randomizovaná klinická studie, 15 center
- Celkem 38 pts se středně těžkým až těžkým SS, kteří jsou léčeni farmakologicky a přístrojovou léčbou (OT) podle guidelines randomizováno v poměru 1:1 k:
 - implantaci Algisylu + OT
 - samotné OT
- Primární ukazatel účinnosti: peakVO₂ v 6 měsících (hodnoceno zaslepeně v centrální laboratoři)
- Sekundární ukazatele: symptomy, 6MWT, funkce LK
- Bezpečnost: klinické příhody za 30 dnů, 6, 12 a 24 měsíců.

AUGMENT-HF: primární ukazatel ø peak VO₂



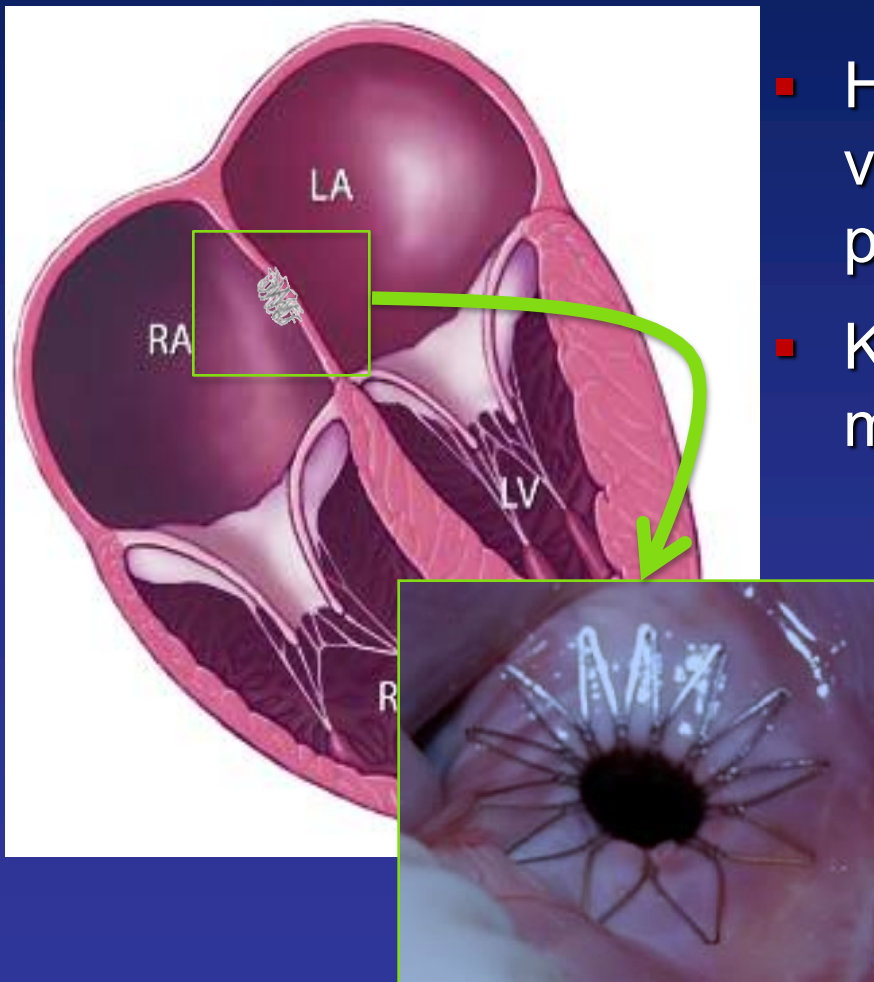
AUGMENT-HF: změna 6MWT



of available values

SMT	38	34	34
Algisyf-LVR	35	29	29

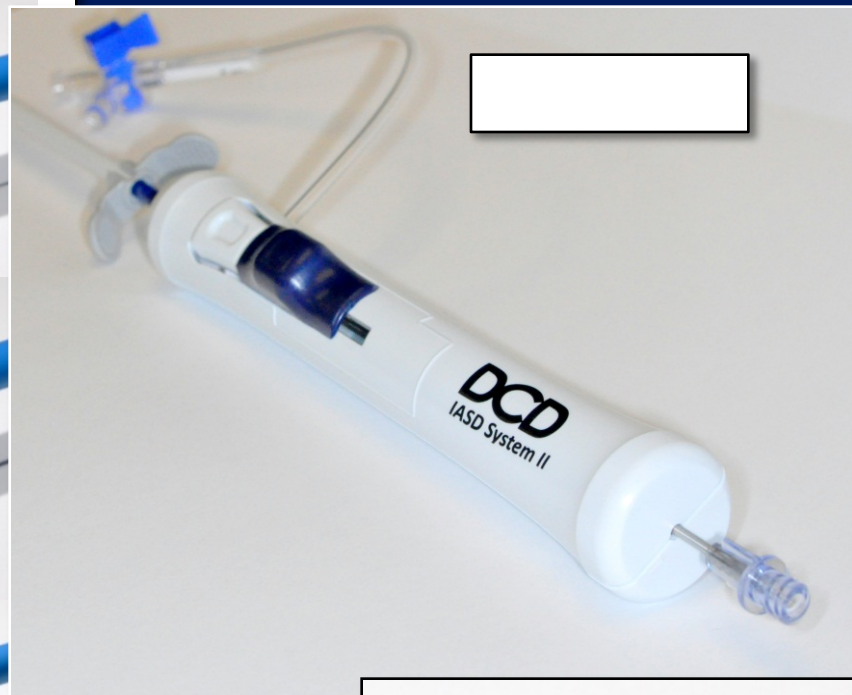
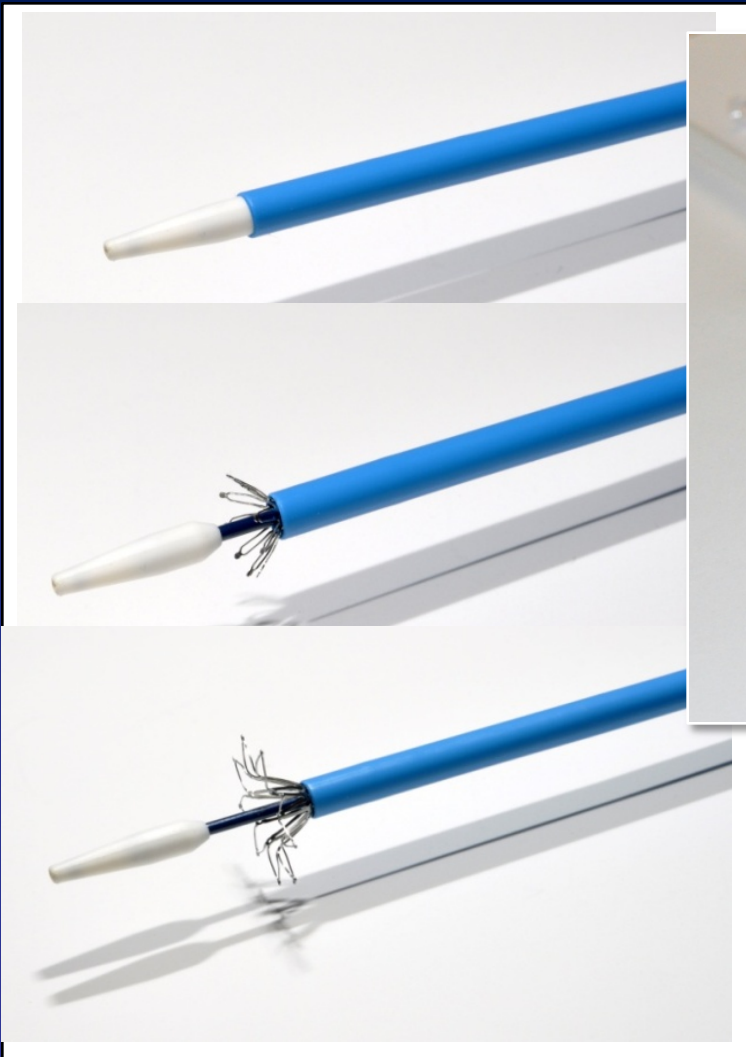
Inter-Atrial Shunt Device - IASD™



- HF PEF – zhoršená poddajnosť LK vede ke zvýšení tlaku v LS a k plicní kongesci
- Katetrizační implantace mezisíňové komunikace (shunt)

Shunt umožňuje průtok krve z LS do pravého srdce se snížením tlaku v LS, aniž by docházelo k ovlivnění srdečního výdeje

System DCD IASD™

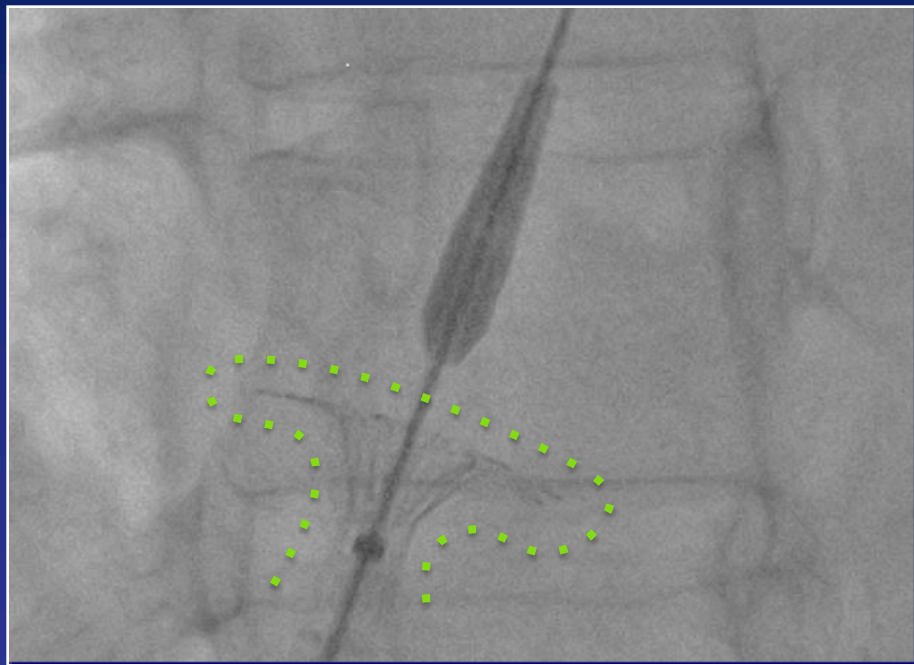


Implant
19 mm OD
8 mm ASD

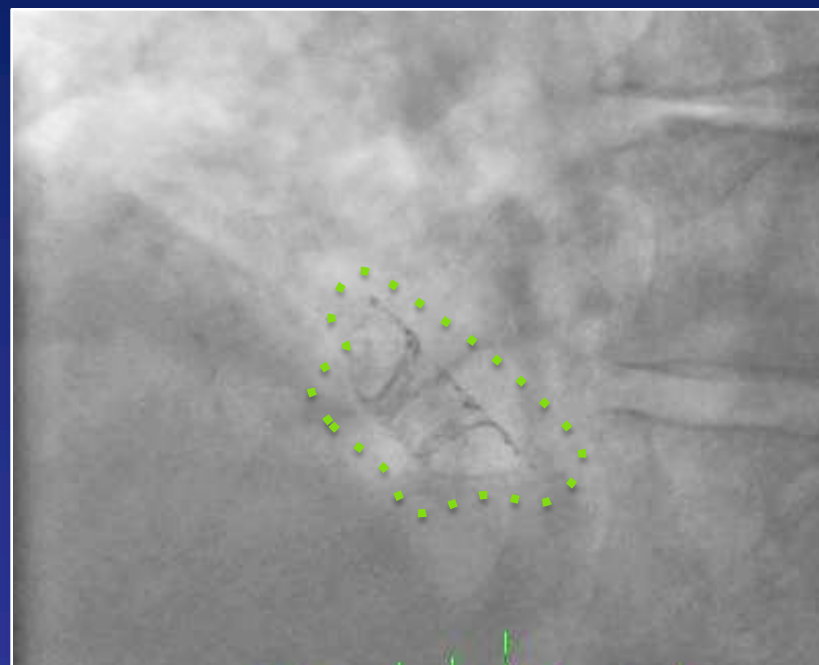


116F introducer compatible

Fluoroskopické obrazy systému IASD™

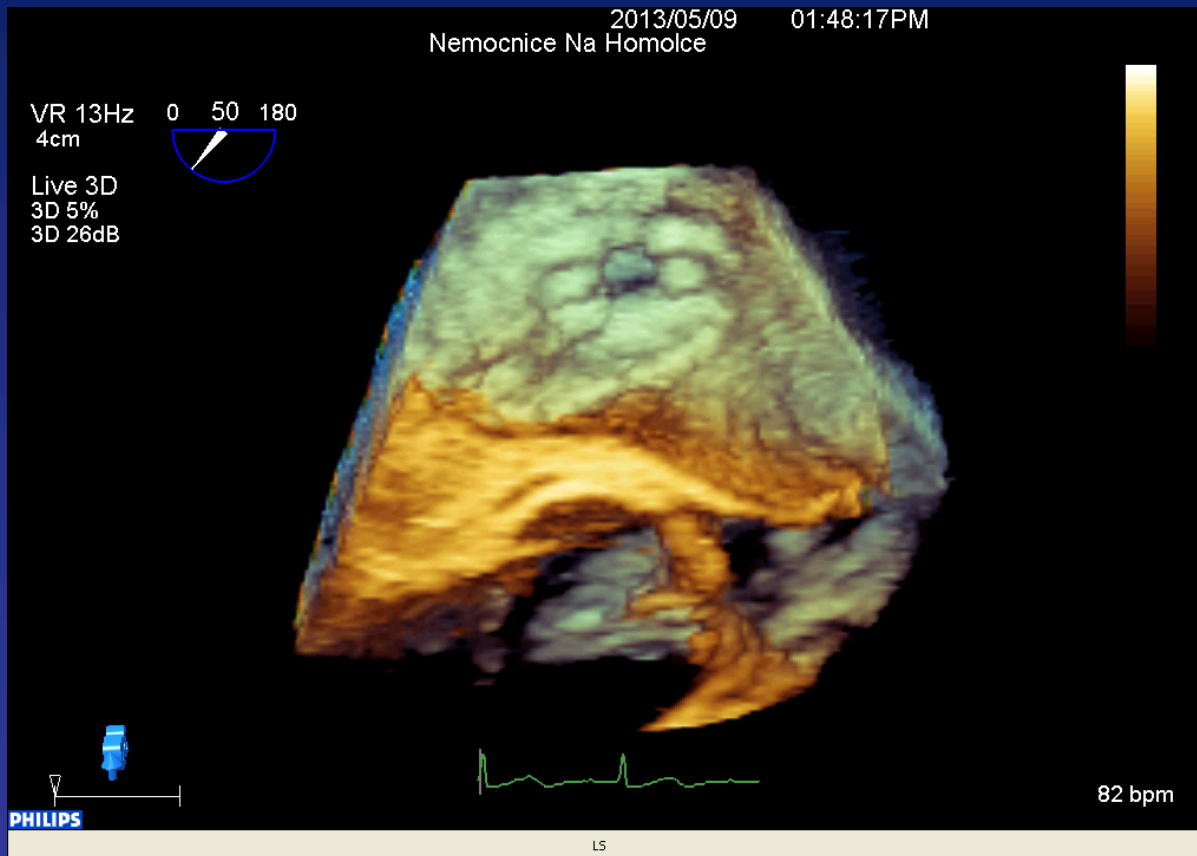


LS před rozvinutím



Po rozvinutí „stentu“

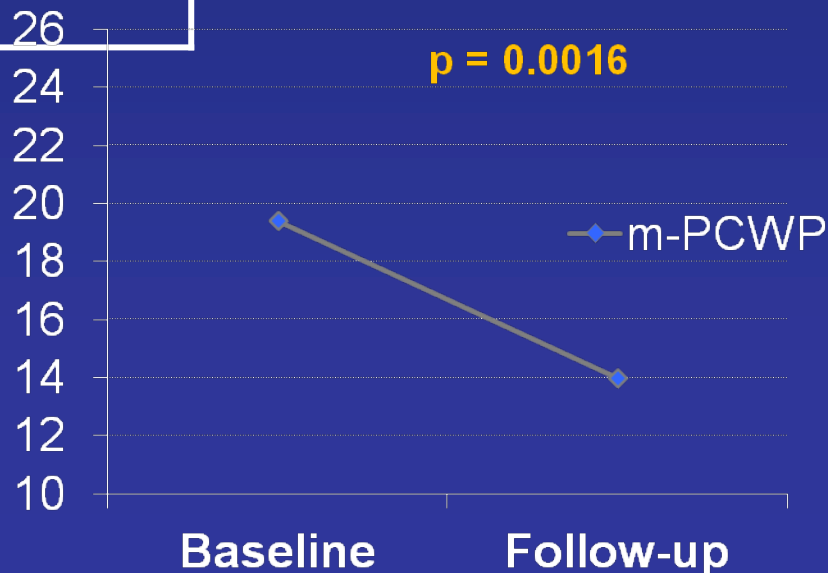
3D echo rekonstrukce IASD™



Pilotní studie s implantací IASD™

Výsledky - hemodynamické

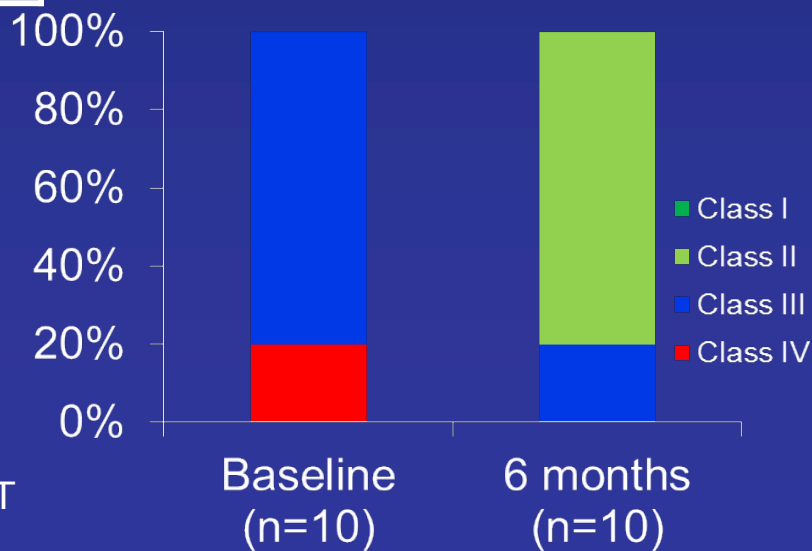
Parametr (mm Hg)	Před výkonem	Follow-up (30-90d)	hladina p
m PCWP (n=10)	19,8 ± 2,7	14,2 ± 3,4	0,0016
m RAP (n = 9)	11,8 ± 2,4	11,9 ± 2,9	0,383
m sPAP (n = 9)	45,7 ± 11,9	42,1 ± 14,0	0,158



Pilotní studie s implantací IASD™

Výsledky – klinické/6 měsíců

Parametr	Před	6 měsíců	p
NYHA III/IV (%) (n=10)	80/20	20/0	NA
6 MWD (m) (n=9)	342 ± 139	369 ± 92	0,096
NT-Pro-BNP (pmol/l) (n=9)	193 ± 153	262 ± 210*	0,370
Skóre MLWHF (n=10)	54 ± 18	31 ± 17	0,009



* Zvýšení u 1 pacienta (684 pmol/l), systolické SS při VT



Děkuji Vám za pozornost !