

Baroreceptor activation therapy – new approach in therapy of patients with advanced chronic heart failure and with reduced left ventricular ejection fraction

Stimulácia baroreflexu – nový prístup k liečbe pacientov s pokročilým srdcovým zlyhávaním s redukovanou ejekčnou frakciou ľavej komory

Dlesk A, Danková M, Lesný P, Luknár M, Gonçalvesová E

Kardiologická klinika Lekárskej fakulty UK a Národného ústavu srdcových a cievnych chorôb, a. s., Bratislava, Slovenská republika

Dlesk A, Danková M, Lesný P, Luknár M, Gonçalvesová E. **Baroreceptor activation therapy – new approach in therapy of patients with advanced chronic heart failure and with reduced left ventricular ejection fraction.** Cardiology Lett. 2020;29(1):26–33

Abstract. Undesirable persistent sympathetic nervous system activation is an important mechanism in pathogenesis of chronic heart failure which is involved in the progression of the disease and negatively affects patient survival. This finding led to the hypothesis that restoring the physiological balance of the autonomic nervous system could delay the progression of heart failure and lead to an improved prognosis of patients with this disease. For this purpose, two therapeutic approaches have been developed and experimentally and clinically tested in the past – vagal nerve stimulation and baroreceptor activation. Direct cervical vagal nerve stimulation involves activation of both afferent and efferent fibers innervating not only the heart, but the entire visceral system, leading to undesirable responses. The action of baroreflex activation is based on decreasing sympathetic activity and increasing parasympathetic activity to the heart via a physiological reflex pathway. Baroreflex activation restores the unbalanced autonomic nervous system via a specific path. Results from previous clinical trials support the hypothesis that baroreflex activation can add significant therapeutic benefit on top of guideline-directed medical therapy in patients with advanced heart failure. Based on the results of a recently published BeAT-HF trial that demonstrated the efficacy and safety of this treatment, baroreceptor activation therapy was approved by the U.S. Food and Drug Administration for the treatment of patients with advanced chronic heart failure. The article provides an overview of experimental and clinical experience with baroreflex activation therapy in patients with heart failure with reduced left ventricular ejection fraction, and briefly discusses our initial experience. Fig. 4, Tab. 1, Ref. 36, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction baroreceptor activation therapy – vagal nerve stimulation

Dlesk A, Danková M, Lesný P, Luknár M, Gonçalvesová E. **Stimulácia baroreflexu – nový prístup k liečbe pacientov s pokročilým srdcovým zlyhávaním s redukovanou ejekčnou frakciou ľavej komory.** Cardiology Lett. 2020;29(1):26–33

Abstrakt. Dôležitým mechanizmom v patogenéze chronického srdcového zlyhávania je nežiaduca perzistujúca aktivácia sympatického nervového systému, ktorá sa významnou mierou podieľa na progresii ochorenia, čo negatívne ovplyvňuje prežívanie pacientov. Tento poznatok viedol k formulovaniu hypotéz, že obnovenie fyziologickej rovnováhy autonómneho nervového systému by mohlo oddialiť progresiu srdcového zlyhávania

a viesť k zlepšeniu prognózy pacientov s týmto ochorením. S týmto cieľom boli v minulosti navrhnuté a experimentálne aj klinicky testované dva terapeutické prístupy – stimulácia n. vagus a stimulácia baroreceptora. Priama cervikálna stimulácia n. vagus vedie k aktivácii aferentných aj eferentných vlákien, ktoré „bez cenzúry“ v CS stimulujú celý viscerálny systém, čo nie je žiaduce. Pri stimulácii baroreceptora dochádza k poklesu aktivity sympatika a vzostupu aktivity parasympatika na úrovni centrálného nervového systému cestou reflexných dráh. Stimulácia baroreflexu obnovuje narušenú rovnováhu autonómneho nervového systému špecifickým mechanizmom, ktorý ovplyvňuje len srdcovo-cievny systém. Výsledky doterajších klinických štúdií podporujú hypotézu, že stimulácia baroreceptora nad rámec optimálnej farmakoterapie môže pacientom s pokročilým srdcovým zlyhávaním priniesť významný klinický benefit. Článok poskytuje prehľad o experimentálnych a klinických skúsenostiach so stimuláciou baroreflexu v liečbe srdcového zlyhávania s redukovanou ejekčnou frakciou ľavej komory (LK) a krátko diskutuje naše iniciálne skúsenosti. Obr. 4, Tab. 1, Lit. 36, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: chronické srdcové zlyhávanie s redukovanou ejekčnou frakciou ľavej komory – stimulácia baroreceptora – stimulácia n. vagus

Chronické srdcové zlyhávanie patrí v rozvinutých krajinách medzi hlavné príčiny úmrtia aj napriek tomu, že za posledných niekoľko desaťročí došlo v jeho manažmente k obrovskému pokroku. Súčasná liečba zahŕňajúca blokádu systému renín-angiotenzín-aldosterón, adrenergnú blokádu, kardioresynchronizačnú liečbu (CRT) a implantovateľné kardioverter-defibrilátory síce zlepšuje prežívanie, avšak benefit vyplývajúci zo súčasnej modernej liečby sa s priebehom ochorenia u väčšiny pacientov znižuje. Je to dané čiastočne prirodzeným starnutím populácie, prirodzeným vývojom ochorenia, ale aj tým, že v súčasnosti používané terapeutické prístupy nie sú dostatočne efektívne. Chronické srdcové zlyhávanie charakterizuje potreba opakovaných hospitalizácií pre akútne dekompenzácie, významná funkčná limitácia, zlá kvalita života pacientov, vysoké riziko náhlej srdcovej smrti a predovšetkým významné skrátenie dĺžky života. Výsledky klinických štúdií zameraných na posúdenie vplyvu modulácie autonómneho nervového systému [denervácia (1, 2) alebo stimulácia (3 – 6)] u pacientov s rezistentnou artériovou hypertenziou a srdcovým zlyhávaním doteraz nepriniesli presvedčivé a konzistentné dôkazy o účinnosti tejto terapeuticko-modalit, čo môže vzbudzovať určitý skeptizmus pri hľadaní nových terapeutických možností u týchto pacientov. Prehľadový článok rozoberá výsledky doterajších výskumov, zameriava sa na kritický aspekt úspešnosti liečby pomocou stimulácie baroreceptora, akým je vhodná selekcia pacientov a prezentuje naše skúsenosti s liečbou.

Modulácia autonómneho nervového systému

Nežiaduca sympatiková aktivita zvyšuje riziko akútnej ischémie myokardu (7), náhlej smrti u pacientov po preknanom infarkte myokardu s redukovanou ejekčnou frakciou ľavej komory (LK) a podieľa sa na progresii srdcového zlyhávania (8, 9). Táto nerovnováha autonómneho nervového systému má centrálny pôvod. Farmakologická liečba adrenergnými

blokátormi ovplyvňuje len čiastočne dôsledky zvýšenej sympatikovej aktivity v cieľových orgánoch, pretože nerieši problém, ktorý vzniká na úrovni centrálného nervového systému. Liečba betablokátormi v skutočnosti nepotláča nadmernú aktivitu sympatika, iba chráni srdce pred jej účinkami. S cieľom účinnejšej blokády kardiálnej sympatikovej aktivity bola v minulosti u pacientov s vysokým výskytom arytmogénnych epizód úspešne použitá sympatiková denervácia (10, 11). S podobným cieľom bola u pacientov s rezistentnou artériovou hypertenziou použitá renálna sympatiková denervácia s vcelku povzbudivými výsledkami. Avšak výsledky kardiálnej sympatikovej denervácie v multicentrických štúdiách u pacientov so srdcovým zlyhávaním nie sú presvedčivé (2), navyše problematická je aj technická náročnosť procedúry. Stimulácia n. vagus znižuje aktivitu sympatika stimuláciou aferentných aj eferentných parasympatikových dráh. Modulácia sympatikovej aktivity na centrálnej aj periférnej úrovni prostredníctvom stimulácie n. vagus predstavuje sľubný spôsob, pretože inhibícia sympatikovej aktivity prebieha na viacerých úrovniach. Vzostup aktivity parasympatika možno dosiahnuť stimuláciou špecifických vágových reflexov (stimulácia baroreflexu) alebo priamou cervikálnou stimuláciou n. vagus.

Stimulácia baroreflexu

Systém na stimuláciu baroreflexu (Barostim Neo, CVRx, Inc., Minneapolis, Minnesota, USA) pozostáva z elektródy umiestnenej do oblasti karotického sínusu a impulzného generátora. Elektróda má dĺžku 40 cm a je zakončená terčíkom s priemerom 7 mm, ktorý je implantovaný do oblasti karotického sínusu. Impulzný generátor je implantovaný do podkožnej kapsy v infraklavikulárnej oblasti, podobne ako pri implantácii kardiostimulátora. Implantácia elektródy začína preparáciou karotického sínusu z transverzálnej cervikálnej incízie v oblasti karotickej bifurkácie. V ďalšom kroku nasleduje mapovanie oblasti karotického sínusu prikladaním



Obrázok 1 A – preparácia karotickej artérie a implantácia elektródy do oblasti karotického sínusu, B – implantácia impulzného generátora do podkožnej kapsy, C – uzavretie rany po implantácii impulzného generátora

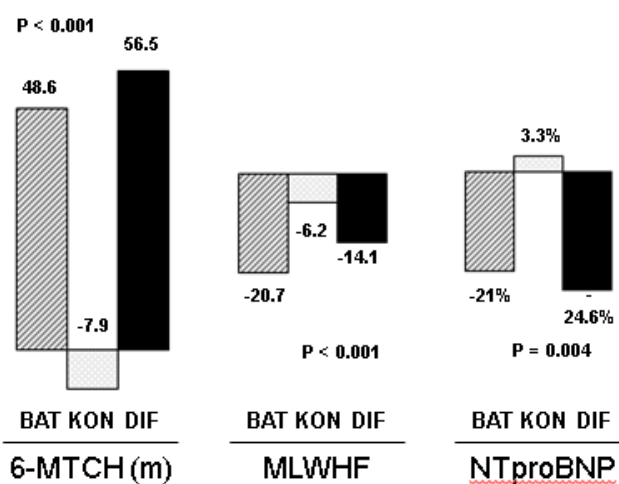
elektródy na rôzne miesta a následnou aplikáciou elektrickej stimulácie s cieľom nájsť miesto s najvyššou senzitivitou na aplikované stimuly. Celý systém sa aktivuje prostredníctvom programátora o asi štyri týždne po zhojení operačnej rany.

Pilotné projekty

So stimuláciou n. vagus a stimuláciou baroreceptora bolo realizovaných viacero menších klinických štúdií – pilotných projektov. Stimulácia baroreflexu sa realizovala u 11 pacientov s pokročilým srdcovým zlyhávaním, opakovane

hospitalizovaných pre srdcové zlyhávanie, ktorí dostávali optimálnu farmakoterapiu podľa aktuálnych odporúčaní. U týchto pacientov sa na začiatku skúšania a následne v pravidelných intervaloch po stimulácii baroreflexu merala svalová sympatická nervová aktivita (MSNA). Tri mesiace po stimulácii baroreceptora bol zaznamenaný významný pokles MSNA, ktorý pretrvával aj po šiestich mesiacoch liečby (12). Ďalším zistením bol významný pokles hospitalizačných dní v porovnaní s počtom hospitalizačných dní jeden rok pred stimuláciou baroreceptora a tento pokles pretrvával aj počas 21 mesiacov sledovania (13).

Na druhej strane, v porovnaní so stimuláciou baroreflexu, bola patofyziológia stimulácie n. vagus preskúmaná predovšetkým na experimentálnej úrovni. Klinický výskum realizoval až Schwarz et al. (3), ktorí použitie stimulácie n. vagus skúmali na 8 pacientoch s pokročilým srdcovým zlyhávaním. Vo svojej pilotnej štúdii dokumentovali významné zlepšenie funkčnej triedy NYHA, kvality života (hodnotenej dotazníkom Minnesota Living with Heart Failure) a koncovosystolického objemu LK. Uvedený terapeutický prístup bol zároveň dobre tolerovaný.

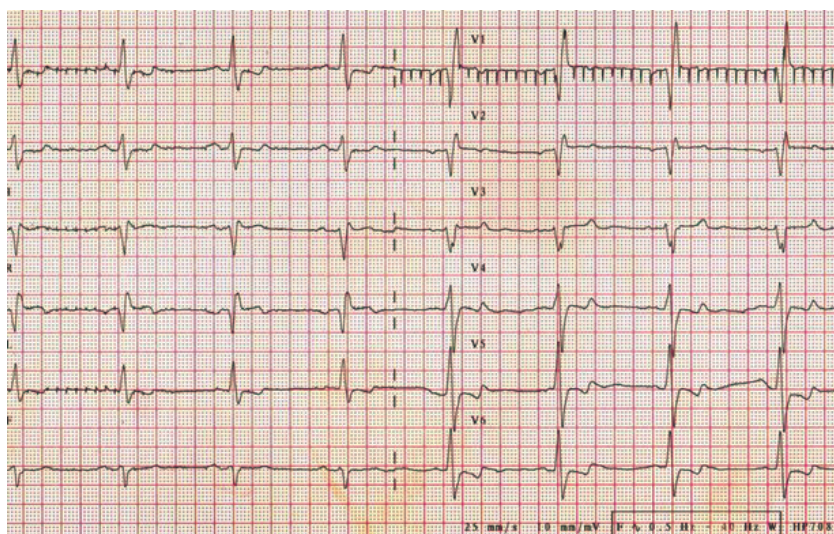


Obrázok 2 dokumentuje zlepšenie prejdenej vzdialenosti pri šesťminútovom teste chôdzou, kvality života a NTproBNP v štúdiu BeAT-HF po šesťmesačnom sledovaní v kombinovanej kohorte u pacientov v aktívnom ramene v porovnaní s kontrolným súborom

BAT – stimulácia baroreceptora, KON – kontrolný súbor, DIF – zmena, 6-MTCH – šesťminútový test chôdzou, MLWHF – dotazník kvality života Minnesota Living with Heart Failure

Klinické štúdie s cieľom posúdenia účinnosti liečby

Účinnosť stimulácie baroreflexu sa hodnotila v randomizovanej štúdii, na ktorej participovalo 140 pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním s redukovanou ejekčnou frakciou LK vo funkčnej triede NYHA III. Pacienti boli randomizovaní do ramena s optimálnou farmakologickou liečbou (N = 69) a do ramena, v ktorom bola nad rámec optimálnej farmakoterapie aplikovaná stimulácia baroreceptora (N = 71) (14). U pacientov randomizovaných do ramena so stimuláciou baroreflexu sa v porovnaní s kontrolnou skupinou zistilo zlepšenie prejdenej vzdialenosti pri šesťminútovom teste chôdzou ($59,6 \pm 14$ vs. $1,5 \pm 13,2$ m; $P = 0,004$), kvality života hodnotenej dotazníkom Minnesota Living with Heart Failure ($-17,4 \pm$



Obrázok 3 EKG záznam u pacienta s implantovaným systémom na stimuláciu baroreceptora (Barostim Neo). V laterálnych zvodoch a v zvode V1 vidno stimulačné artefakty

2,8 vs. $2,1 \pm 3,1$ bodov; $P < 0,001$) a funkčnej triedy NYHA ($P = 0,002$). Pri stimulácii baroreceptora sa taktiež zaznamenal významný pokles sérovej hladiny NTproBNP ($P = 0,02$) a pozitívny trend v poklese počtu hospitalizačných dní pre srdcové zlyhávajúce (P = 0,08). Napriek tomu, že sa nepodarilo preukázať zlepšenie ejekčnej frakcie LK, zaznamenal sa vzostup systolického krvného tlaku ($P = 0,03$) a pulzového tlaku ($P = 0,004$).

Rovnováha medzi aktivitou sympatika a parasympatika je narušená už vo včasnom štádiu srdcového zlyhávania, čo nepriaznivo ovplyvňuje reguláciu krvného tlaku, periférnu cievnu rezistenciu a schopnosť receptorov nachádzajúcich sa v srdci a pľúcnom riečisku modulovať sympatickú aktivitu. Táto dysbalancia autonómneho nervového systému má za následok stratu vzájomnej súčinnosti srdca a ciev, označovanej ako „ventrikulo-arteriálny coupling“ a vedie postupne k vzniku a progresii dysfunkcie myokardu (15, 16). Dokumentovaný trend v poklese krvného tlaku v kontrolnej skupine pacientov v štúdiu so stimuláciou baroreceptora (14) je pravdepodobne dôsledkom progresie srdcového zlyhávania, ktorej sa v aktívnom ramene podarilo zabrániť.

Hoci súčasná farmakologická liečba srdcového zlyhávania vedie k redukcii vplyvu nadmernej aktivácie sympatika na cieľové orgány, obnovením fyziologickej rovnováhy autonómneho nervového systému možno dosiahnuť u pacientov so srdcovým zlyhávaním aditívny terapeutický benefit.

Okrem úspechov v liečbe srdcového zlyhávania sa podarilo preukázať aj význam stimulácie baroreceptora v liečbe pacientov s rezistentnou artériovou hypertenziou, u ktorých táto liečba viedla k dlhodobej redukcii krvného tlaku (17). Signifikantný pokles krvného tlaku sa spájal s 18 % reduk-

ciou masy LK (18). Pôsobivé fyziologické zmeny, ku ktorým v dôsledku stimulácie baroreceptora u pacientov s artériovou hypertenziou dochádza a preukázaný vplyv na redukciiu masy LK naznačujú, že stimulácia baroreceptora by mohla predstavovať účinnú aditívnu terapeutickú modalitu aj u pacientov so srdcovým zlyhávaním, keďže viaceré mechanizmy, ktoré sa uplatňujú v patofyziológii artériovej hypertenzie a srdcového zlyhávania, sú spoločné.

Na druhej strane závery štúdií so stimuláciou n. vagus u pacientov so srdcovým zlyhávaním nie sú konzistentné. Najvýznamnejšou v tejto oblasti bola štúdia INOVATE-HF (19). Štúdia INOVATE-HF bola randomizovaná multicentrická štúdia (85 centier) u pacientov so srdcovým zlyhávaním s ejekčnou frakciou LK $< 40\%$ vo funkčnej triede NYHA III. Primárnym endpointom tejto štúdie bol kompozitný endpoint zložený z hospitalizácií pre srdcové zlyhávajúce a mortality. Pacienti boli randomizovaní do ramena so stimuláciou n. vagus a ramena s optimálnou farmakoterapiou v pomere 3 : 2. Pri šesťmesačnom sledovaní dosahoval priemerný stimulačný prúd $3,9 \pm 1,0$ mA [vyšší sa dosiahol len v štúdiu CardioFit ($4,2 \pm 1,2$ mA)] (3), pričom u 73 % pacientov bol vyšší ako 3,5 mA, čo bola prahová hodnota potrebná pre adekvátnu stimuláciu. V štúdiu bolo zaradených, randomizovaných a sledovaných 707 pacientov počas priemernej dĺžky 16 mesiacov. Primárny endpoint v ramene so stimuláciou n. vagus bol dokumentovaný u 132 z 436 pacientov v porovnaní so 70 z 271 pacientov v kontrolnom ramene (30,3 vs. 25,8 %; HR 1,14; 95 % CI 0,86 – 1,53; $P = 0,37$). Odhadovaná ročná mortalita v aktívnom a kontrolnom ramene bola 9,3 a 7,1 % ($P = 0,19$). V štúdiu bola sledovaná aj zmena koncovyo-systolického objemu LK indexovaného

na povrch tela, ktorá taktiež nebola štatisticky významná ($P = 0,49$). Miera hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie bola rovnaká, 70/436 v aktívnom ramene a 44/271 v kontrolnej skupine, čo predstavuje 16 % v oboch ramenách. Stimulácia n. vagus priaznivo ovplyvnila len kvalitu života, funkčnú triedu NYHA a prejdenú vzdialenosť pri šesťminútovom teste chôdzou ($P < 0,05$).

V post-hoc analýze štúdie so stimuláciou baroreceptora sa zistilo, že signifikantný vzostup ejekčnej frakcie LK bol prítomný v aktívnom ramene len u pacientov bez CRT (20). Na druhej strane, nedostatočná účinnosť stimulácie n. vagus a stimulácie baroreceptora u non-respondérov CRT by mohla naznačovať, že v tejto subpopulácii pacientov sa ochorenie dostalo do ireverzibilného štádia.

Účinnosť stimulácie baroreceptora sa podarilo preukázať koncepciou štúdiou, v ktorej liečbou navodený pokles MSNA u pacientov vo funkčnej triede NYHA III sa v dlhodobom sledovaní spájal s poklesom hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie (12). V ďalšej štúdii stimulácia baroreceptora súvisela so znížením nákladov na hospitalizáciu, poklesom hladiny NTproBNP, vzostupom systolického krvného tlaku a pulzového tlaku (14), čo naznačuje, že úprava sympatikovej aktivity má za následok významné klinické zlepšenie.

V multicentrickej štúdii BeAT-HF (21) bolo randomizovaných 271 pacientov s ejekčnou frakciou LK $< 35\%$ vo funkčnej triede NYHA III, u ktorých bola hladina NTproBNP $> 1\,600$ pg/ml alebo ktorí boli v minulosti hospitalizovaní pre srdcové zlyhávanie. Pacienti boli randomizovaní do ramena so stimuláciou baroreceptora nad rámec optimalizovanej liečby alebo do ramena s optimalizovanou farmakoterapiou

srdcového zlyhávania. Stimulácia baroreceptora sa realizovala pomocou systému Barostim Neo. Pacienti boli sledovaní šesť mesiacov. Štúdia u pacientov v aktívnom ramene preukázala zlepšenie prejdenej vzdialenosti pri šesťminútovom teste chôdzou a kvality života hodnotenej dotazníkom Minnesota Living with Heart Failure. U 94 % participantov nedošlo počas sledovania k žiadnej veľkej nežiaducej kardiovaskulárnej alebo neurologickej príhode. Štúdia preukázala, že liečba pomocou systému Barostim Neo je nielen účinná, ale aj bezpečná. Na základe výsledkov tejto štúdie schválila agentúra U.S. Food and Drug Administration (FDA) systém Barostim Neo na liečbu pacientov s pokročilým chronickým srdcovým zlyhávaním.

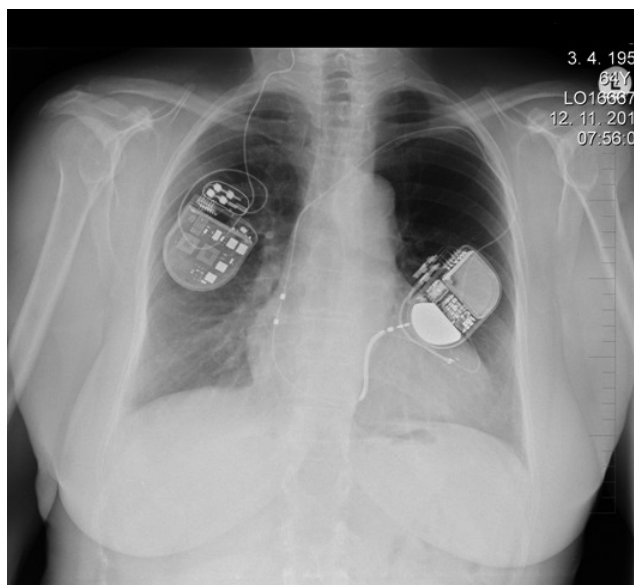
Ktorí pacienti sú vhodní kandidáti na BAT?

Progredujúce srdcové zlyhávanie je charakterizované opakovanými hospitalizáciami, progredujúcou deterioráciou organizmu a zvýšenou mortalitou napriek všetkým dostupným konvenčným terapeutickým možnostiam. Progresiu srdcového zlyhávania sprevádza porucha senzitivity baroreflexu (22).

Ďalším charakteristickým znakom je zvyšujúca sa dávka diuretík potrebná na zmiernenie, respektíve odstránenie prejavov kongescie (23). Obličky sú bohato inervované aferentnými aj eferentnými sympatikovými vláknami a ich aktivita predstavuje silného prediktora prežívania pri srdcovom zlyhávaní (24). Zvýšený tonus renálneho sympatika zvyšuje spätné vychytávanie sodíka, čo sa prejaví poklesom nátriurezy a oslabením účinku diuretík (25). Tento mechanizmus zohráva kľúčovú úlohu pri vzniku symptómov pri srdcovom zlyhávaní.

Kľúčovými markermi odrážajúcimi progresiu srdcového zlyhávania preto nie sú len hemodynamické alebo symptomatické ukazovatele, akými sú ejekčná frakcia LK, funkčná trieda NYHA alebo skórovací systém Seattle Heart Failure (26), ale aj potreba zvyšovania dávok diuretík alebo zhoršovanie renálnych funkcií.

Opakované hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie sú ďalším dôležitým indikátorom, ktorý by mal kardiológov viesť k zváženiu nových terapeutických prístupov v liečbe srdcového zlyhávania (27). Užitočným nástrojom, ktorý by mohol slúžiť na posúdenie vhodného klinického profilu pacienta je INTERMACS klasifikácia, kde sú jednotlivé klinické profily pacientov rozdelené do siedmich kategórií na základe funkčného stavu, klinickej stability a potreby terapeutickej intervencie (28). Siedma kategória zahŕňa pacientov s pokročilým srdcovým zlyhávaním, ktorí boli opakovane hospitalizovaní pre srdcové zlyhávanie a u ktorých sa podarilo dosiahnuť uspokojivú kompenzáciu ochorenia a stabilizáciu obličkových funkcií. Do šiestej kategórie patria pacienti bez pokojovej dýchavice s významnou funkčnou limitáciou pri bežných denných aktivitách v dôsledku zvýšeného plniaceho



Obrázok 4 RTG snímka hrudníka u pacientky s implantovaným systémom Barostim Neo (vpravo) a implantovaným CRT-D (vľavo)

tlaku, ktorý spôsobuje perzistentná retencia tekutín. Piatu kategóriu charakterizuje intolerancia akejkoľvek fyzickej námahy napriek dlhodobej farmakologickej liečbe. Pacienti v triedach INTERMACS 5 – 7 sú často ošetrovaní na urgentných príjmoch, prípadne vyžadujú hospitalizáciu v dôsledku progresie srdcového zlyhávania. Títo pacienti majú zlú prognózu, a ak majú ejekčnú frakciu LK < 35 %, úzky QRS komplex na EKG, nachádzajú sa vo funkčnej triede NYHA III napriek optimalizovanej liečbe a majú NTproBNP optimálne menej ako 1 600 pg/ml, môžu predstavovať kandidátov na stimuláciu baroreceptora.

Vplyv komorbidít na výber kandidátov na stimuláciu baroreceptora

Pacienti s pokročilým chronickým srdcovým zlyháváním majú často viaceré pridružené komorbidity (29). K najčastejším patrí diabetes mellitus (30), chronická obličková choroba (31), syndróm spánkového apnoe (32) a chronická obštrukčná bronchopulmonálna choroba (33). Pri obštrukčnom spánkovom apnoe dochádza nezávislým mechanizmom k nadmernej aktivácii sympatika, čo môže viesť k progresii srdcového zlyhávania (34). U pacientov s viacerými komorbiditami je ťažké posúdiť, ktorá subpopulácia bude profitovať zo stimulácie baroreceptora viac ako iná. Keďže niektoré symptómy sú menej špecifické pre srdcové zlyhávanie, môže byť progresia týchto symptómov dôsledkom existencie pridružených komorbidít a nie dôsledkom progresie srdcového zlyhávania.

Známe je, že viaceré terapeutické postupy sú menej efektívne u tých pacientov, ktorí majú viac pridružených ochorení. To isté platí aj pre stimuláciu baroreceptora. Pacienti s pokročilým orgánovým poškodením alebo srdcovým zlyháváním, ktoré sa nedarí kompenzovať, sa nachádzajú v ireverzibilnom štádiu ochorenia. U týchto pacientov preto nemožno od stimulácie baroreceptora očakávať terapeutický benefit. Ideálnymi kandidátmi nie sú ani pacienti, ktorí sa dlhodobo nachádzajú vo funkčnej triede NYHA IV alebo vyžadujú inotropnú podporu. Stimulácia baroreceptora taktiež nie je vhodnou terapeutickou stratégiou u pacientov, ktorí neužívajú optimálnu farmakoterapiu, sú kandidátmi na CRT, ani u pacientov v prvých mesiacoch po akútnom koronárnom syndróme alebo implantácii CRT. Títo pacienti však môžu predstavovať potenciálnych kandidátov stimulácie baroreceptora v budúcnosti. Ďalšou skupinou pacientov, ktorí pravdepodobne nebudú profitovať z tejto terapeutickej modality, sú pacienti, ktorí pre hypotenziu netolerujú liečbu betablokátormi (35), ako aj pacienti s pokročilým renálnym poškodením (36). U týchto pacientov sa srdcové zlyhávanie nachádza v ireverzibilnom štádiu ochorenia, u ktorých treba zvážiť iné terapeutické riešenia (napríklad implantáciu mechanickej podpory LK alebo transplantáciu srdca).

Tabuľka 1 Kritériá pre potenciálnych kandidátov na stimuláciu baroreflexu

Kritériá pre potenciálnych kandidátov na stimuláciu baroreflexu

Ejekčná frakcia LK < 35 %
Funkčná trieda NYHA III
Optimalizovaná liečba srdcového zlyhávania
Šírka QRS komplexu < 130 ms
Hladina NTproBNP < 1 600 pg/ml

Implantácia systému stimulácie baroreceptora môže byť problematická u pacientov po operačnom výkone, rádioterapii, pokročilej ateroskleróze karotických artérií alebo implantácii stentu do oblasti karotického sínusu. Od tejto liečebnej metódy nemožno očakávať významnejší klinický benefit ani u pacientov, ktorí majú závažné symptómy vyplývajúce z pridružených komorbidít (ťažká asthma bronchiale, chronická obštrukčná bronchopulmonálna choroba alebo pokročilé onkologické ochorenie).

Naše skúsenosti

V rokoch 2015 – 2019 sme implantovali systém stimulácie baroreceptora (Barostim Neo) 11 selektovaným pacientom s pokročilým chronickým srdcovým zlyháváním s redukovanou ejekčnou frakciou LK. Priemerný vek pacientov v čase implantácie bol $59 \pm 6,9$ rokov, všetci pacienti boli vo funkčnej triede NYHA III, priemerný koncový-diastolický rozmer LK bol $67,5 \pm 9,8$ mm, ejekčná frakcia LK $24,4 \% \pm 8 \%$ a predená vzdialenosť pri šesťminútovom teste chôdzou $333 \pm 87,1$ metrov. Priemerná dĺžka sledovania bola 13,4 mesiacov. Po implantácii systému Barostim Neo pacienti ambulantne absolvovali klinické kontroly, laboratórne vyšetrenia, transtorakálne echokardiografické vyšetrenie a šesťminútový test chôdze. Na štatistickú analýzu sme použili neparametrický Wilcoxonov test. Pacienti, ktorí počas sledovania zomreli, boli zo štatistického spracovania vylúčení.

V závere sledovania sme u štyroch pacientov dokumentovali zlepšenie funkčnej triedy NYHA o jeden stupeň (t. j. z NYHA III na NYHA II). Traja pacienti počas sledovania zomreli. K hospitalizácii pre srdcové zlyhávanie došlo po implantácii systému Barostim Neo u dvoch pacientov. Znamenali sme zmenšenie koncový-diastolického rozmeru LK o $3,0 \pm 3,7$ mm ($P = 0,43$), zlepšenie ejekčnej frakcie LK o $6,8 \% \pm 8,4 \%$ ($P = 0,15$) a zlepšenie predenej vzdialenosti pri šesťminútovom teste chôdzou o $23 \pm 70,4$ metrov ($P = 0,53$).

Sme si vedomí limitácií našej práce, predovšetkým malého súboru pacientov, ako aj veľkých rozdielov v určitých charakteristikách pacientov, pretože u pacientov s extrémne dilatovanou LK a veľmi ťažkou systolickou dysfunkciou LK bol terapeutický efekt tejto liečebnej modality nízky až zanedbateľný.

Záver

Stimulácia baroreceptora predstavuje novú terapeutickú modalitu pre pacientov s pokročilým chronickým srdcovým zlyháváním s redukovanou ejekčnou frakciou LK, u ktorých pretrvávajú významná funkčná limitácia napriek vyčerpaným konvenčným možnostiam liečby, a u ktorých sa srdcové zlyhávanie ešte nedostalo do ireverzibilného štádia. V súčasnosti neexistujú exaktné kritériá, na základe ktorých by bolo možné spoľahlivo určiť, u ktorých pacientov dosiahneme touto liečebnou modalitou najväčší klinický benefit. Doterajšie skúsenosti však ukazujú, že sú to pacienti s ejekčnou frakciou LK pod 35 %, vo funkčnej triede NYHA III napriek optimalizovanej liečbe s úzkym QRS komplexom na EKG a optimálne s NTproBNP menej ako 1 600 pg/ml. Úspešná selekcia pacientov však do veľkej miery závisí od skúseností špecializovaných centier, v ktorých sa implantácia systému na stimuláciu baroreceptora uskutočňuje.

Literatúra

1. Yao Y, Zhang D, Qian J, et al. The effect of renal denervation on resistant hypertension: meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Clin Exp Hypertens* 2016;38:278-286.
2. Smith S, Rossignol P, Willis S, et al. Neural modulation for hypertension and heart failure. *Int J Cardiol* 2016;214:320-330.
3. Schwartz PJ, De Ferrari GM, Sanzo A, et al. Long term vagal stimulation in patients with advanced heart failure: first experience in man. *Eur J Heart Fail* 2008;10:884-891.
4. De Ferrari GM, Crijns HJ, Borggrefe M, et al. CardioFit Multicenter Trial Investigators. Chronic vagus nerve stimulation: a new and promising therapeutic approach for chronic heart failure. *Eur Heart J* 2011;32:847-855.
5. Premchand RK, Sharma K, Mittal S, et al. Autonomic regulation therapy via left or right cervical vagus nerve stimulation in patients with chronic heart failure: results of the ANTHEM-HF trial. *J Card Fail* 2014;20:808-816.
6. Zannad F, De Ferrari GM, Tuinenburg AE, 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. *Eur Heart J* 2015;36:425-433.
7. Schwartz PJ, Vanoli E, Stramba-Badiale M, et al. Autonomic mechanisms and sudden death. New insights from analysis of baroreceptor reflexes in conscious dogs with and without a myocardial infarction. *Circulation* 1988;78:969-979.
8. La Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser SH, et al. ATRAMI Investigators. Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias: implications for clinical trials. *Circulation* 2001;103:2072-2077.
9. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, et al. Prognostic implications of baroreflex sensitivity in heart failure patients in the beta-blocking era. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:193-199.
10. Schwartz PJ, Priori SG, Cerrone M, et al. Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long-QT syndrome. *Circulation* 2004;109:1826-1833.
11. De Ferrari GM, Dusi V, Spazzolini C, et al. Clinical management of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: the role of left cardiac sympathetic denervation. *Circulation* 2015;131:2185-2193.
12. Gronda E, Seravalle G, Brambilla G, et al. Chronic baroreflex activation effects on sympathetic nerve traffic, baroreflex function, and cardiac haemodynamics in heart failure: a proof-of-concept study. *Eur J Heart Fail* 2014;16:977-983.
13. Gronda E, Seravalle G, Trevano FQ, et al. Long-term chronic baroreflex activation: persistent efficacy in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *J Hypertens* 2015;33:1704-1708.
14. 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;3:487-496.
15. Asanoi H, Sasayama S, Kameyama T. Ventriculoarterial coupling in normal and failing heart in humans. *Circ Res* 1989;65:483-493.
16. Mancia G, Seravalle G, Giannattasio C, et al. Reflex cardiovascular control in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992;69:17G-22G.
17. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled Rheos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:765-773.
18. Bisognano JD, Kaufman CL, Bach DS, et al. DEBuT-HT and Rheos Feasibility Trial Investigators. Improved cardiac structure and function with chronic treatment using an implantable device in resistant hypertension: results from European and United States trials of the Rheos system. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1787-1788.
19. Gold MR, Van Veldhuisen DJ, Hauptman PJ, et al. Vagus nerve stimulation for the treatment of heart failure: the INOVATE-HF trial. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:149-158.
20. Zile MR, Abraham WT, Weaver FA, et al. Baroreflex activation therapy for the treatment of heart failure with a reduced ejection fraction: safety and efficacy in patients with and without cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail* 2015;17:1066-1074.
21. Zile MR, Abraham WT, Lindenfeld J, et al. First granted example of novel FDA trial design under Expedited Access Pathway for premarket approval: BeAT-HF. *Am Heart J* 2018 Oct;204:139-150.
22. Mortara A, La Rovere MT, Pinna GD, et al. Arterial baroreflex modulation of heart rate in chronic heart failure: clinical and hemodynamic correlates and prognostic implications. *Circulation* 1997;96:3450-3458.
23. Neuberger GW, Miller AB, O'Connor CM, et al. PRAISE Investigators Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J* 2002;144:31-38.
24. Petersson M, Friberg P, Eisenhofer G, et al. Long-term outcome in relation to renal sympathetic activity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005;26:906-913.

25. Galiwango PJ, McReynolds A, Ivano J, et al. Activity with ambulation attenuates diuretic responsiveness in chronic heart failure. *J Card Fail* 2011;17:797-803.
26. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle heart failure model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006;113:1424-1433.
27. Bello NA, Claggett B, Desai AS, et al. Influence of previous heart failure hospitalization on cardiovascular events in patients with reduced and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2014;7:590-595.
28. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, et al. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:535-541.
29. Adler ED, Goldfinger JZ, Kalman J, et al. Palliative care in the treatment of advanced heart failure. *Circulation* 2009;120:2597-2606.
30. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, et al. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care* 2004;27:1879-1884.
31. Schrier RW. Role of diminished renal function in cardiovascular mortality: marker or pathogenetic factor? *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1-8.
32. Javaheri S, Shukla R, Zeigler H, et al. Central sleep apnea, right ventricular dysfunction, and low diastolic blood pressure are predictors of mortality in systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2028-2034.
33. Griffo R, Spanevello A, Temporelli PL, et al. SUSPIRIUM Investigators. Frequent coexistence of chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease in respiratory and cardiac outpatients: evidence from SUSPIRIUM, a multicentre Italian survey. *Eur J Prev Cardiol* 2017;24:567-576.
34. Bradley TD, Tkacova R, Hall MJ, et al. Augmented sympathetic neural response to simulated obstructive sleep apnoea in human heart failure. *Clin Sci (Lond)* 2003;104:231-238.
35. Macdonald PS, Keogh AM, Aboyoun CL, et al. Tolerability and efficacy of carvedilol in patients with New York Heart Association class IV heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:924-931.
36. Schrier RW, De Wardener HE. Tubular reabsorption of sodium ion: influence of factors other than aldosterone and glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 1971;285:1292-1303.