



Vliv sacubitril/valsartanu ve srovnání s valsartanem na remodelaci levé komory v experimentálním modelu chronického srdečního selhání

L.Hošková, V. Melenovský, I.Málek, J.Kautzner,
Z.Husková, L.Sedláková, L.Kopkan

Klinika kardiologie, Centrum experimentální medicíny, IKEM

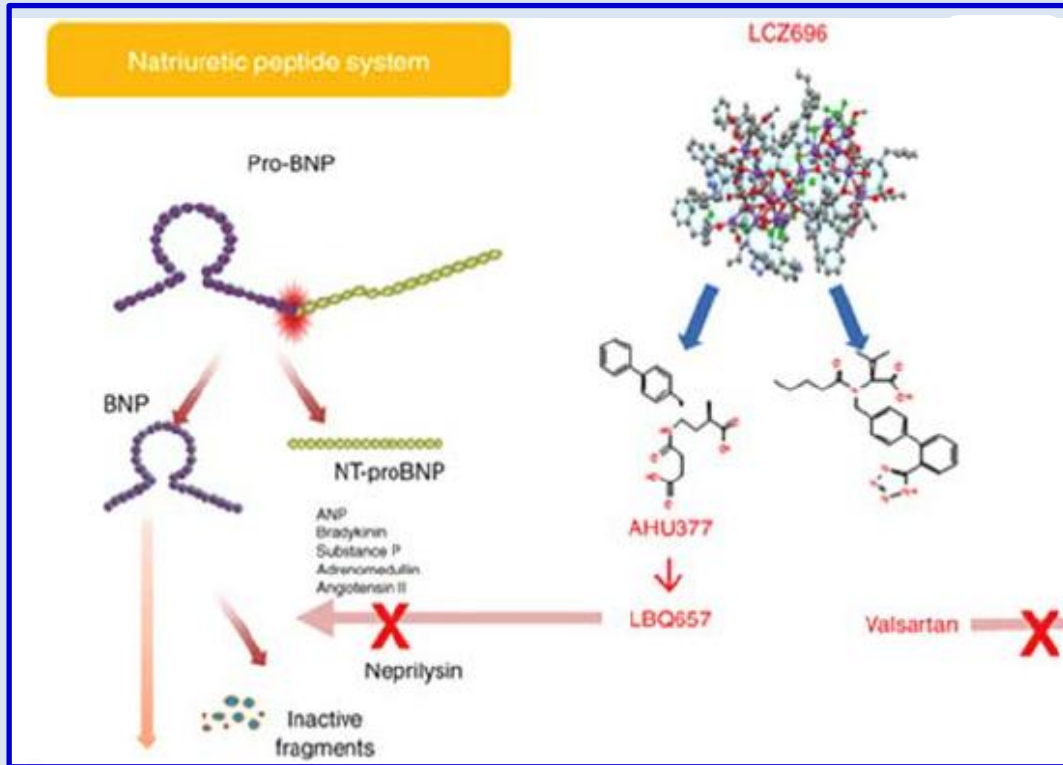
*Podpořeno MZ ČR – RVO („Institut klinické a experimentální medicíny – IKEM, IČ 00023001“)
Substanci VAL a LCZ696 poskytla firma Novartis.*

Úvod

- Systém renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) hraje klíčovou roli v patogenezi chronického srdečního selhání (CHSS).
- Inhibice RAAS zpomaluje progresi srdeční dysfunkce a snižuje riziko úmrtí.
- K neurohumorálním systémům, které působí opačným mechanismem, patří systém natriuretických peptidů.

Sacubitril/valsartan(LCZ696)

mechanismus účinku



natriureza/diureza
vazodilatace
antiproliferace
sníž.tonu sympatiku

- **sacubitril**
inhibuje odbourávání
natriuretických
peptidů
(inhibice neprilysinu)
- +
- **valsartan (VAL)**
inhibice AT₁ R

Cíl práce

- zhodnocení účinnosti LCZ696 nebo VAL na funkci levé komory (LK) a její geometrii v experimentálním modelu chronického srdečního selhání (CHSS).
- CHSS indukováno objemovým přetížením po vytvoření aorto-kavální píštěle (ACF) u potkanů.

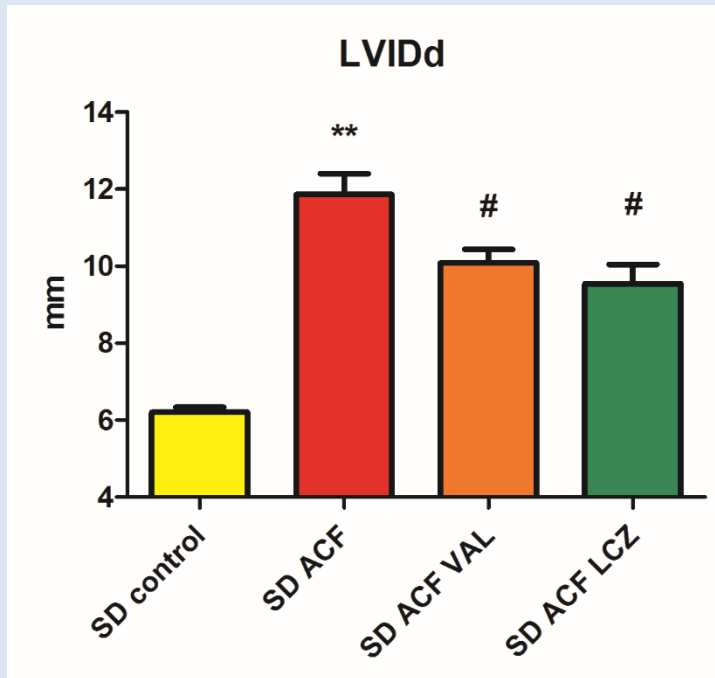
Metodika

- 26 normotenzních potkanů s projevy chron.srdečního selhání
- Pomocí echo vyšetření jsme měřili vnitřní rozměr LK (LVIDd), frakční zkrácení (FS), tepový objem (TO) a masu LK (LVm).

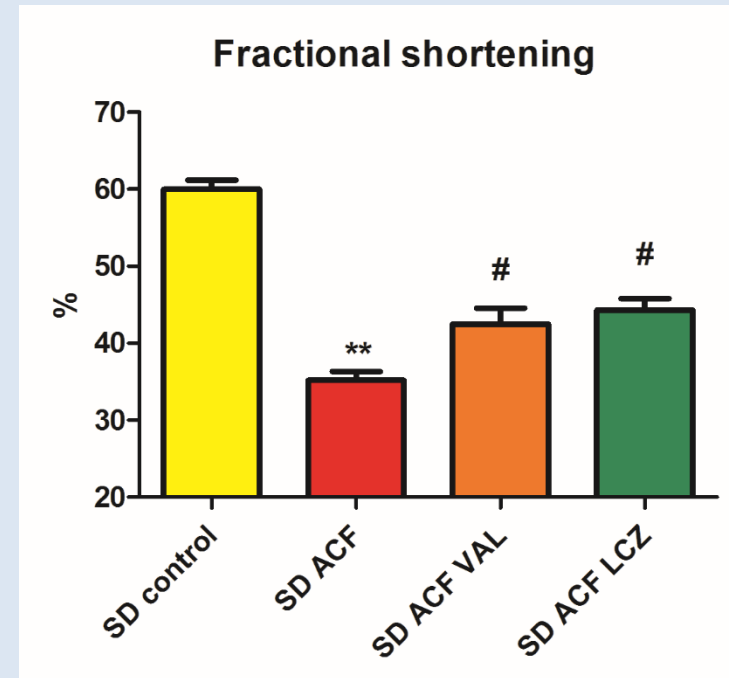
Normotenzní potkani <i>aorto-kavální píštěl (ACF)</i>	dávka	n=34
ACF neléčení		10
ACF léčení – valsartan (ACF VAL)	68 mg/kg/den	8
ACF léčení – LCZ 696 (ACF LCZ)	31 mg/kg/den	8
Kontrolní skupina (bez píštěle)		8

Echokardiografické vyšetření

vnitřní rozměr LK (LVIDd)



frakční zkrácení (FS)

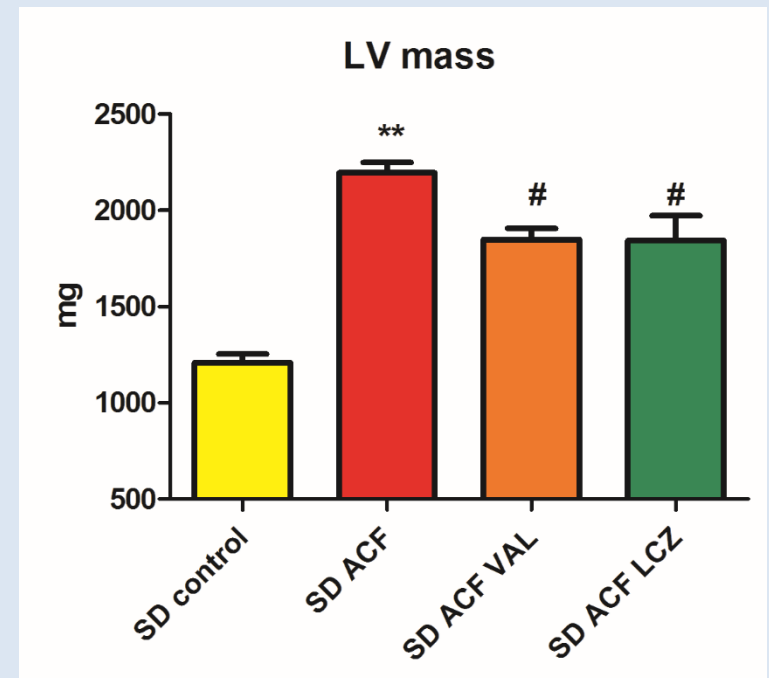
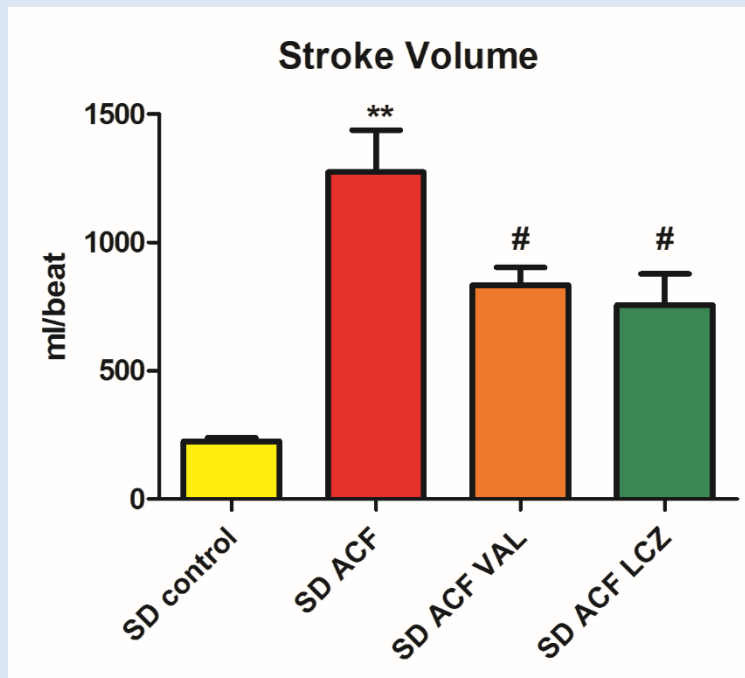


** $p < 0,01$ vs. kontrolní skupina, # $p < 0.05$ vs. neléčená ACF skupina

Echokardiografické vyšetření

tepový objem (TO)

masa LK (LVm)

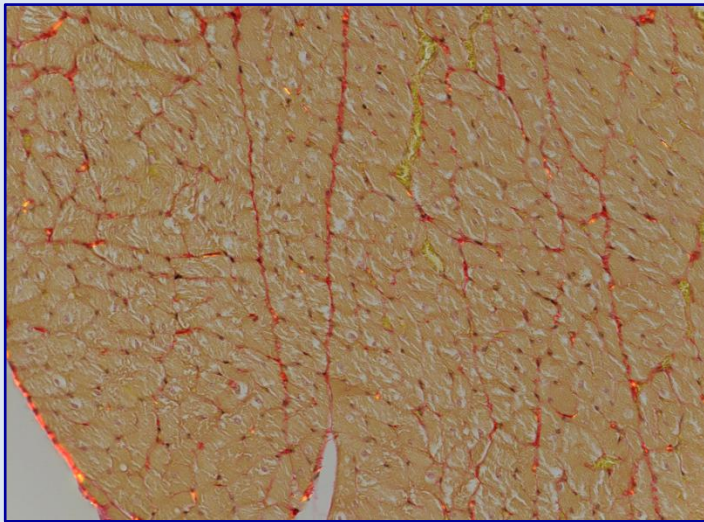


** $p < 0,01$ vs. kontrolní skupina, # $p < 0,05$ vs. neléčená ACF skupina

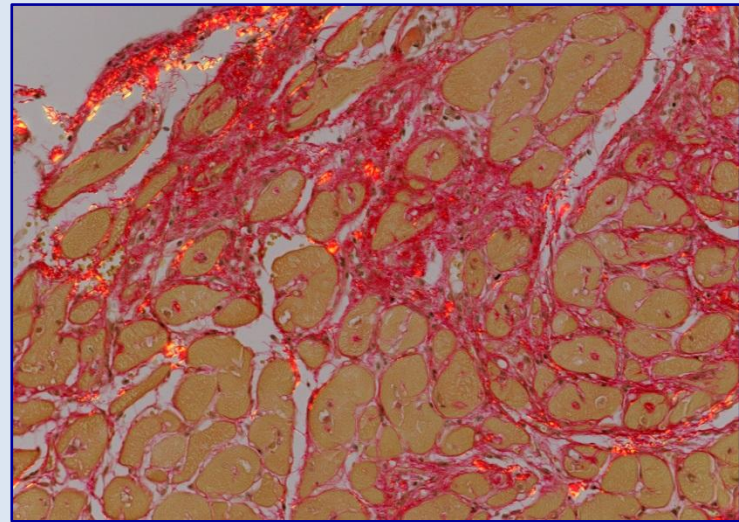
Fibróza myokardu v obl.papilárního svalu

barvení Picro-sirius red v kombinaci s polarizovaným světlem, 200x

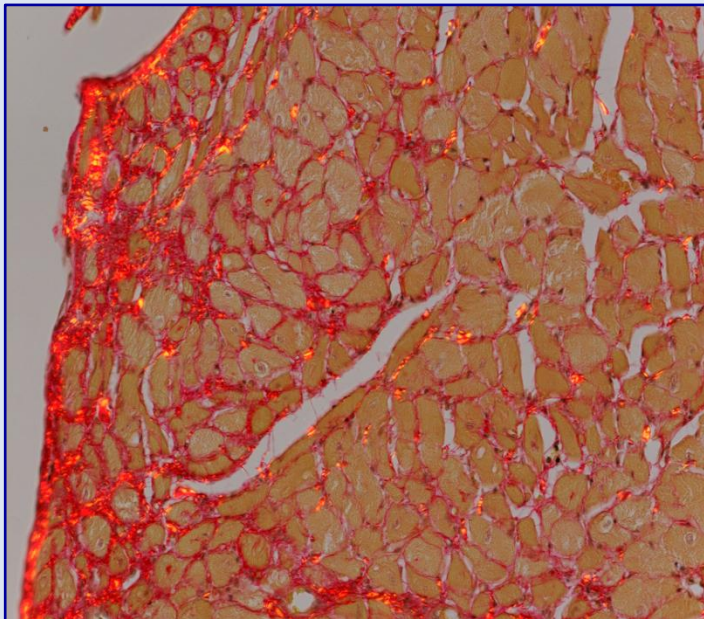
Kontrolní skupina



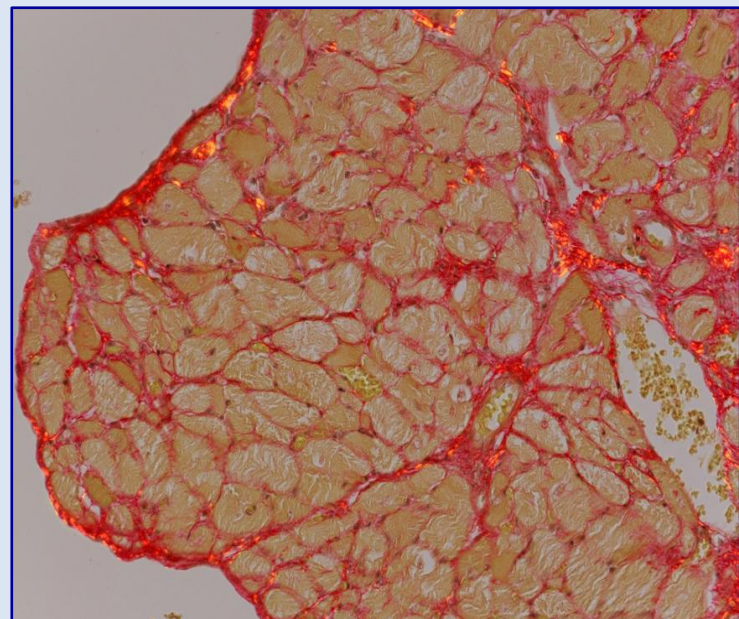
Neléčená ACF



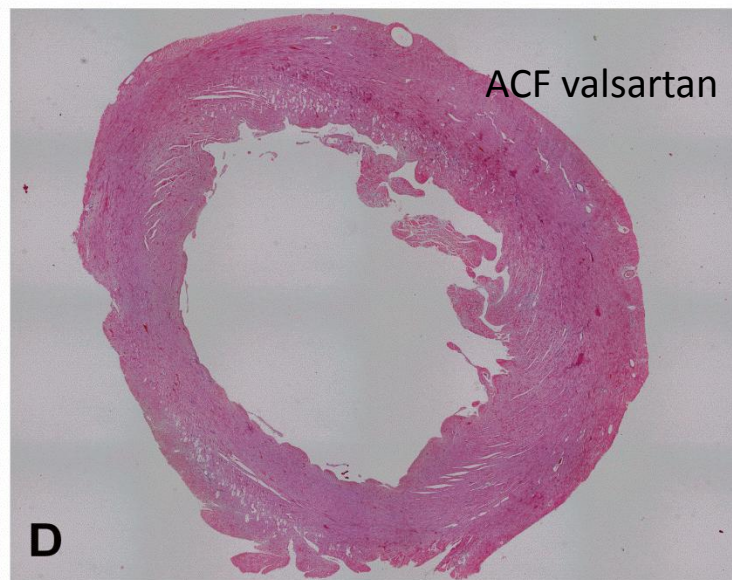
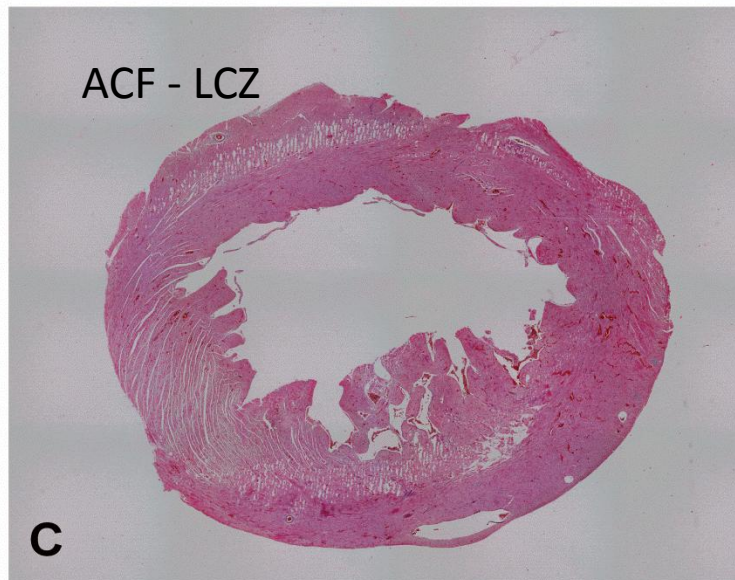
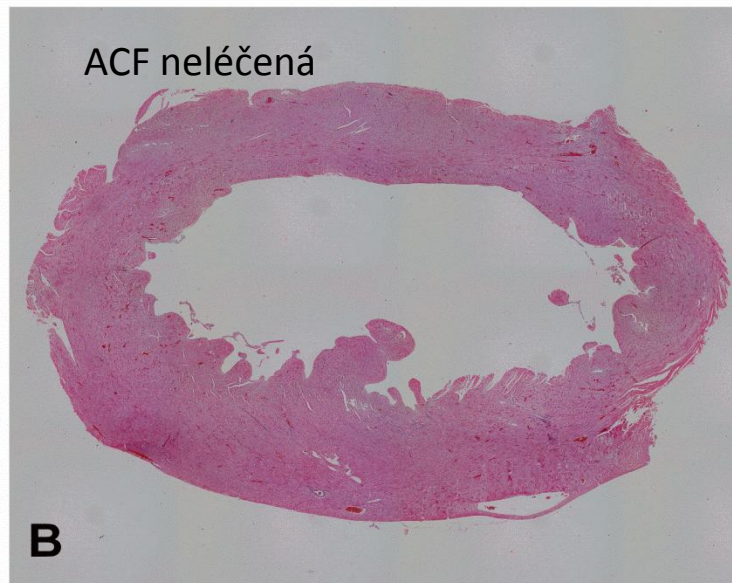
VAL



LCZ



Příčný řez levou komorou



HE
20x

Závěr

- **U neléčené ACF skupiny** jsme prokázali výraznou dilataci LK (11,9 vs 6,2 mm) a významně horší funkci LK (35,2 vs 59,9%) ve srovnání s kontrolou.
- **U obou léčených ACF skupin** došlo ke zlepšení sledovaných parametrů ve srovnání s neléčenou ACF skupinou:
 - zmenšení dilatace LK (9,5 a 10,1 vs 12 mm)
 - zlepšení syst.funkce LK (44 a 42 vs 35%)
 - výrazné redukci masy LK (1844 a 1850 vs 2196 mg)
 - poklesu tepového objemu (757 a 835 vs 1274 μ l/stah)

Závěr

- U obou léčených normotenzních ACF skupin potkanů (LCZ696 a VAL) došlo k významné reverzní remodelaci LK.
- Ve srovnání s VAL jsme nepozorovali žádné aditivní účinky léčby LCZ696 na sledované srdeční parametry.
- K ověření dalších kardioprotektivních účinků LCZ696 bude potřeba delší doba sledování.