

Perspektivy léčby srdečního selhání

Filip Málek

Kardiovaskulární centrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

Budoucností léčby srdečního selhání jsou metody, které si kladou za cíl zpomalit, případně zvrátit nepříznivý progresivní vývoj onemocnění. U nemocných v méně pokročilých stádiích srdečního selhání probíhá výzkum v možnosti ovlivnění autonomní regulace a procesu srdeční remodelace u HFrEF. Nové intervenční metody se testují také u nemocných s HFpEF.

Klíčová slova: srdeční selhání, autonomní regulace, srdeční remodelace, intervenční metody.

Perspectives in the treatment of heart failure

The future of the treatment of heart failure is based on methods aimed at slowing or reversing the progressive course of the disease. In patients in a less advanced stage of heart failure, the research is focused on the modulation of autonomic regulation and cardiac remodeling in HFrEF. New interventional methods are also tested in patients with HFpEF.

Key words: heart failure, autonomic regulation, cardiac remodeling, interventional methods.

Úvod

Díky pokrokům v diagnostice, farmakologické terapii a přístrojové a chirurgické léčbě srdečního selhání se průběh onemocnění v posledních 30 letech výrazně změnil od jednoznačně fatálního onemocnění k chronickému syndromu, se kterým pacienti přezívají mnohem delší dobu s přijatelnou kvalitou života. Mortalita a morbidita pacientů se srdečním selháním podle výsledků klinických studií klesá, naproti tomu stoupá prevalence tohoto syndromu v populaci (1, 2). Výskyt srdečního selhání je odhadován ve vyspělých zemích světa na 2 %. Incidence se odhaduje na 0,4 % ročně, tj. asi 40 000 nových případů v České republice každý rok (3, 4). Incidence srdečního selhání v populaci zůstává v poslední době na stejné výši, ale výrazně stoupá prevalence, a to díky delšímu přežívání pacientů s tímto syndromem. Odhaduje se vzestup prevalence o 50 % za deset let (tedy do roku 2030) (2).

Hlavním důvodem vzestupu prevalence není zvýšení zachytu nových případů, ale delší

přežívání pacientů díky pokrokům v terapii (obrázek 1).

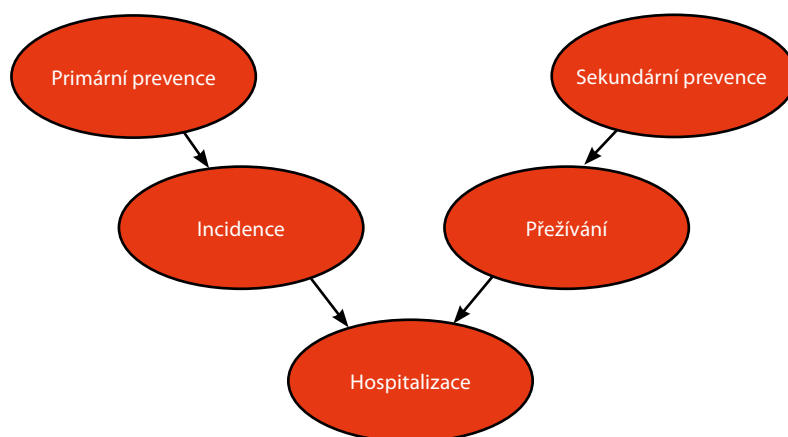
Srdeční selhání má špatnou prognózu. Navzdory pokrokům v diagnostice a léčbě srdečního selhání 50 % pacientů umírá do pěti let od stanovení diagnózy a jen 10 % nemocných přežívá deset let. Pacienti, kteří se dostanou do stadia pokročilého srdečního

selhání, mají riziko úmrtí až 50 % během jednoho roku (3, 4).

Strategie léčby srdečního selhání

Hlavní strategií péče o pacienty se srdečním selháním je včasná diagnostika a včasné zahájení optimální léčby. Pozornost je

Obr. 1. Faktory přispívající k epidemickému výskytu srdečního selhání



Veronique L. Roger Circ Res 2013.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Filip Málek, Ph.D., MBA, Filip.Malek@homolka.cz

Kardiovaskulární centrum, Nemocnice Na Homolce, Roentgenova 2, 150 30 Praha 5

Cit. zkr: Interv Akut Kardiolog 2021; 20(1): 28–32

Článek přijat redakcí: 3. 10. 2020

Článek přijat k publikaci: 24. 11. 2020

Obr. 2. Cíle léčby srdečního selhání podle stadia

Stadium A	Stadium B	Stadium C	Stadium D
Vysoké riziko	Asymptomatická dysfunkce	Symptomatická dysfunkce	Pokročilé – konečné stadium
Prevence Stabilizace Reverze/oddálení progresu			
Prevence náhlé srdeční smrti			
Optimalizace funkční kapacity			Kontrola symptomů MSP nebo OTS u selektovaných pacientů

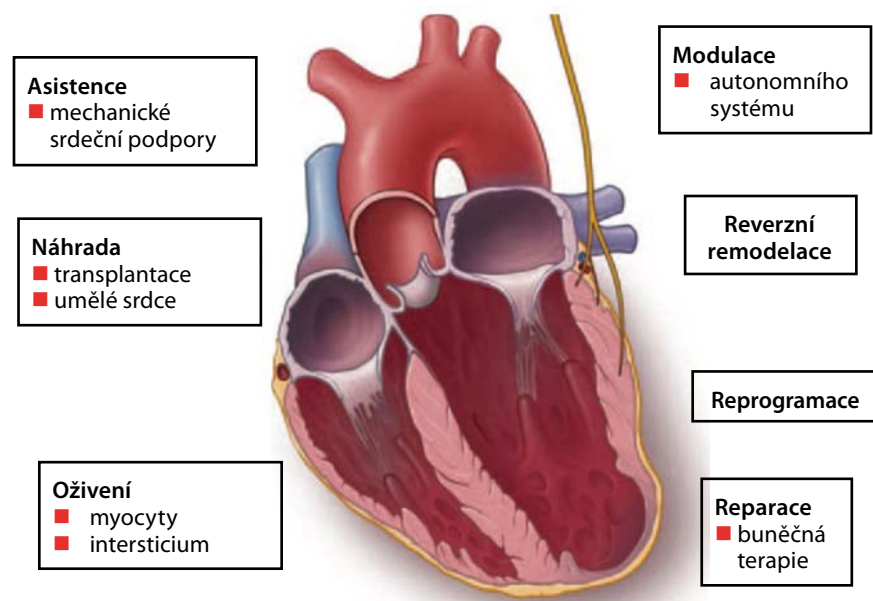
1. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of CHF. Circulation 2001; 104: 2996.

2. Udelsón JE. Circulation 2016; 133: 2671–2686.

Obr. 3. Průběh srdečního selhání – současnost a budoucnost

Současnost			
Stadium B	Stadium C	Stadium D	Úmrtí na srdeční selhání
→	→	→	
Neočekávané úmrtí	Náhlá smrt	Očekávané úmrtí	
Budoucnost			
Zlepšení EF LK	Kardiorenální syndrom, dysfunkce PK	Opakované hospitalizace, domácí inotropní terapie, paliativní terapie	
←	←	←	
Stadium B	Stadium C	Stadium D	Úmrtí na srdeční selhání a komorbidit
→	→	→	
Neočekávané úmrtí	Náhlá smrt		Očekávané úmrtí

Udelsón JE. Circulation 2016; 133: 2671–2686.

Obr. 4. Budoucnost léčby srdečního selhání

v současné době věnována i stavům, které jsou s pozdějším rozvojem srdečního selhání spojeny: včasná intervence těchto rizikových faktorů srdečního selhání oddaluje nástup tohoto syndromu. Hovoříme o prevenci srdeč-

ního selhání u asymptomatických nemocných (stadium A podle Amerických odborných společností) (obrázek 2). Příkladem může být léčba arteriální hypertenze, dyslipidemie a diabetes mellitus u pacientů bez strukturálního

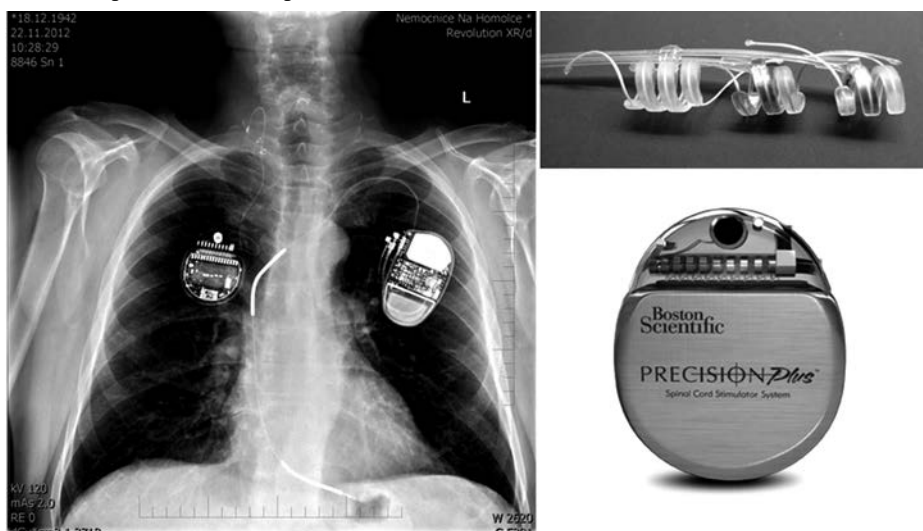
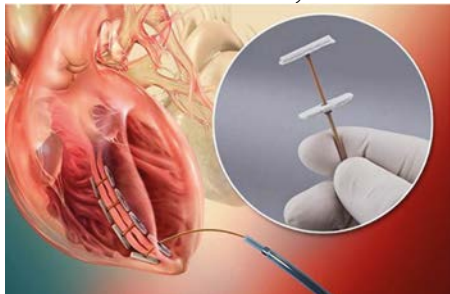
srdečního onemocnění. Cílem intervence ve stadiu B (asymptomatická srdeční dysfunkce) je zabránit rozvoji symptomatického srdečního selhání (například u pacientů s hypertenzí a srdeční hypertrofií, u pacientů se srdeční dysfunkcí po infarktu myokardu nebo u pacientů s neischemickým postižením myokardu a absencí symptomů srdečního selhání). A ve stadiu C, tedy ve stadiu srdečního selhání (symptomatická srdeční dysfunkce), je cílem zabránit rozvoji pokročilého srdečního selhání s ireverzibilní srdeční dysfunkcí. Zatímco do nedávné doby jsme považovali průběh srdečního selhání za progresivní a nevratný, v současné době se ukazuje, že díky novým metodám jak nefarmakologickým, tak díky moderní farmakoterapii, jsme schopni tento nepříznivý průběh zpomalit a někdy i zvrátit (obrázek 3).

Perspektivy léčby srdečního selhání

Výzkum nových metod léčby srdečního selhání probíhá nejen v oblasti farmakoterapie, ale také v nefarmakologické léčbě. Výzkum nových metod můžeme rozdělit do několika oblastí (obrázek 4). Probíhá výzkum v oblasti mechanických srdečních podpor a srdeční transplantace včetně možnosti umělého srdce u pacientů s pokročilým srdečním selháním s vyčerpáním jiných léčebných možností. U nemocných v méně pokročilých stadiích srdečního selhání probíhá výzkum v možnosti ovlivnění autonomní regulace (modulace autonomního systému) a dále výzkum v ovlivnění procesu remodelace (navození reverzní remodelace).

Ovlivnění autonomní regulace a modulace srdeční kontrakce

Novým směrem v léčbě CHSS je vedle konvenční farmakologické a resynchronizační léčby vlivnění autonomní modulace s inhibicí sympatiku a aktivací parasymptiku. Různý princip autonomní modulace byl testován ve třech velkých studiích. Studie DEFEAT-HF s neurostimulací pomocí míšního stimulatoru firmy Medtronic s oktapolární stimulační elektrodou v oblasti Th2-Th4, studie NECTAR-HF, která používá k ovlivnění vegetativního nervstva vagovou stimulaci přístrojem firmy Boston-Scientific a speciálně navržená spirálovitá elektroda, která je umís-

Obr. 5. Vagová stimulace (Vagal Nerve Stimulation – VNS)**Obr. 6.** BioVentric Revivent TC System

těna okolo pravého vagového nervu v oblasti krku (obrázek 5). Oba neurostimulátory byly již dříve schváleny k léčbě chronické bolesti a v dalších neurologických indikacích. Třetím principem je aktivace baroreceptoru. Tento typ neuromodulace se liší tím, že necílí na periferní nervy, ale na karotický baroreceptor.

Ovlivňuje aferentní signály do mozku, odpověď autonomního systému vede k inhibici sympatické aktivity a zvýšení aktivity parasympatiku. Výsledky prvních dvou randomizovaných studií byly neutrální, modulace autonomní regulace nebyla spojená se zlepšením funkce levé komory ani se zlepšením tolerance zátěže, byl trend k symptomatickému zlepšení a zlepšení kvality života (5, 6).

Studie BAT s aktivací baroreceptoru byla mezinárodní, prospektivní, randomizovaná studie 140 pacientů NYHA III s HFrEF (USA, Kanada, Německo, Francie). Pacienti byli randomizováni k optimální terapii (OT) podle EBM/Guidelines nebo OT + BAT s použitím přístroje CVRx Barostim neo. Primárním cílem byla bezpečnost: nežádoucí neurologické a kardiovaskulární příhody spojené s procedurou v šesti měsících. Výsledky studie byly pozitivní.

EF LK byla zvýšena u BAT o 2,4 % (z 24 % před terapií) a poklesla o 0,1 % u kontrolní skupiny. Rozdíl koncentrace NT-proBNP byl po terapii 342 pg/ml ve prospěch BAT (průměr před terapií 1 300 pg/ml). Ve skupině BAT byla průměrná doba hospitalizace pro srdeční selhání 6,95 dne/rok šest měsíců před a 0,67 dne/rok šest měsíců po terapii se snížením relativního rizika o 82 %. U kontrolní skupiny se doba hospitalizace před a po terapii nezměnila (7).

Naproti tomu modulace srdeční kontrakce je nový princip stimulace a byla testována pro léčbu pacientů se systolickým srdečním selháním a úzkým QRS komplexem. Modulace srdeční kontrakce (Cardiac contractility modulation – CCM) zajišťuje nový princip léčby kardiostimulací vytvořením elektrických impulzů v době absolutní refrakterní periody. Tyto signály neovlivňují fyziologické elektrické a mechanické procesy a zlepšují kontraktilitu myokardu se zlepšením tolerance zátěže a kvality života (15). Efekt je nezávislý na šíři QRS komplexu, a proto se testuje u nemocných, kteří nejsou kandidáty SRL. Tato terapie je dodávána prostřednictvím implantovaného zařízení zvaného Optimizer™ IV, který dodává neexcitační signály modulace srdeční kontraktility. Efekt CCM na zlepšení srdeční funkce je pozorován časně po stimulaci, CCM má neutrální dopad na spotřebu kyslíku v myokardu, při dlouhodobé stimulaci dochází k reverzní remodelaci a ke zlepšení komorové funkce. Hlavními mechanismy, kterými CCM zvyšuje kontraktilitu, je příznivý vliv na klíčové regulační genové exprese a protei-

nové interakce v kardiomyocytech, jedná se o buněčné změny v odpovědi na změnu elektromagnetického pole. Již dříve publikované práce prokázaly příznivý efekt CCM s použitím stimulatoru Optimizer III u podskupiny pacientů s EF LK > 25 % (< 45 %), proto byla u těchto pacientů s CHSS NYHA III testována nová generace CCM přístroje Optimizer™ IV (Studie FIX-HF 5C) s pozitivním dopadem na zlepšení tolerance zátěže, kvality života a symptomů.

Metody zaměřené na ovlivnění srdeční remodelace

Dalším významným směrem výzkumu jsou intervenční metody, jejichž cílem je zabránit, případně zvrátit proces srdeční remodelace. Remodelace levé komory je ztráta jejího ušlechtilého tvaru například u pacientů po infarktu myokardu, je charakterizována vzestupem objemu levé komory a snížením ejekční frakce. Remodelace po infarktu myokardu má negativní prognostický význam (9). U pacientů po infarktu myokardu s akinezií nebo aneurysmatem přední stěny a hrotu levé komory je jednou s možností, jak zabránit progresivní komorové remodelaci hybridním (kombinovaný intervenční a kardiochirurgický, provádí intervenční kardiolog s kardiochirurgem) výkonem. Jeho cílem je vyřadit aneurysmatickou část a zmenšit objem levé komory (obrázek 6). Výsledky mezinárodní studie se systémem BioVentric Revivent TC System byly pozitivní: u souboru 86 pacientů s úspěšnou léčbou došlo během 12 měsíců ke zvýšení průměrné ejekční frakce z 29 % na 34 % ($p < 0,005$) a k redukci objemu levé komory (EDV – enddiastolického objemu ze 106 ml/m² na 80 ml/m², ESV – endsystolického objemu z 74 na 54 ml/m², pro oba výsledky $p < 0,001$) (10).

Další možností antiremodelačního zároku je implantace systému AccuCinch® Ventricular Repair (obrázek 7). Jedná se o systém, který je založen na implantaci „kotviček“ do myokardu levé komory pod úroveň mitrální chlopně do levé komory, těmito kotvičkami se protáhne drát a stáhne se. Tím dojde ke snížení napětí ve stěně komory a zmenšení jejího objemu se zvýšením EF LK. Tento systém je testován u pacientů s HFrEF v rámci mezinárodní studie The CorCinch-HFrEF Study (11).

Obr. 7. Systém AccuCinch® Venticular Repair, The CorCinch-HFrEF Study



Intervenční léčba srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí

Do novinek je nutné uvést možnost intervenční léčby srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí (HFpEF). Za rozvoj a přítomnost symptomů je u pacientů s HFpEF odpovědné zvýšení plicních tlaků levé komory v klidu a při zátěži. Společností Corvia (dříve DC Devices) byl zahájen rozsáhlý klinický výzkum konceptu mezisíňové komunikace s definovaným rozměrem s cílem snížit tlak v levé síni bez nežádoucího ovlivnění tlaku v pravé síni a volumového přetížení (Interatrial Septal Device System – IASD®, DC Devices Inc., Tewksbury, MA, USA) (obrázek 8). Krátkodobé pilotní výsledky studie s IASD byly publikovány (12).

Hlavním kritériem pro zařazení byl tlak v plicnici v zaklínění (PCWP) v klidu ≥ 15 mmHg a nebo ≥ 25 mmHg při zátěži

(izometrická zátěž handgrippem). Výsledky studie byly významné. PCWP během 30–90 dní po implantaci IASD poklesl o $28 \pm 19,0 \pm 5$ na 14 ± 3 mmHg ($p = 0,005$). Tlak v pravé síni a systolický tlak v plicnici zůstaly na stejné úrovni jako před zákrokem. Zlepšila se symptomatologie (NYHA III/IV u 100 % na 45 %, $p = 0,044$), vzdálenost šestiminutového testu chůze (6MWT) se prodloužila z 322 ± 151 metrů na 368 ± 123 metrů ($p = 0,025$) a došlo i ke zlepšení kvality života (skóre v dotazníku MLWHF = Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire se zvýšilo z 53 ± 17 na 18 ± 19 , $p = 0,005$). Symptomatické zlepšení přetrvávalo u většiny pacientů i jeden rok po výkonu. Přetrvával trend k prodloužení vzdálenosti při 6MWT a trend ke zlepšení kvality života, snížil se počet hospitalizací pro srdeční selhání. Metoda zavedení IASD byla ověřována v rámci multicentrické studie REDUCE LAP-HF TRIAL (A study to evaluate the DC Devices, Inc. IASD™ System II to REDUCE Elevated Left Atrial Pressure in Patients with Heart Failure). Do studie bylo zařazeno 64 pacientů. Výsledky studie byly pozitivní: zavedení IASD vedlo k významnému poklesu PCWP při zátěži, ke zlepšení tolerance zátěže (VO_2 max), zlepšení třídy NYHA a zlepšení kvality života (dotazník). Příznivý efekt IASD přetrvával i tři roky po výkonu, u 69 % pacientů nebyla nutná ani jedna hospitalizace pro srdeční selhání a u 96 % nemocných přetrvávalo symptomatické zlepšení (třída NYHA) (13). V dalším výzkumu (REDUCE – LAP HF I) byl testován efekt IASD na hemodynamické parametry v rámci dvojité zaslepené falešnou procedurou kontrolované studie pacientů s HFpEF s EF LK > 40 %

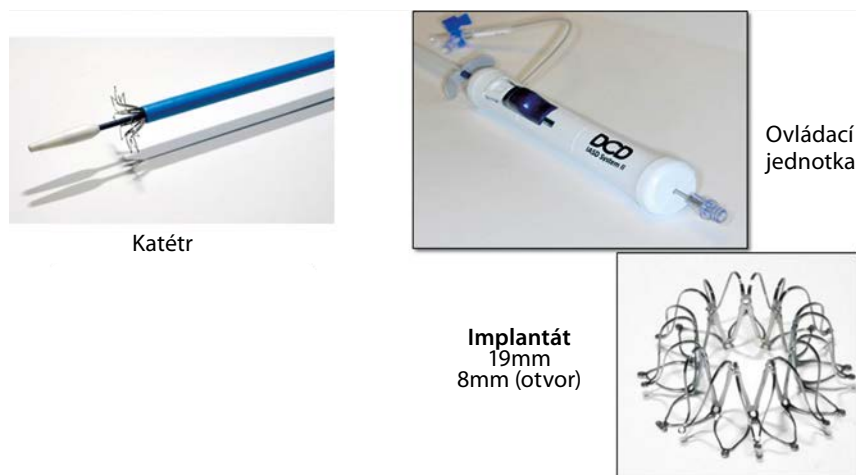
a se symptomy srdečního selhání navzdory farmakoterapii (14). Do studie bylo zařazeno 44 pacientů s randomizací 1 : 1. Výsledky studie byly pozitivní, u aktivně léčené skupiny došlo ke snížení PCWP v klidu a při zátěži ve srovnání s kontrolní skupinou a rozdíl byl statisticky významný ($p < 0,01$). Metoda byla bezpečná, nebyl rozdíl v závažných událostech mezi skupinami (MACCRE – Major Adverse Cardiovascular, Cerebrovascular and Renal Events). Stejně jako u předchozí studie byla mezisíňová komunikace otevřená jeden rok po zákroku (hodnoceno echokardiografií). V současné době probíhá zařazování pacientů do multicentrické randomizované falešnou procedurou kontrolované studie s cílem randomizovat 608 pacientů s HFpEF. Hlavním sledovaným ukazatelem studie je dopad léčby pomocí IASD na kombinovaný ukazatel: kardiovaskulární mortalita, nefatální cévní mozková příhoda a frekvence hospitalizací pro srdeční selhání nebo mimořádné kontroly pro zhoršení srdečního selhání a dopad léčby na kvalitu života. Nábor do studie probíhá úspěšně, bylo zařazeno více než tři čtvrtiny plánovaných pacientů a výsledky můžeme očekávat v následujících letech.

Závěry

Navzdory pokrokům v diagnostice a léčbě chronického srdečního selhání je toto onemocnění charakterizováno vysokou a stoupající prevalencí a stále špatnou prognózou. Včasná intervence pacientů s vysokým rizikem rozvoje srdečního selhání, nemocných s asymptomatickou srdeční dysfunkcí a pacientů v časných fázích tohoto syndromu oddaluje rozvoj pokročilého stadia s omezenými možnostmi léčby. Probíhá výzkum v oblasti přístrojové a intervenční léčby srdečního selhání, a to jak u nemocných se sníženou ejekční frakcí, tak u pacientů se zachovalou ejekční frakcí. Nesmíme ale zapomínat na využití efektivních prostředků, které prokazatelně ovlivňují průběh srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí. To je především optimalizovaná farmakoterapie s použitím lékových skupin modifikujících průběh srdečního selhání s dosažením maximálních tolerovaných dávek.

Podpořeno MZ ČR – RVO (Nemocnice Na Homolce – NNH, 00023884), IG160502.

Obr. 8. Implantát pro mezisíňovou komunikaci Corvia Medical (DCD) IASD™



LITERATURA

1. Roger VL. Epidemiology of Heart Failure Circ Res 2013; 113: 646–659.
2. Udelson JE, Stevenson LW. The future of heart failure, diagnosis, therapy and management Circulation 2016; 133: 2671–2686.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal 2016; 37(27): 2129–2200.
4. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association Circulation 2017; 135(10): e146–e603.
5. Zipes DP, Neuzil P, Theres H, et al. For DEFEAT-HF Trial Investigators. Determining the Feasibility of Spinal Cord Neuromodulation for the Treatment of Chronic Systolic Heart Failure: The DEFEAT-HF Study. JACC Heart Fail 2015; (6): S2213–1779.
6. Zannad F, De Ferrari GM, Tuinenburg AE, Wright D, Brugada J, Butter C, Klein H, et al. Chronic vagal stimulation for the treatment of low ejection fraction heart failure: results of the NEural Cardiac TherApy foR Heart Failure (NECTAR-HF) randomized controlled trial. European Heart Journal 2014; 36 (7): 425–433.
7. Abraham WT, Zile MR, Weaver FA, et al. Baroreflex Activation Therapy for the Treatment of Heart Failure With a Reduced Ejection Fraction. JACC Heart Fail 2015; (6): 487–496.
8. Kahwash R, Burkhoff D, Abraham WT. Cardiac contractility modulation in patients with advanced heart failure. Expert Rev Cardiovasc Ther 2013; 11(5): 635–645.
9. Bauters Ch, Dubois E, Porouchani S, et al. Long-term prognostic impact of left ventricular remodeling after a first myocardial infarction in modern clinical practice PloS ONE 2017; 11(12): e01888864
10. Klein P, Anker S, Wechsler A, et al. Less invasive ventricular reconstruction for ischemic heart failure Eur J Heart Fail 2019; 31: 1638–1650.
11. An Early Feasibility Evaluation of the AccuCinch® Ventricular Repair System in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction (HFrEF) – The CorCinch-HFrEF Study <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03533517>.
12. Søndergaard L, Reddy V, Kaye D, et al. Transcatheter treatment of heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction using a novel interatrial implant to lower left atrial pressure. Eur J Heart Fail 2014; 16: 796–801.
13. Hasenfuss G, Hayward C, Burkhoff D, et al. A transcatheter intracardiac shunt device for heart failure with preserved ejection fraction (REDUCE LAP-HF): A multicentre, open-label, single-arm, phase 1 trial. The Lancet 2016; 387(10025): 1298–1304.
14. Feldman T, Mauri L, Kahwash RM, et al. Transcatheter Interatrial Shunt Device for the Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (REDUCE LAP-HF I [Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients With Heart Failure]) A Phase 2, Randomized, Sham-Controlled Trial Circulation 2018; 137: 364–375.