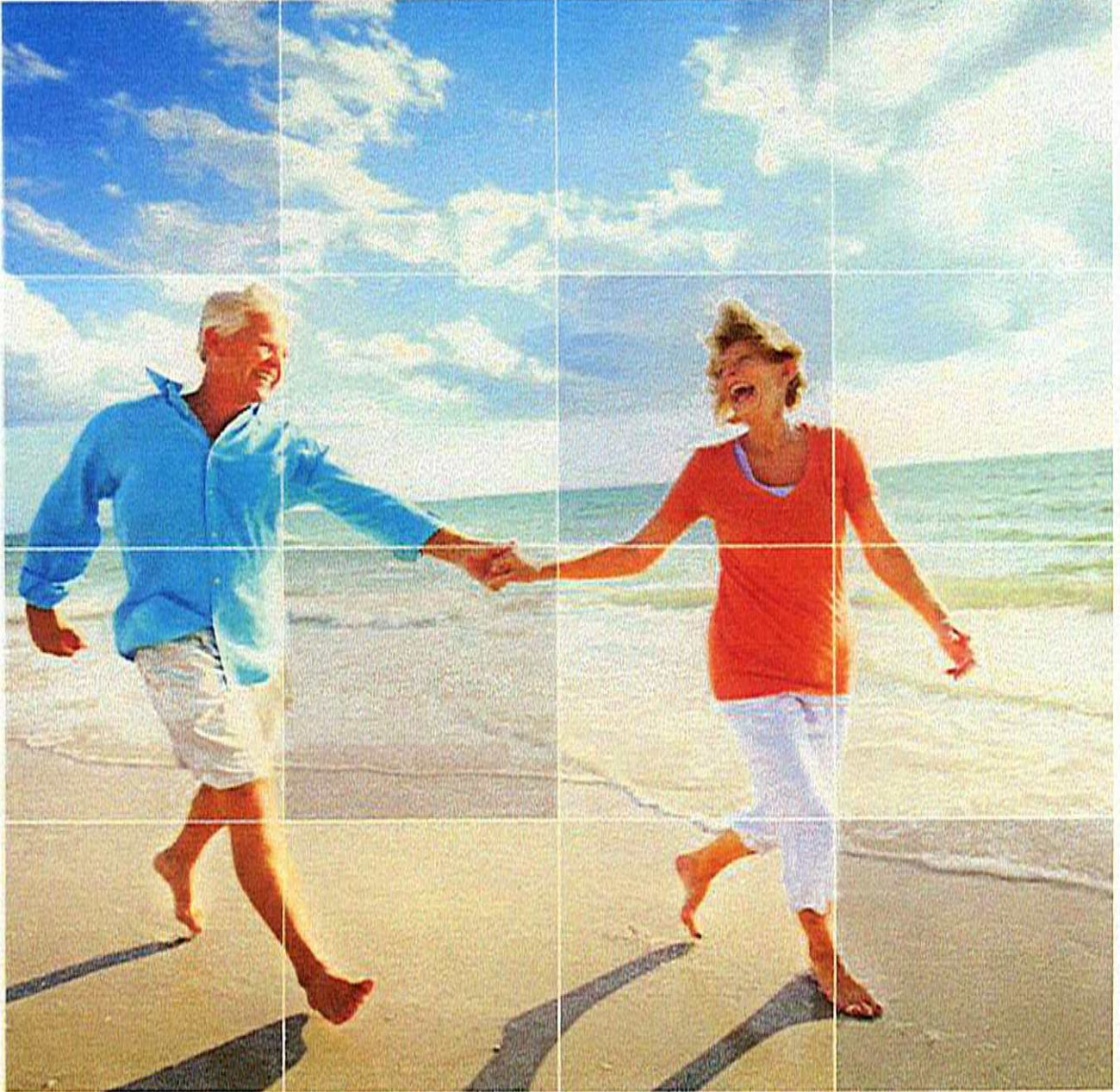


Kalp Kontraktilitesinin Modülasyonu

Kronik Kalp Yetmezliğinde Yenilikçi Tedavi



Kalp Kontraktilitesinin Modülasyonu

CCM, mutlak refraktör döneminde kalp kasının elektrikli stimülasyonundan oluşan benzersiz ve yenilikçi tedavi konseptidir. CCM, kalp ritmini etkilememekte ve bu nedenle kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT) gibi diğer implante edilebilir sistemlerden esasen farklıdır.

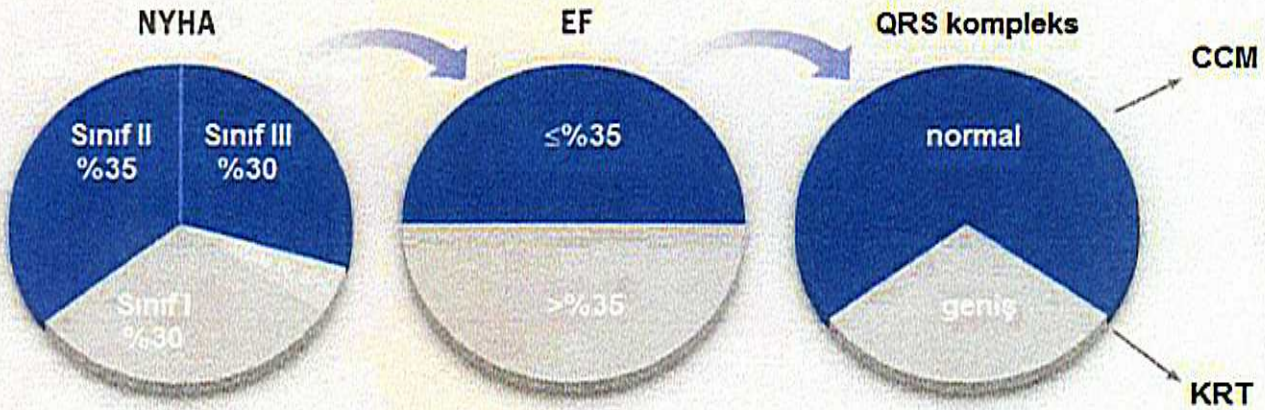
CCM'nin amacı, hücre fonksiyonunu moleküler düzeyde yükselten kalp kası hücrelerindeki fizyolojik süreci tetiklemek ve böylece kalp performansını arttırmaktır.

Kronik Kalp Yetmezliği

Almanya'da her yıl 116,000 yeni hastaya kronik kalp yetmezliği (KKY) teşhisi konmaktadır. KKY, ayrıca her yıl 60,000 kişinin ölümüne neden olan başlıca sebeplerden biridir.

Birçok KKY hastası, uygun tıbbi tedaviye rağmen hastayı güçten düşüren semptomlardan şikayetçidir. KRT, sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu (EF) \leq %35 olan ve uzamış QRS süresinin elektrokardiyografi ile teyit edildiği hastaların yaklaşık %30'unda tıbbi olarak endike bir tedavidir. Bununla birlikte, hastaların üçte ikisinden fazlasının EKG'deki QRS süresi normaldir.

Bu hastalar için CCM, implante edilebilir sistemlere göre hali hazırda tek tedavi opsiyonudur (Şekil 1).



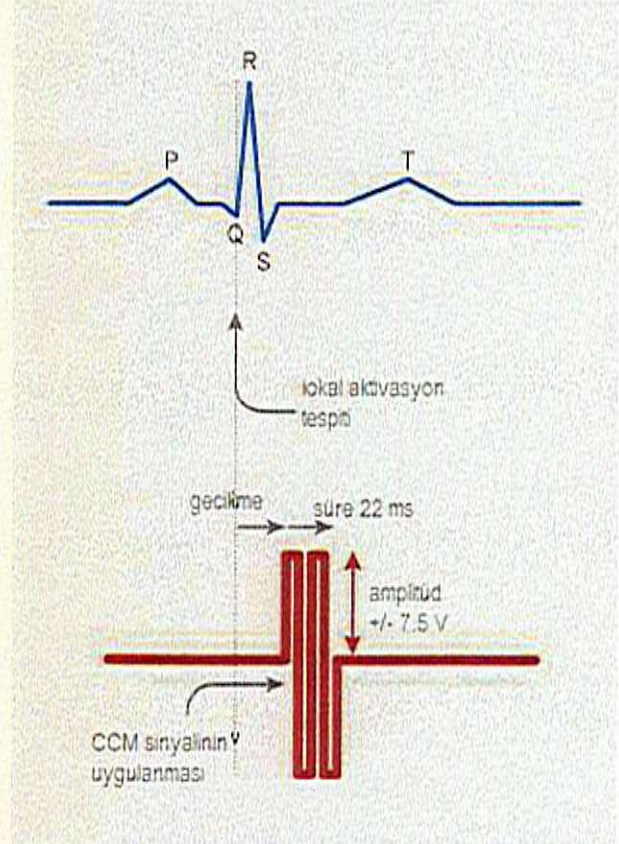
Şekil 1. Almanya'daki kronik kalp yetmezliği hastalarının alt grupları

Etki Mekanizması

Implante edilebilir OPTIMIZER™ IVs, miyokardiyal mutlak refrakter (tepkisiz) dönem esnasında sağ ventriküle uyarıcı olmayan (non-eksitör) sinyaller gönderir. Sağ atriumdaki bir elektrod ve kalbin sağ ventrikülündeki iki elektrod, bu sinyalin tam zamanlamasının yapılmasını sağlar.

CCM sinyalinin uyarıcı herhangi bir etkisi yoktur, bu nedenle kalbin ritmini etkilemez. Daha çok, kalp hücrelerinin moleküler kompozisyonunu etkileyen membran potansiyelindeki bir değişikliktir. Bu durum kalbin kontraktilesini önemli düzeyde artırır.

CCM, kalsiyum regülasyonunun önemli proteinlerinin gen ekspresyonunu ve fosforilasyon paternini etkiler, üstelik intraselüler depolara Ca^{2+} iyonlarının geri alımını da artırır. Ca^{2+} stimülasyonu, miyokardiyal oksijen tüketimini arttırmaz.



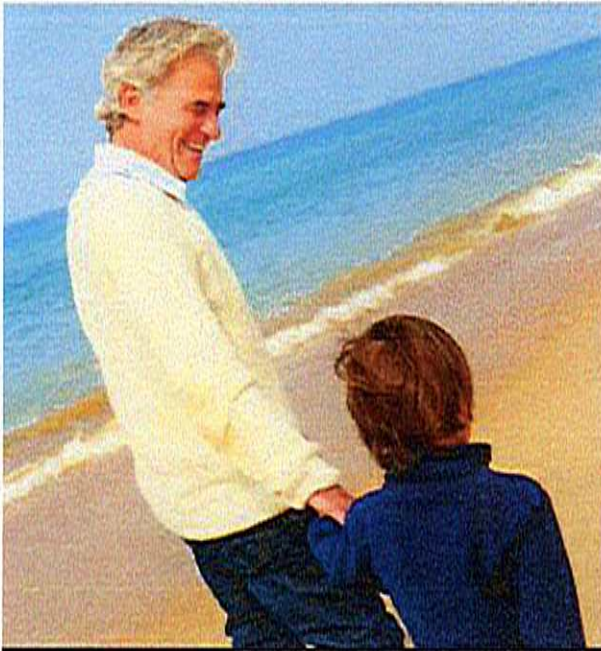
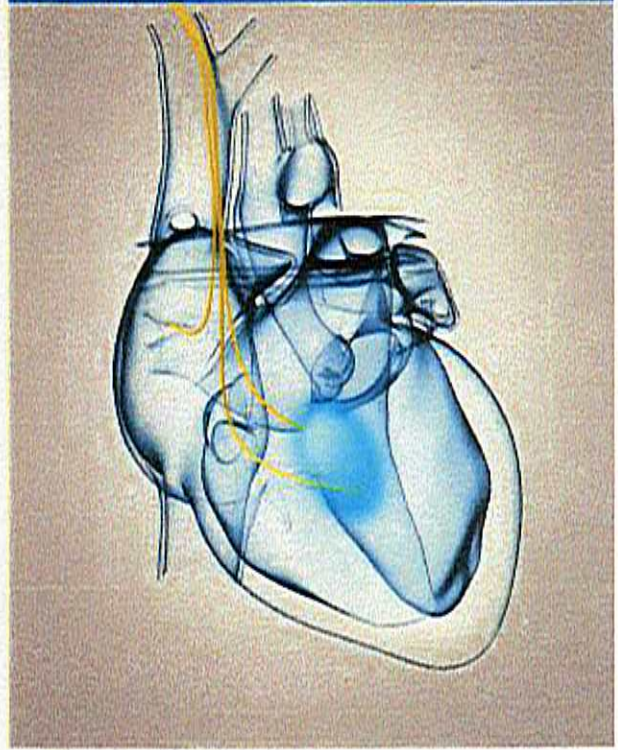
Kalp Performansının

3 Aşamada Güçlendirilmesi

Kronik kalp yetmezliğinin seyrinde kalsiyum regülasyonunda patolojik değişiklikler meydana gelir. Bu türlü bir yeniden yapılanma, fetal gen programlarına geri dönülmesine neden olur. Bazı fetal proteinler artarak sentezlenirken, kalsiyum pompası SERCA2a gibi bazı yetişkin genlerinin aktivitesi azalır. Fosfolamban (PLN) gibi düzenleyici proteinlerin fosforilasyon paterni de değişmektedir.

Sonuçta ortaya çıkan kalp kası hücrelerinin Ca^{2+} hemostazındaki değişiklikler azalan kalp performansının sebebidir. CCM'nin amacı bu süreçleri geriye çevirerek kalp performansını arttırmaktır.

1. Aşama

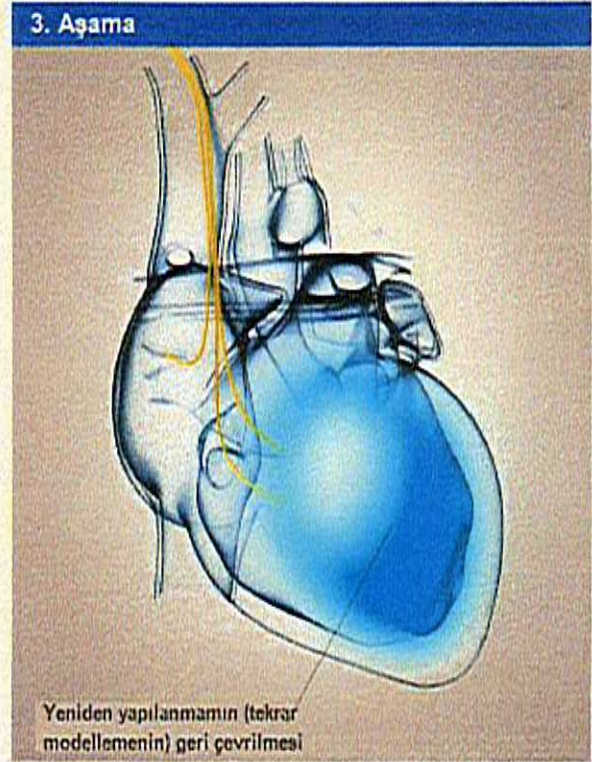
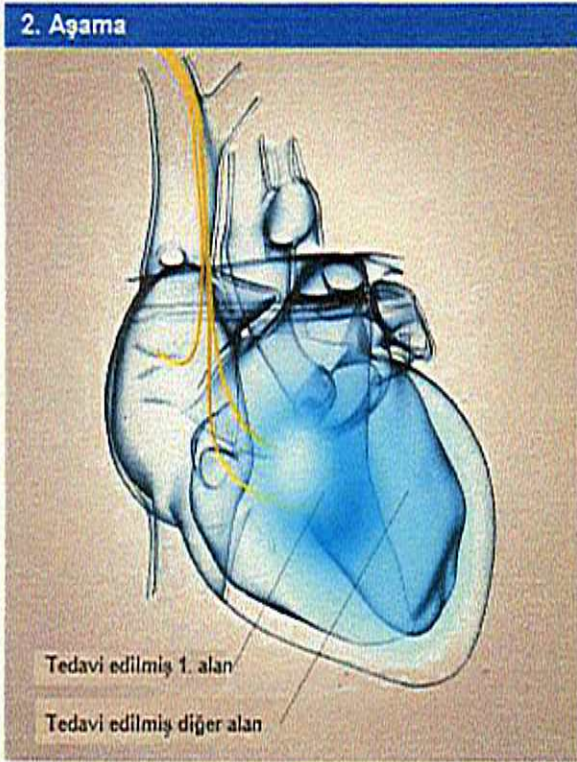


Saniyeler içinde:

Kalsiyum regülasyonunun önemli proteinlerinin aktivitesinin normale dönüştürülmesi

CCM sinyalleri doğrudan yaklaşık 4 x 7 cm'lik miyokardiyumun eliptik alanına ulaşır. Bu alanda, kalsiyum regülasyonunun önemli proteinlerinin aktivitesi saniyeler içinde normale döndürülür.

Artmış bir ejeksiyon fraksiyonu (miyokardiyumun yükselen kontraktilitesi), sistemin aktivasyonundan hemen sonra bile görülebilmektedir.



Saatler içinde:

Fetal gen programına geri dönüşümlü

Saatler içinde alan, ilk CCM stimülasyonu büyütücülerinden pozitif yönde etkilenir. Patolojik fetal gen programları, miyokardiyumun artan daha büyük alanlarında kesintiye uğrar. Fetal gen azalırken yetişkin proteinleri gitgide artarak sentezlenir.

Benzer şekilde, miyokardiyum hücreleri arasındaki elektronik bağlantıyı artırır, bu etkilenen alanda ilave birikme meydana getiren iletkenliğin artması anlamına gelmektedir.

Aylar içinde:

Yeniden yapılanmanın eski haline geri döndürülmesi

Tedavinin diğer seyirinde, miyokardiyumdaki mekanik stres gittikçe azalır. Kardiyak biyopsi ve ekokardiyografi kullanılarak yapılan çalışmalar, üç ay içinde küresel bir etki olduğunu göstermiştir.

Patolojik fetal gen programı durdurulmakta ve tamamen geri döndürülmektedir. Tekrar yapılanma (yeniden modelleme) geri çevrilir.

Kontrollü Klinik Çalışmalardan Elde Edilen Kanıtlar

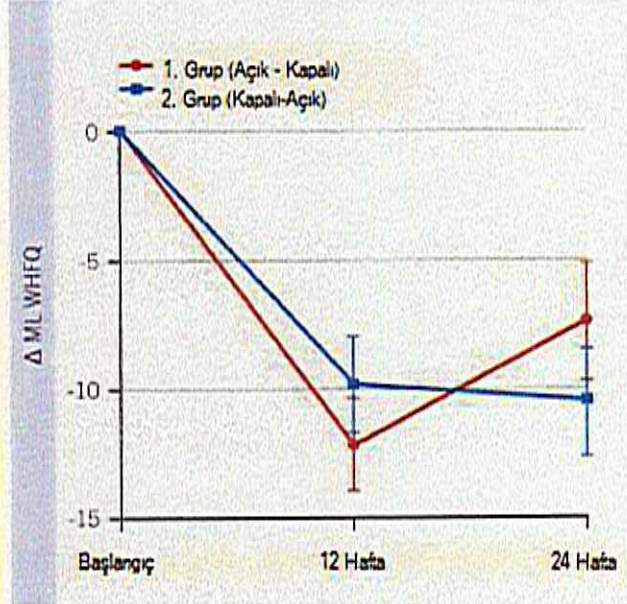
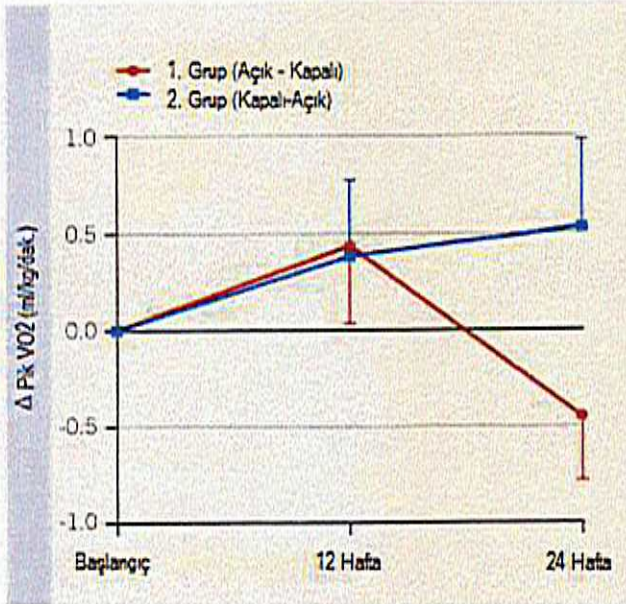
FIX-CHF-4

Bu randomize çift kör çalışmada, EF<%35 olan ve NYHA Sınıf II (%24) veya Sınıf III (%76) semptomları olan 164 hastaya CCM pals jeneratörü tedavisi uygulanmıştır. Hastalar daha sonra 1. Gruba (Açık/Kapalı: 3 aylık sham tedavinin ardından ilk aylık CCM tedavisi) veya 2. Gruba (Kapalı/Açık: 3 aylık CCM tedavisinin ardından ilk 3 aylık sham tedavisi) randomize olarak atanmıştır.

Primer sonlanım noktaları, fiziksel performans ve yaşam kalitesini (MLWHFQ) yansıtan maksimum oksijen alımı/tutulumunda (Pik VO₂) değişiklik göstermiştir.

İlk üç ayda Pik VO₂, her iki grupta da yükselmiştir ancak Açık/Kapalı grubunda CCM bırakıldığında düşmüştür.

Aynı şekilde, MLWHFQ'ya göre yaşam kalitesi her iki grupta da artmıştır ancak Kapalı/Açık grubunda ikinci çalışma döneminde daha iyi bir Yaşam Kalitesi (QL) elde edilmiştir. Kapalı/Açık grubundaki her iki sonlanım noktası için başlangıç iyileşmesinin plasebo etkisi gözlemlenmiştir (Şekil 2,3).



Şekil 2 ve 3: FIX-CHF-4 Çalışması. Sırasıyla maksimum oksijen alımındaki değişiklik (Pik VO₂) ve yaşam kalitesindeki (MLWHFQ) değişiklik.

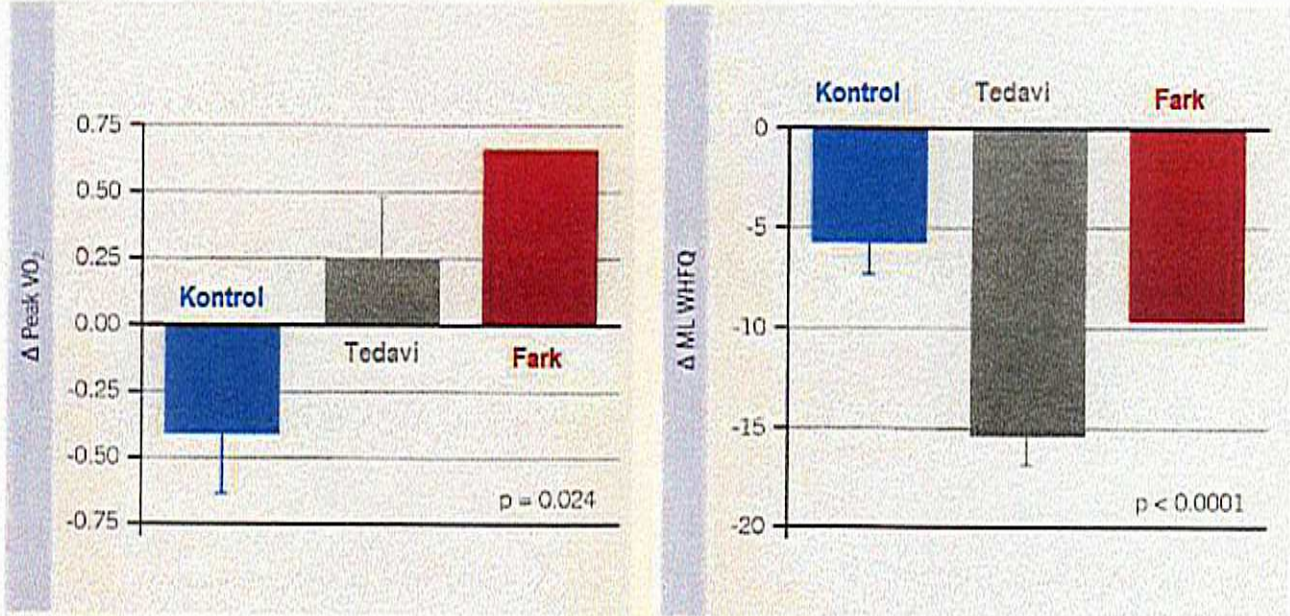
FIX-HF-5

ABD'deki bu çok merkezli randomize çalışmaya NYHA Sınıf II veya Sınıf IV, $EF \leq 35\%$ olan ve QRS süresi < 130 ms olan hastalar dahil edilmiştir.

428 hastadan alınan veriler maksimum oksijen alımında (Δ Pik VO_2) anlamlı düzeyde artış ve yaşam kalitesinde (MLWHFQ) iyileşme olduğunu göstermiştir Şekil 4,5). $EF \geq 25\%$ olan hastaların alt grup analizi, tüm sonlanım noktalarında belirgin bir iyileşme olduğunu göstermiştir.

Söz konusu iyileşme, $EF \geq 35\%$ olan hastalarda daha da büyüktür.

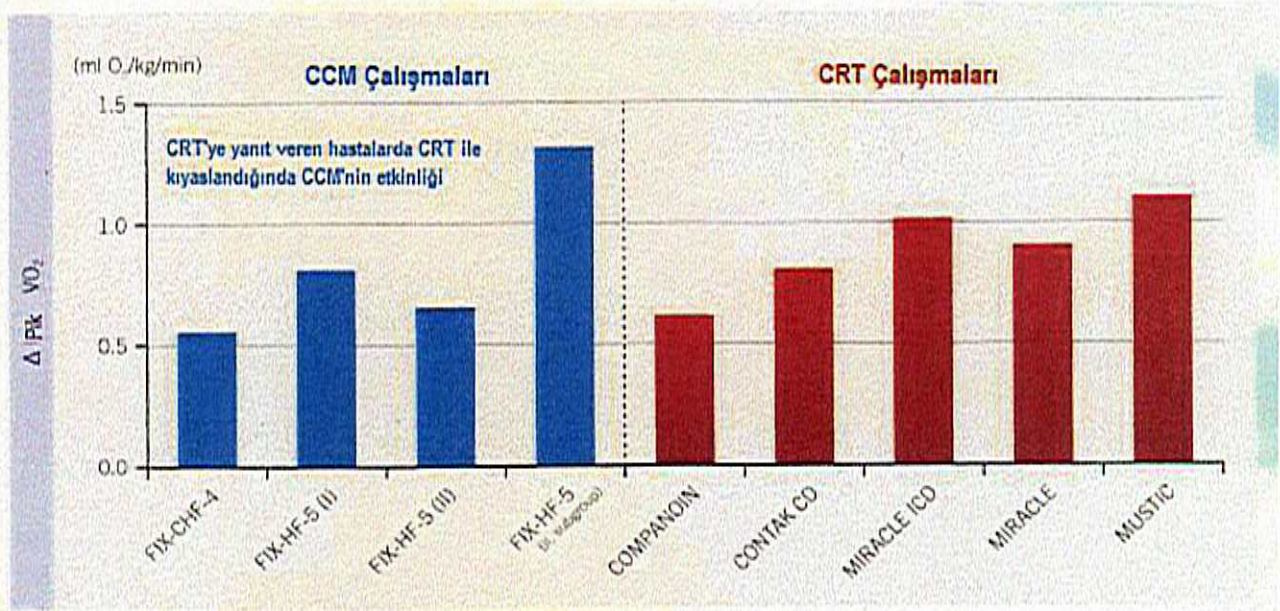
Bu sonuçlar, devam eden bir teyit edici çalışmada da onaylanmıştır.



Şekil 4 ve 5: FIX-HF-5 Çalışması. Sırasıyla maksimum oksijen alımındaki değişiklik (Δ Pik VO_2) ve yaşam kalitesindeki (MLWHFQ) değişiklik.

CCM- ile CRT-Çalışması Sonuçlarının Karşılaştırılması

Ana CCM ve KRT çalışmalarının sonuçlarının doğrudan karşılaştırması, her iki çalışmada da girişten itibaren Δ Pik VO_2 'de genel benzer iyileşmeler olduğunu göstermektedir Şekil (6).



Şekil 6: Ana CCM ve CRT Çalışmalarında maksimum oksijen alımındaki değişiklik (Δ Pik VO_2).

Bu tedavi hangi hastalar için endikedir?

OPTIMIZER™ IVs, uygun tıbbi tedavi almış olmasına rağmen sol ventriküler disfonksiyonu nedeniyle semptomatik kalp yetmezliği olan yetişkin hastalar için endikedir.

CRT veya ICD sistemlerinin kombinasyonu ile de tedavi uygulanabilir.



Optimizer™ IVs Sistemi

OPTIMIZER™ IVs sistemi, aşağıda belirtilen komponentlerden oluşmaktadır:

- Implante edilebilir CCM cihazı
- Şarj cihazı MINI CHARGER™
- OMNI™ II programı
- mini Bluetooth printer

OPTIMIZER™ IVs, hızlı ve kolay implantasyon için optimize edilmiştir. OMNI™ II programı ve şarj cihazı MINI CHARGER™ mobil uygulamalar için tasarlanmış olup kullanımı kolay ve güvenlidir.

Daha fazla bilgi, OPTIMIZER™ IVs'nin detaylı ürün broşüründen temin edilebilir.



Referanslar

1. Electric Currents Applied during Refractory Period Enhance Contractility and Systolic Calcium in the Ferret Heart. Mohri S. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, Vol.284, No. 4, April 2003, H1119-23.
2. Cardiac contractility modulation by electric currents applied during the refractory period in patients with heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. Pappone C. *The American Journal of Cardiology*, Vol. 90, December 2002,1307-1313.
3. Cardiac Contractility Modulation with Nonexcitatory Electric Signals Improves Left Ventricular Function in Dogs With Chronic Heart Failure. Morita H. *Journal of Cardiac Failure*, Vol.9, No. 1, February 2003, 69-75.
4. First Human Chronic Experience with Cardiac Contractility Modulation by Non-Excitatory Electrical Currents for Treating Systolic Heart Failure (Midterm safety and efficacy Results from a Multicenter Study). Pappone C. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, Vol. 15, April 2004,418-427.
5. Nonexcitatory Electrical Currents for Congestive Heart Failure: Exciting or not?. Wijetunga M. *J Cardiovasc Electrophysiol*. Vol.15, 2004, 428-429.
6. Long-Term Effects of Non-Excitatory Cardiac Contractility Modulation Electrical Signals on the Progression of Heart Failure in Dogs. Morita H. *The European Journal of Heart Failure*, Vol. 6, No. 2, March 2004,145-50.
7. Chronic electrical stimulation during the absolute refractory period of the myocardium improves severe heart failure. Sitx G. *European Heart Journal*, Vol. 3, 2004, 1-6.
8. Nonexcitatory stimulation as novel treatment for heart failure: cause for excitement? Williams R. *European Heart Journal*, Vol. 2b, 2004, 626-628.
9. Cardiac contractility modulation by non-excitatory electrical currents. The new frontier for electrical therapy of heart failure. Augello G. *Ital. Heart J*, Vol. 5, No. 6, June 2004,685-755.
10. Nonexcitatory electrical signals for enhancing ventricular contractility: rationale and initial investigations of an experimental treatment for heart failure. Burkhoff D. *American Journal of physiology, Heart and Circulatory Physiology*, Vol. 288, June 2005, H2550-2556.
11. Electrical Signals Applied during the Absolute Refractory period: An Investigational Treatment of Advanced Heart Failure in patients with Normal QRS Duration. Lawo T. *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 46, No. 12, 2005,2230-2236.
12. Cardiac contractility modulation by non-excitatory currents: Studies in isolated cardiac muscle. Brunnhorst C. *The European Journal of Heart Failure*, Vol. 8, No. 1, January 2006,7-15.
13. Treating Heart Failure with Cardiac Contractility Modulation Electrical Signals. Sabbah H. *Current Heart Failure Reports*, Vol.3, No. 1, 2006,21-24.
14. Non-Excitatory, Cardiac Contractility Modulation (CCM) Electrical Impulses: Feasibility Study for advanced Heart Failure in patients with Normal QRS Duration. Neelagaru SB. *Heart Rhythm*, Vol. 3, No. 10, October 2006, 1140-1147.
15. First use of Cardiac Contractility Modulation (CCM) in a patient failing CRT therapy: Clinical and technical aspects of combined therapies. Butter C. *European Journal of Heart Failure*, Vol. 9, No. 9, 2007, 955-958.
16. Enhanced Inotropic State of the Failing Left Ventricle by Cardiac Contractility Modulation Electrical Signals Is Not Associated With Increased Myocardial Oxygen Consumption. Butter C. *Journal of Cardiac Failure* Vol. 13, No. 2, 2007,137-142.
17. Therapy with Cardiac Contractility Modulation Electrical Signals Improves Left Ventricular Function and Remodeling in Dogs with Chronic Heart Failure. Imai M. *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 49, No. 21, May 2007,2120-2128.
18. Effects of Chronic Therapy with Cardiac Contractility Modulation Electrical Signals on Cytoskeletal Proteins and Matrix Metalloproteinases in Dogs with Heart Failure. Rasotgi S. *Cardiology* 2008; 110:23 0-237.
19. Randomized, Double Blind Study of Non-Excitatory, Cardiac Contractility Modulation (CCM) Electrical Impulses for Symptomatic Heart Failure. Borggrefe M. *European Heart Journal*, Vol.29, No.8, April 2008, 1019-28.
20. Cardiac Contractility Modulation Electrical Signals Improve Myocardial Gene Expression in Patients with Heart Failure. Butter C. *J Am Coll Cardiol*, Vol. 51, No. 18, May 2008, 1784-1799.
21. "Responder Analysis" for Assessing Effectiveness of Heart Failure Therapies based on Measures of Exercise Tolerance. Burkhoff D. *Journal of Cardiac Failure*, Vol. 15, No. 2, March 2009, 108-15.
22. Cardiac contractility modulation electrical signals normalize activity, expression, and phosphorylation of the Na⁺-Ca²⁺ exchanger in heart failure. Gupta RC. *J Card Fail*, Vol. 15, No. 1, February 2009,48-56.
23. Ca²⁺-Binding Proteins in Dogs with Heart Failure: Effects of Cardiac Contractility Modulation Electrical Signals. Gupta RC. *Clin Transl Sci*, Vol 2, NO.3, May 2009,211-215.
24. High sensing integrity counter in a patient with a Sprint Fidelis defibrillation lead: What is the cause? Nguyen BL. *Heart Rhythm* 2009 Vol 6(4):579-81.
25. Clinical trials update from the American College of Cardiology 2009: ADMIRE-HF, PRIMA, STICH, REVERSE, IRIS, partial ventricular support, FIX-HF-5, vagal stimulation, REVIVAL-3, pro-RELAX-AHF, ACTIVE-A, HF-ACTION, JUPITER, AURORA, and OMEGA. Cretand J. *Eur J of H Fail* 2009;6:622-630.
26. Impact of Cardiac Contractility Modulation on Left Ventricular Global and Regional Function and Remodeling. Yu CM. *JACC*, Vol.2, No. 12, December 2009, 1341-9.
27. Cardiac Contractility Modulation by Electrical Signals Applied during the Absolute Refractory period as a treatment for Chronic Heart Failure. Burkhoff D. *Heart failure Device Management by Feldman A*, 2010 @
28. The Ventilatory Anaerobic Threshold in Heart Failure: A Multicenter Evaluation of Reliability. Myers J. *J of Card Fail* 2010;Vol16 (1):76-83.
29. Effects of Electric Stimulations Applied during Absolute Refractory period on Cardiac Function of Rabbits with Heart Failure. Zhang N. *J Huazhong Univ Sci Technol* 2010. Vol 30(2):155-158.
30. A Randomized Controlled Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation in Advanced Heart Failure. Kadish A., *AHJ*, Vol 161, No. 2, Feb 2010,329-337. e1-2.
31. Cardiac contractility modulation in the treatment of heart failure: initial results and unanswered questions. Winter J et al. *European Journal of Heart Failure* 13:700-710 (2011)
32. Therapie der chronischen Herzinsuffizienz durch kardiale Kontraktionsmodulation (CCM). Möglichkeiten und Studienübersicht. Tonnis T. *KH Kuck Herz* 36:600-607 (2011)
33. Subgroup Analysis of a Randomized Controlled Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation in Advanced Heart Failure. Abraham W., *JCF*, Vol 17, No. 9, Sep 2011, 710-17.
34. Does Contractility Modulation Have a Role in the Treatment of Heart Failure? Burkhoff D., *Curr Heart Fail Rep*, Vol 8, No. 4, Dec 2011, 260-5.
35. The effect of device-based cardiac contractility modulation therapy on myocardial efficiency and oxidative metabolism in patients with heart failure. Gollasch G., *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, Vol 39, No. 3, Mar 2012,408-15.
36. Comparison of left ventricular reverse remodeling induced by cardiac contractility modulation and cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with different QRS durations. Zhang e., *IJCA*, in press.
37. Clinical effects of cardiac contractility modulation (CCM) as a treatment for chronic heart failure. Borggrefe M., *Eur J Heart Fail*, Vol 14, No. 7, July 2012,703-12.



Impulse Dynamics Germany GmbH
Breitwiesenstr. 19 - 70565 Stuttgart
Tel: +49 711 220456-0
Faks: +49 711 220456-19
www.impulse-dynamics.com
info@impulse-dynamics.com