

Programovatelná léčba arteriální hypertenze u nemocných indikovaných k dvoudutinové kardiostimulaci

P. Neužil, F. Málek, J. Petrů, T. Mráz, L. Šedivá,
L. Dujka, D. Burkhof, Y. Mika, K.H. Kuck

Nemocnice Na Homolce Praha, ČR
Lennox Hill Hospital, New York, USA
Asklepios Klinik St. Georg ,Hamburg, SRN

Arteriální hypertenze

Reprezentuje rozsáhlý a globální epidemiologický problém

- >25% DOSPĚLÝCH
- #1 rizika úmrtí v celosvětovém měřítku dle WHO

Řada nemocných (> 40%) nedosahuje optimální kontroly hodnot TK dle současných doporučení přes mnohočetnou medikamentózní terapii

- Variabilní efektivita léků
- Noncompliance

Hypertenze zvyšuje riziko morbidity a mortality

- každých 20 mmHg zvyšuje dvojnásobně riziko úmrtí

Nefarmakologická léčba je předmětem výzkumu:

- Renální denervace
- Ablace karotického tělíska
- Stimulace baroreceptorů
- Neurostimulační léčba

26.4%

~972 mil. dospělé
populace trpí
HYPERTENZÍ



~70%

Nemocných, kteří jsou
zároveň indikováni k
trvalé kardiostimulaci ~
700 tis./rok má
HYPERTENZI

Koncept Programovatelné léčby hypertenze (PHC)

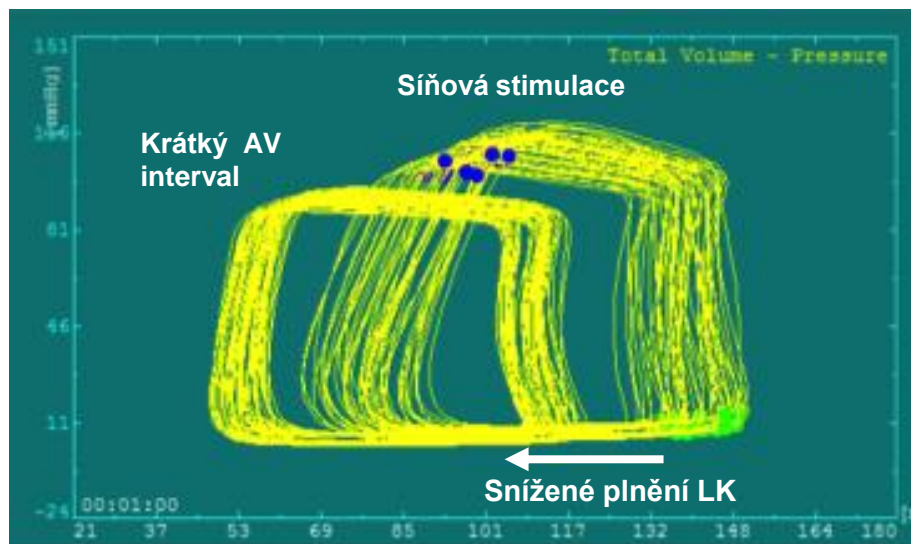
PHC léčba je založena na principu standardní dvoudutinové stimulace s klasickými elektrodami implantovanými do PS a PK

Algoritmus léčby se zakládá na výdeji alternující sekvence **krátkých a delších** síňokomorových intervalů stimulace

PHC snižuje krevní tlak redukcí plnění levé komory a modulací odpovědi baroreceptorů eliminující nepřiměřené aktivace autonomního nervstva

Hlavní mechanismus snížení TK spočívá na dosažení krátkého AV intervalu, což snižuje plnění levé komory a tím snižuje i tlak v levé komoře (Starlingův mechanismus).

Vztah tlaku a objemu LK



Síňová stimulace vs AV sekveční stimulace s krátkým AV intervalem (40ms).

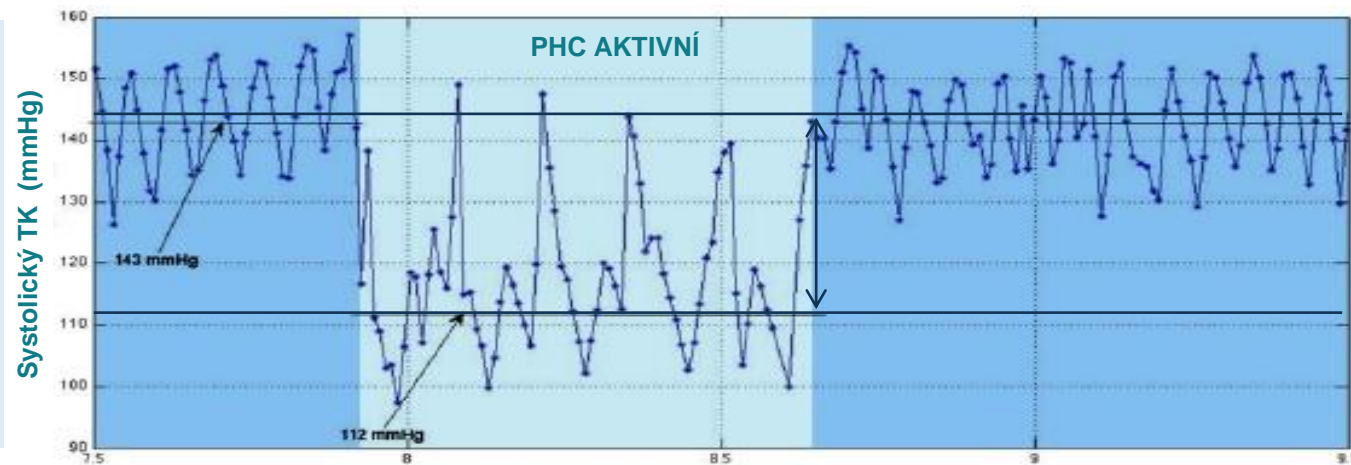
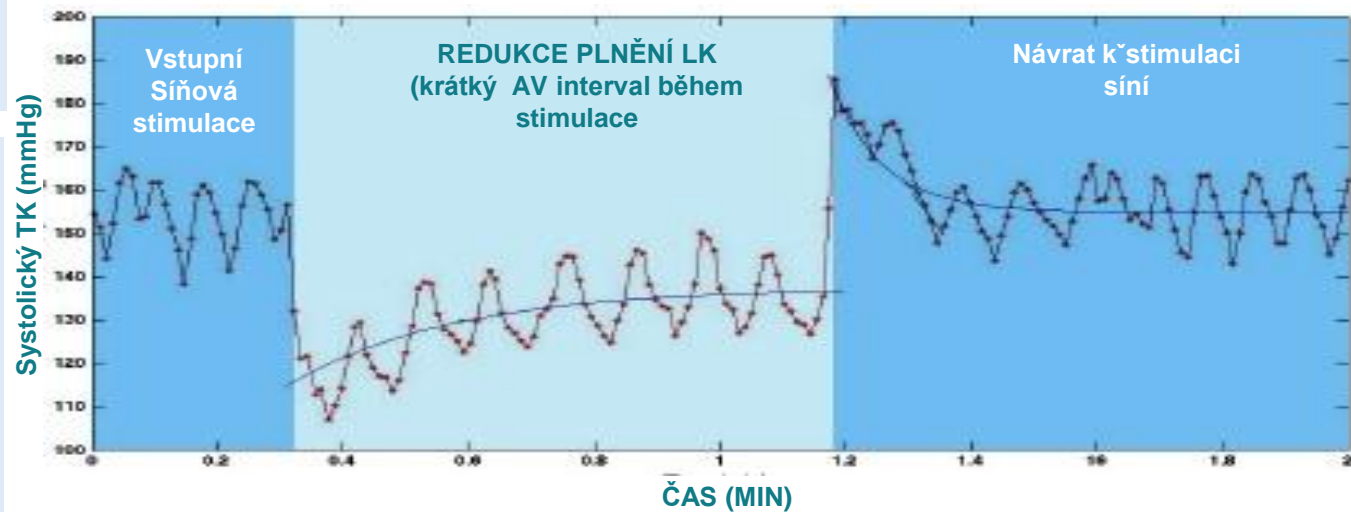
Akutní biomodel

Koncept Programovatelné léčby hypertenze (PHC)

Redukce plnění LK okamžitě
sníží krevní tlak

Tato redukce TK vede k
následné aktivaci ANS
cestou aktivace
baroreceptorů, tím se zvýší
arteriální cévní rezistence a
ta má za následek návrat TK
k původním hodnotám

Pravidelné doplnění
několika stahů
uvedených delším AV
intervalem prokazujeme
snížení baroreflexu, tedy
včetně jeho naprosté
eliminace



Alternace mezi krátkým a delším AV zpožděním

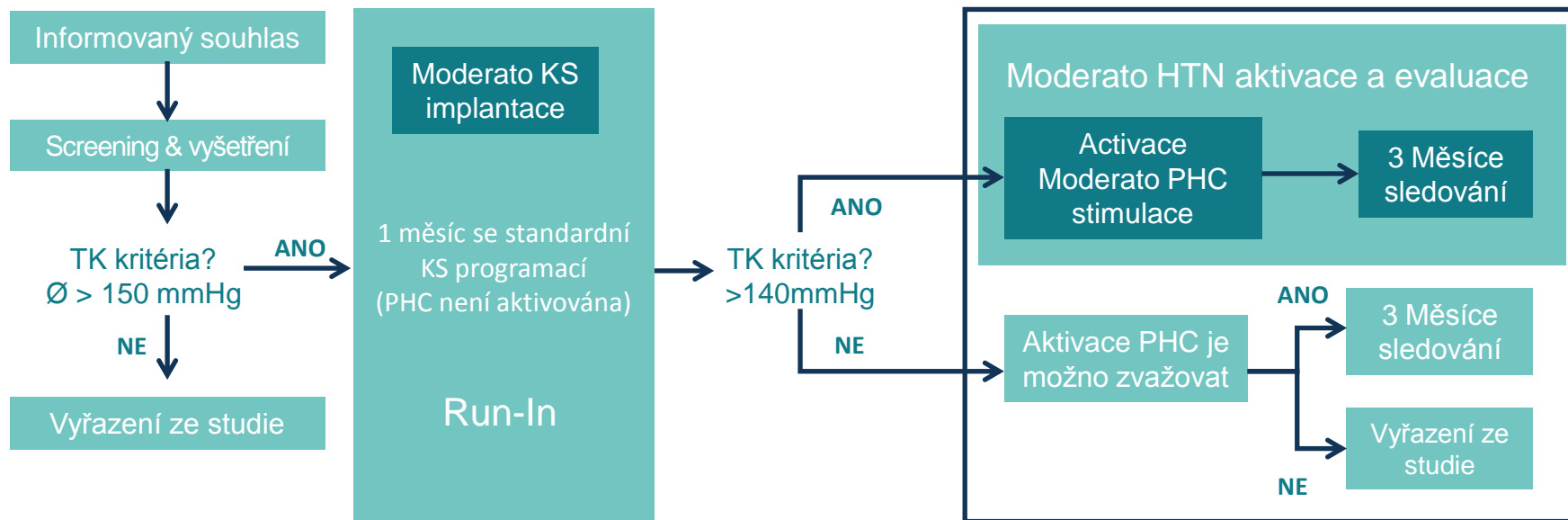
Algoritmus studie

Hypotéza

PHC stimulace snižuje systolickou složku krevního tlaku (STK) u nemocných, kteří jsou indikováni k dvoudutinové stimulaci a mají neoptimálně kontrolovanou hypertenzi přes kombinaci ≥ 2 antihypertenziv

Měřené parametry:

- Ambulantní krevní tlak měřený standardizovaným způsobem
- 24/ hodinová monitorace TK
- Echokardiografické vyšetření
- Medikamentózní terapie
- Laboratorní odběry (renální funkce)



Cíle studie

Primární cíle efektivy

- Snížení ambulantně měřeného STK (klasickým tonometrem) od vstupu nemocného do studie do doby uplynutí 3 měsíčního sledování
- Snížení STK během 24-hodinové monitorace TK od vstupu do doby uplynutí 3 měsíčního sledování

Bezpečnostní cíle (po 3 měsících od zahájení PHC léčby)

- Ovlivnění kontraktivity levé i pravé komory
 - Změna EF LK
 - Změny v diametrech měřených v levé komoře
- Změna v četnosti výskytu srdečních arytmií
- Počet a závažnost nežádoucích účinků léčby posuzovaného nezávislou komisí

Vstupní kritéria

Indikace k primoimplantaci či reimplantaci dvoudutinového kardiostimulátoru pro trvalou kardiostimulaci

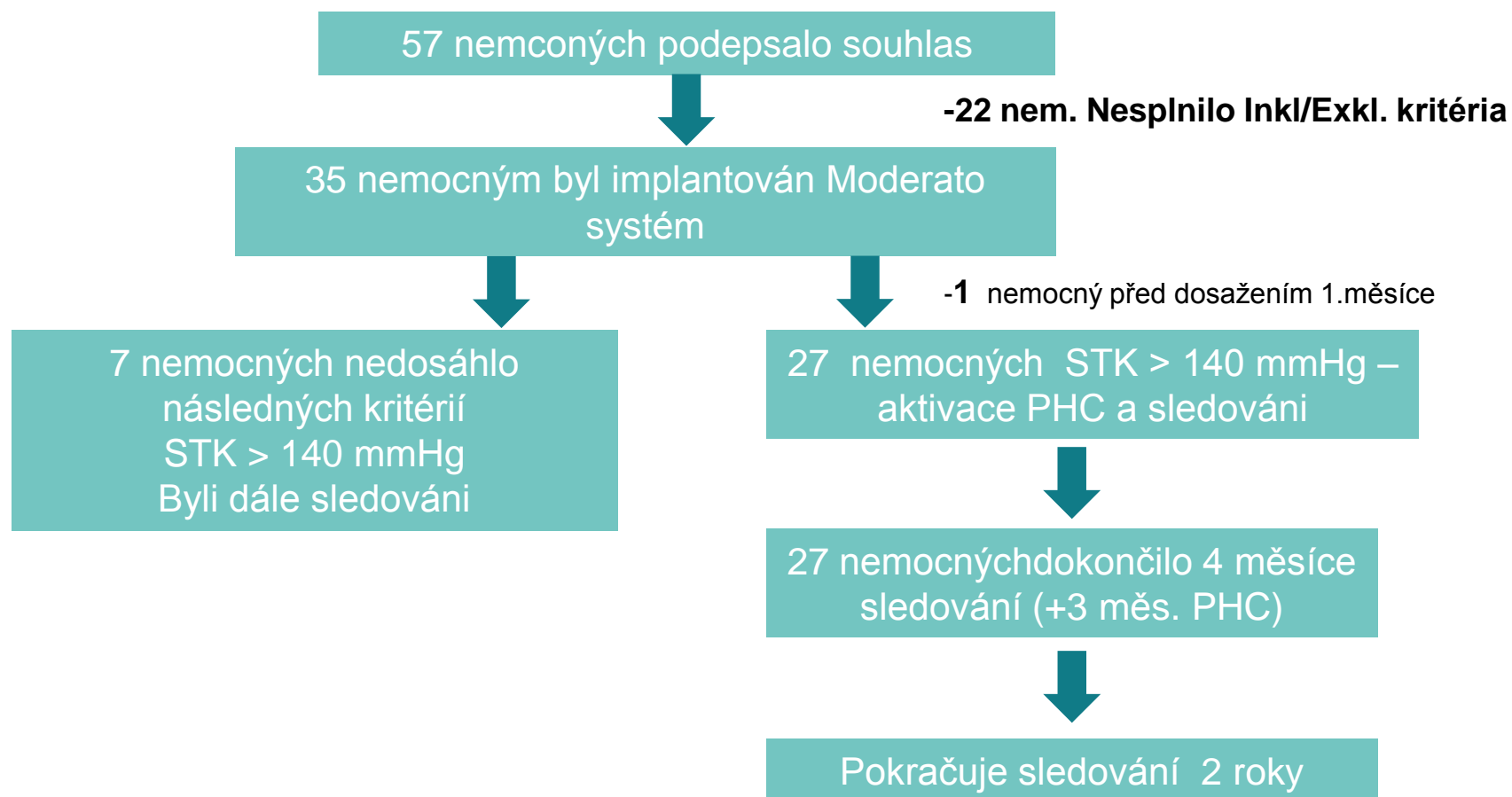
Stabilní (nejméně 2 měsíce) kombinovaná antihypertenzivní léčba ≥ 2 léky s prognózou jejich neměnného dávkování nejméně po následující 3 měsíce bez jakýchkoliv změn

Průměrná hodnota ambulantně měřeného STK ≥ 150 mmHg opakovaně měřeného během jednoho týdne – nejméně tři nezávislá měření během jednoho týdne před vstupem do studie, každá měřená hodnota STK musí být > 140 mmHg

Vylučovací kritéria

- Sekundární typ HTN
- Anamnéza perzistující fibrilace síní (FiS) v posledním roce nebo klinicky relevantní paroxysmální FiS
- EF LK <50%
- Symptomy srdečního selhávání , NYHA klasifikace II a výše
- Hypertrofická KMP , restriktivní KMP cardiomyopathy nebo tloušťka komorového septa ≥ 15 mm
- Nutnost dialýzy
- Glomerulární filtrace (GFR) <30 ml/min/1.73m²
- Předchozí CMP či TIA nebo průkazné postižení karotid
- Atonomní dysfunkce
- Signifikantní tachyarytmie bez možnosti stabilizace rytmu
- Předchozí léčba či implantát k léčbě hypertenze
- Jakýkoliv jiný CIED kromě DDD KS
- Těhotenství
- Průměrné hodnoty STK >190 mmHg
- Účast v jiné klinické studii
- Nemožnost podepsat či získat informovaný souhlas

Algoritmus studie



Charakteristika nemocných

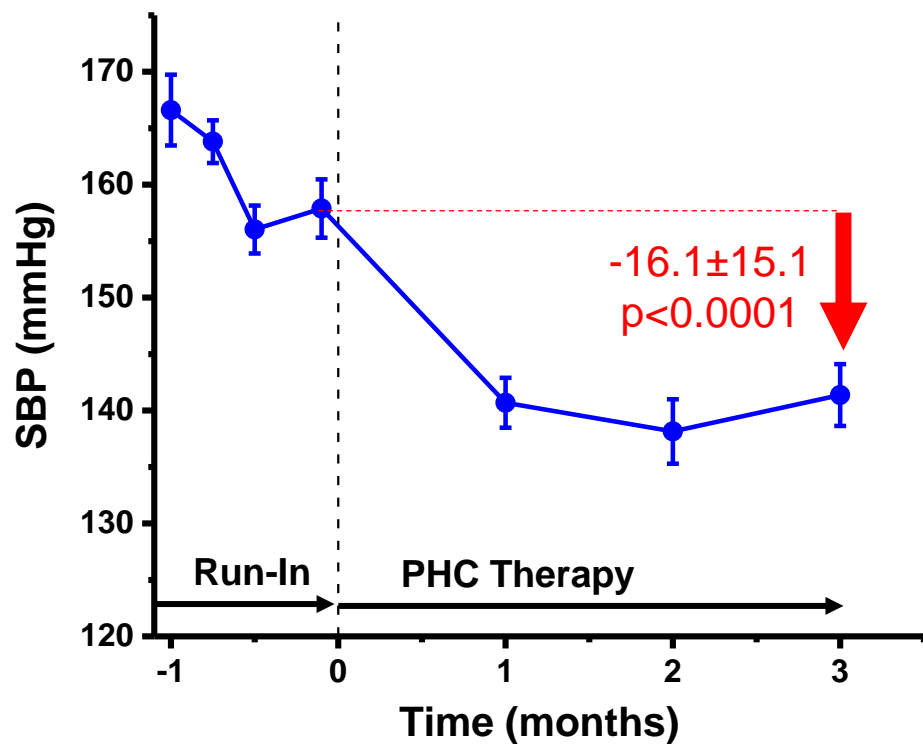
	Všichni implantovaní	Nemocní s aktivací PHC terapie (n=27)	Nemocní nesplnili vstupní kritéria (n=7)
Věk (roky)	73 ± 7.2	72 ± 6.8	75.0 ± 6.9
Pohlaví	17 M / 18 Ž	14 M / 13 Ž	2 M / 5 Ž
Fyzikální vyšetření			
Výška (cm)	168.0±10.3	168.3±10.8	166.6±9.8
Hmotnost (kg)	82.3±17.3	84.3±17.8	78.4±13.1
Tepová frekvence (bpm)	64.1±12.1	62.9±12.7	67.4±9.7
Body Mass Index	29.1±5.5	29.7±5.7	28.2±3.6
Ejekční frakce LK (%)	62.9±5.2	62.7±5.3	65±3.4
Krevní tlak (ambulance)			
Screening			
Systolický TK (mmHg)	165.6±11.6	165.6±11.1	162.1±8.7
Diastolický TK (mmHg)	79.8±9.4	80.4±9.9	76.6±7.4
Před aktivací			
Systolický TK (mmHg)	152.3±15.9	156.4±14.4	136.4±10.9
Diastolický TK (mmHg)	79.9±9.5	81.3±10.0	74.3±2.9

Charakteristika nemocných

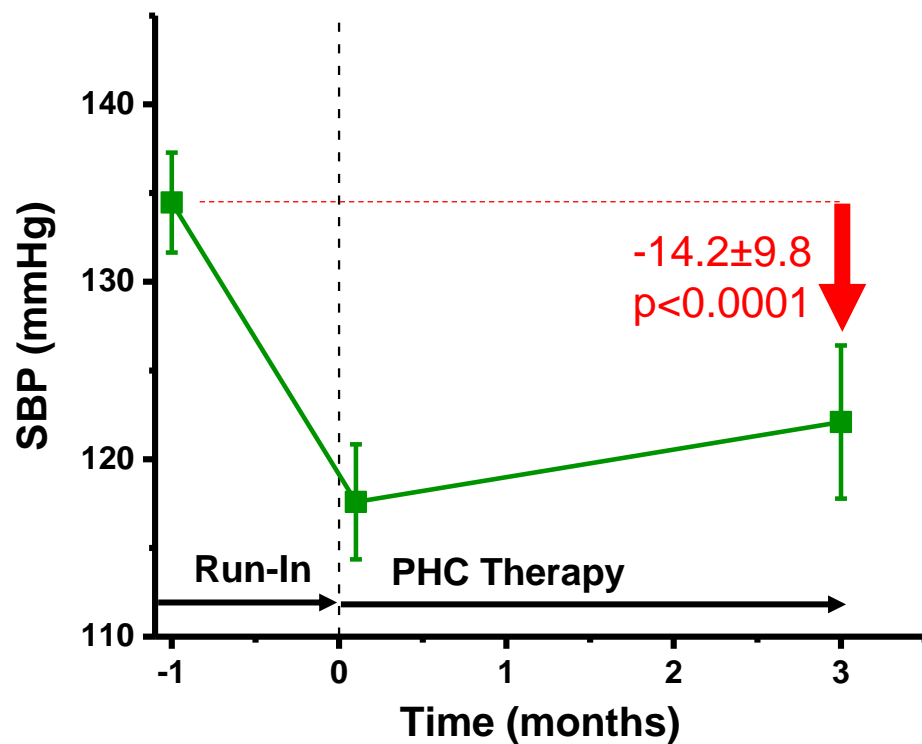
	Všichni iimplantovaní	Nemocní s aktivací PHC terapie (n=27)	Nemocní nesplnili vstupní kritéria (n=7)
HTN Medikace			
Průměrný počet	3.2	3.3	3.1
Diuretika	27 (77%)	20 (71%)	7 (100%)
Kalium šetřící diuretika	4 (11%)	3 (11%)	1 (14%)
Beta Blokátory	11 (31%)	8 (29%)	2 (29%)
ACE-I	20 (57%)	16 (57%)	4 (57%)
ARB	12 (34%)	10 (36%)	2 (29%)
Blokátory Ca ⁺⁺	21 (60%)	18 (64%)	3 (43%)
α-adrenergní antagonisté	9 (26%)	6 (21%)	2 (29%)
Ang-II antagonisté	1 (3%)	0 (0%)	1 (14%)
Ostatní onemocnění			
Diabetes mellitus	10 (29%)	8 (29%)	2 (29%)
AF	2 (6%)	2 (7%)	0 (0%)
Strukturální srdeční	1 (3%)	1 (4%)	0 (0%)
ICHDK	3 (9%)	2 (7%)	1 (14%)
Renální insuf.	2 (6%)	1 (4%)	1 (14%)
Indikace ke stimulaci			
Sick Sinus Syndrom	13 (37%)	10 (37%)	3 (43%)
Brady-/Tachy-Syndrom	7 (20%)	3 (11%)	3 (43%)
II ^o AV Blokáda	12 (34%)	8 (30%)	4 (57%)
III ^o AV Blokáda	4 (11%)	4 (15%)	0 (0%)
Jiné	7 (20%)	6 (22%)	1 (14%)

Primární cíle - výsledky

Ambulantní STK

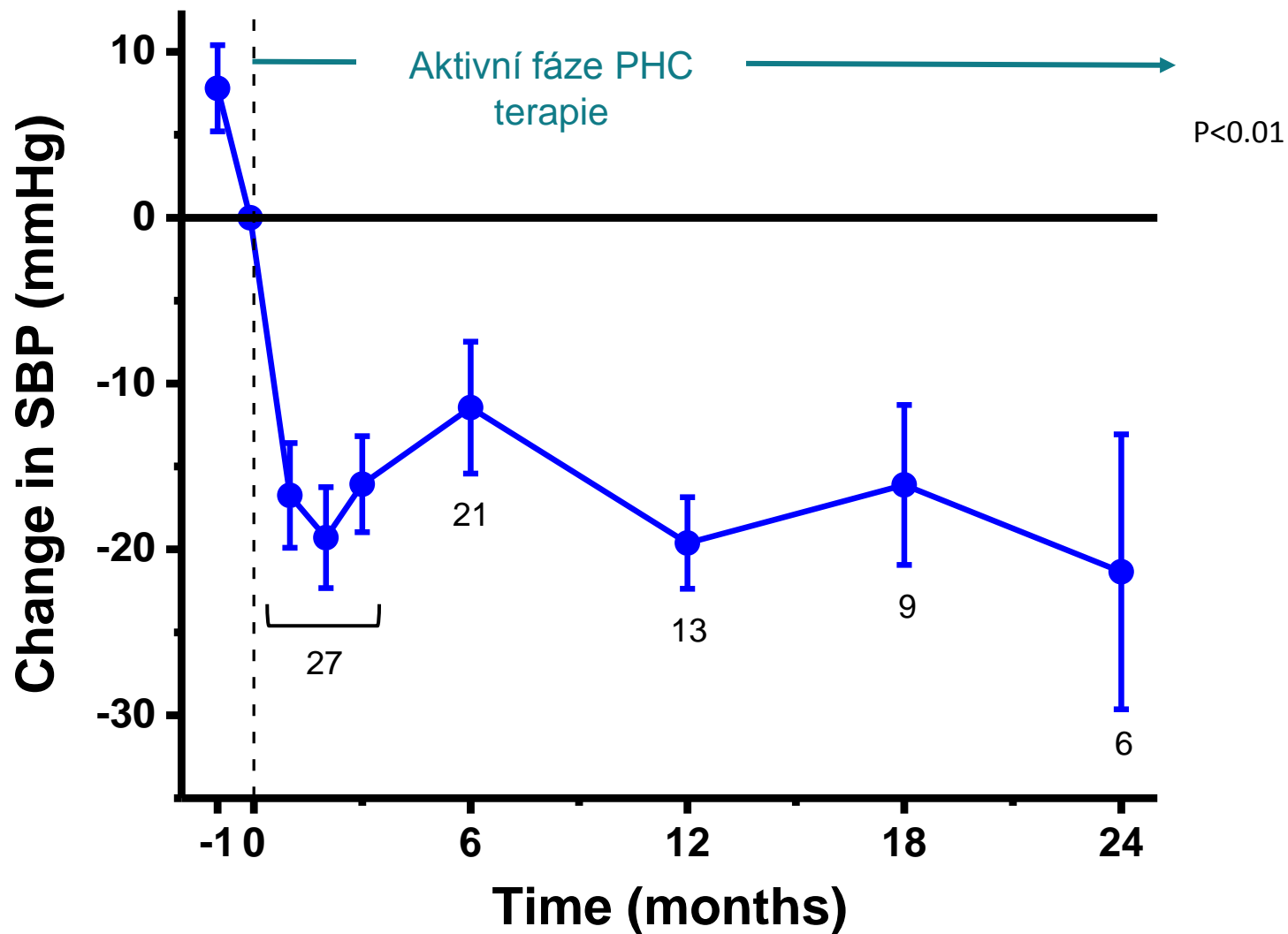


24/ monitor STK

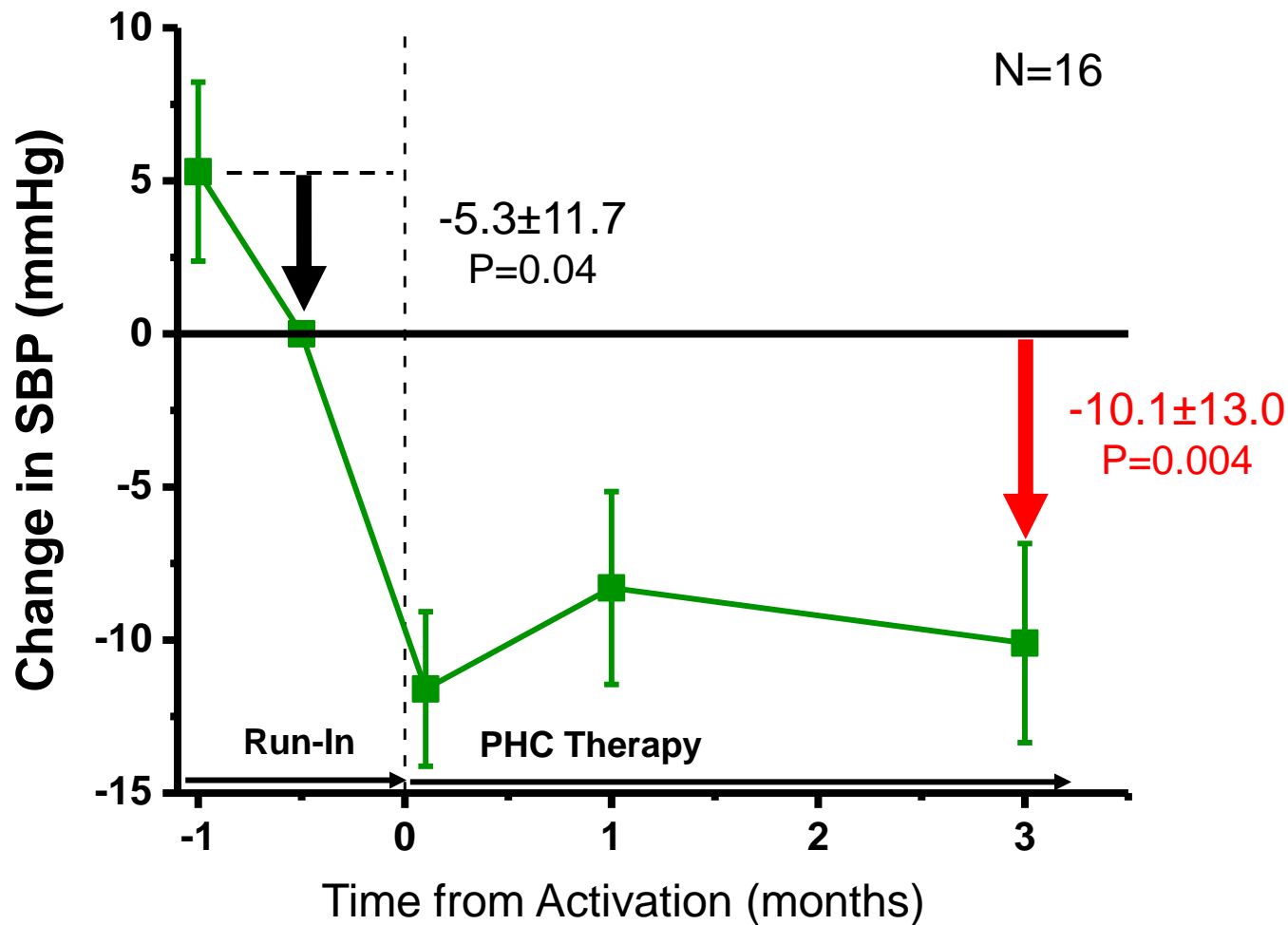


Ambulantně měřený STK

Prodloužené seldování nemocných



Pokles STK 24/hodinovém monitorování Od pre-aktivace



Bezpečnost

Jeden nemocný zemřel během „Run-In“ fáze (nesouvisející)

11 SAE u 5 nemocných (potvrzeno nezávislou DSMB)

- 8 **bez závislosti** na PHC terapii
- 3 případy **s možnou souvislostí** na PHC terapii
 - 1 x vystupňované srdeční selhání, 1x astma cardiale,
 - 1 x FiS s nutností kardioverze

EF LK bez signifikantních změn – bez projevů snížení globální výkonnosti

Významné snížení objemů LK

Bez významného nárůstu výskytu srdečních arytmií

Beze změn renálních funkcí

Závěry a shrnutí

U nemocných s hypertenzí, indikovaných k trvalé kardiostimulaci:

PHC terapie snižuje ambulantně měřený TK v průměru o **23.8 mmHg a 24-hodinová monitorace - hodnoty STK poklesly v průměru o **14.2 mmHg****

Design studie s využitím „run-in“ fáze umožňuje u nemocných, kteří jsou zařazeni do studie eliminovat vliv Hawthorne/Placebo efektu na krevní tlak

Ambulantní a 24/hodinový TK poklesly o **7.8 respektive o 5.3 mmHg**, během „run-in“ fáze

Po aktivaci PHC STK následně poklesl o dalších **16.1 respektive 10.1mmHg**

Tato pilotní studie se díky uvedeným parametrům stává základem k pochopení nového přístupu k léčbě hypertenze nefarmakologickou cestou

Limitace studie: jde o nerandomizovanou otevřenou studii s malým počtem nemocných, krátká doba sledování

První nemocní jsou již zařazeni do randomizované dvojité slepé studie

Závěry a shrnutí

PHC – jako léčba je doposud indikovaná u nemocných, kteří vyžadují implantaci kardiostimulátoru:

- Implantace je tedy nutná bez ohledu na léčbu hypertenze
- >70% nemocných s trvalou kardiostimulací má současně i HTN
- >50% nemocných přes optimální léčbu HTN nedosahuje hodnot STK dle současných doporučení

Pokud prokážeme tuto terapii za bezpečnou a hlavně efektivní mohla by být využita u širšího spektra nemocných s arteriální hypertenzí, u kterých není dosaženo optimálního efektu farmakologické terapie

Všechna centra podílející se na studii

- Nemocnice Na Homolce, Praha, Česká republika
- Semmelweis University Budapest, Heart and Vascular Center, Budapest, Hungary
- Pauls Stradins Clinical University Hospital, Latvian Centre of Cardiology, Riga, Latvia
- Vilnius University Hospital Santariskiu Klinikos, Vilnius, Lithuania
- Department of Cardiology, Academic Medical Center, AZ Amsterdam The Netherlands
- AKH - Universitätsklinik für Innere Medizin II, Abteilung für Kardiologie, Vienna, Austria
- Hospital Dr. Sótero del Río, Santiago Chile
- University Medical Center Utrecht, Department of Cardiology, Utrecht The Netherlands
- Krankenhaus der Elisabethinen Linz GmbH, Interne 2 - Kardiologie, Angiologie & Interne Intensivmedizin, Linz Austria
- Asklepios Klinik St. Georg, Lohmühlenstr. Hamburg Germany