

# СЪВРЕМЕНЕН ТЕРАПЕВТИЧЕН ПОДХОД ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС ЗАПАЗЕНА ЛКФИ

Кирил Карамфилов  
УМБАЛ „Александовска“  
Клиника по кардиология

[organic@abv.bg](mailto:organic@abv.bg)

# Дефиниция

---

## □ Сърдечна недостатъчност (СН):

Клиничен синдром характеризиращ се с неадекватна доставка на кислород към тъканите, развиващ се вследствие всяко сърдечно структурно или функционално нарушение на камерното пълнене или изпомпване на кръв

---

# Видове според ЛКФИ

Класификация	Фракция на изтласкване (ФИ)
СН с намалена фракция на изтласкване (HFrEF) • Известна като систолна СН	$\leq 40\%$
СН със запазена фракция на изтласкване (HFpEF) • Известна като диастолна СН	$\geq 50\%$
СН с гранична фракция на изтласкване	41-49%
СН със запазена ФИ (подобрена) (При пациенти с предхождаща СН с намалена ФИ)	$> 40\%$

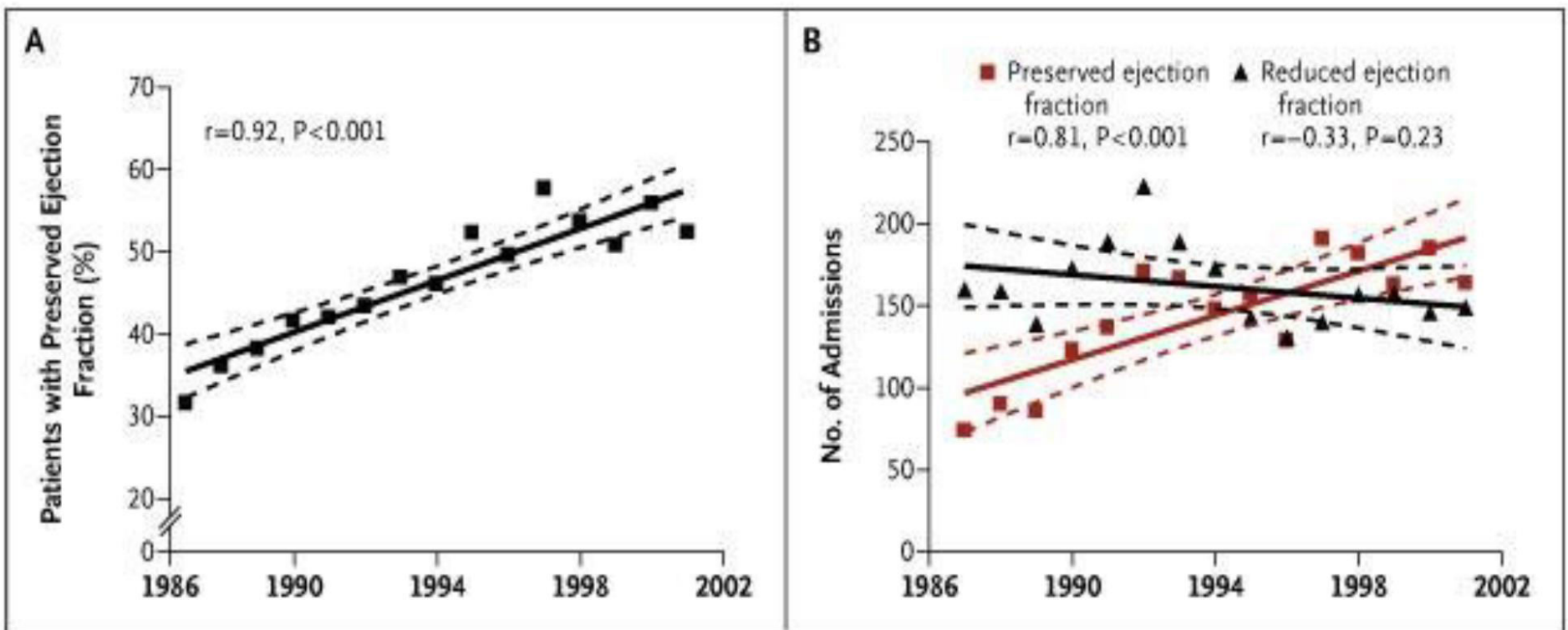
- Над 50% от пациентите хоспитализирани с прояви на СН са със запазена ЛКФИ
- Честотата нараства с възрастта и се среща по-често при жени отколкото при мъже, независимо от годините
- За разлика от пациентите с намалена ЛКФИ, тези със запазена са по-често възрастни, предимно жени, хипертоници, с наднормено тегло, с анемия, с по-голяма честота на предсърдно мъждене и по-малка на коронарна артериална болест

# Prevalence of Diastolic Heart Failure

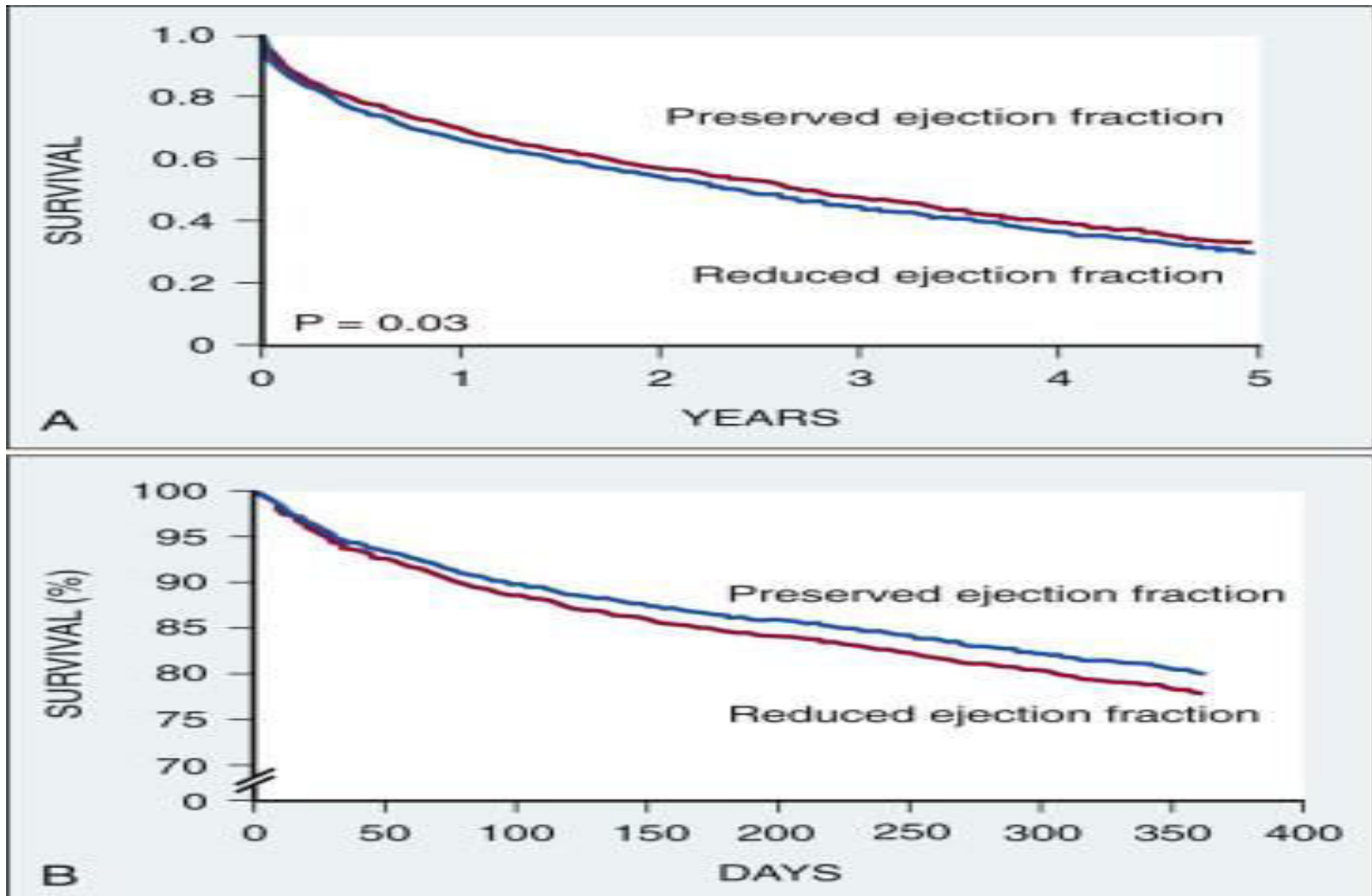
Consecutive patients hospitalised for HF in Olmsted county 1987-2001; 6076 CHF patients, EF >50% vs. EF <50%

Increasing prevalence of DHF patients

Number of hospitalizations for SHF decreasing but DHF increasing



# СН - преживяемост



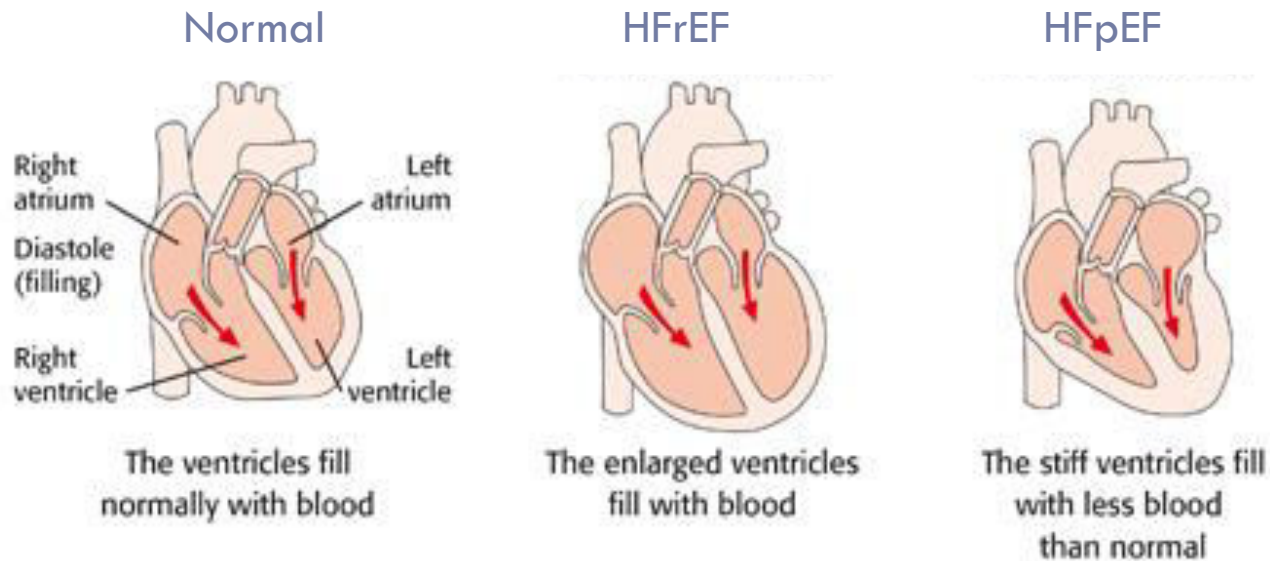
- Възниква в резултат на диастолна дисфункция на лява камера
- Диастолната дисфункция е свързана със забавена релаксация и намален къмплайнс на ЛК
- Настъпва ЛК структурно ремоделиране и промяна в геометрията

# HFpEF - Патофизиология

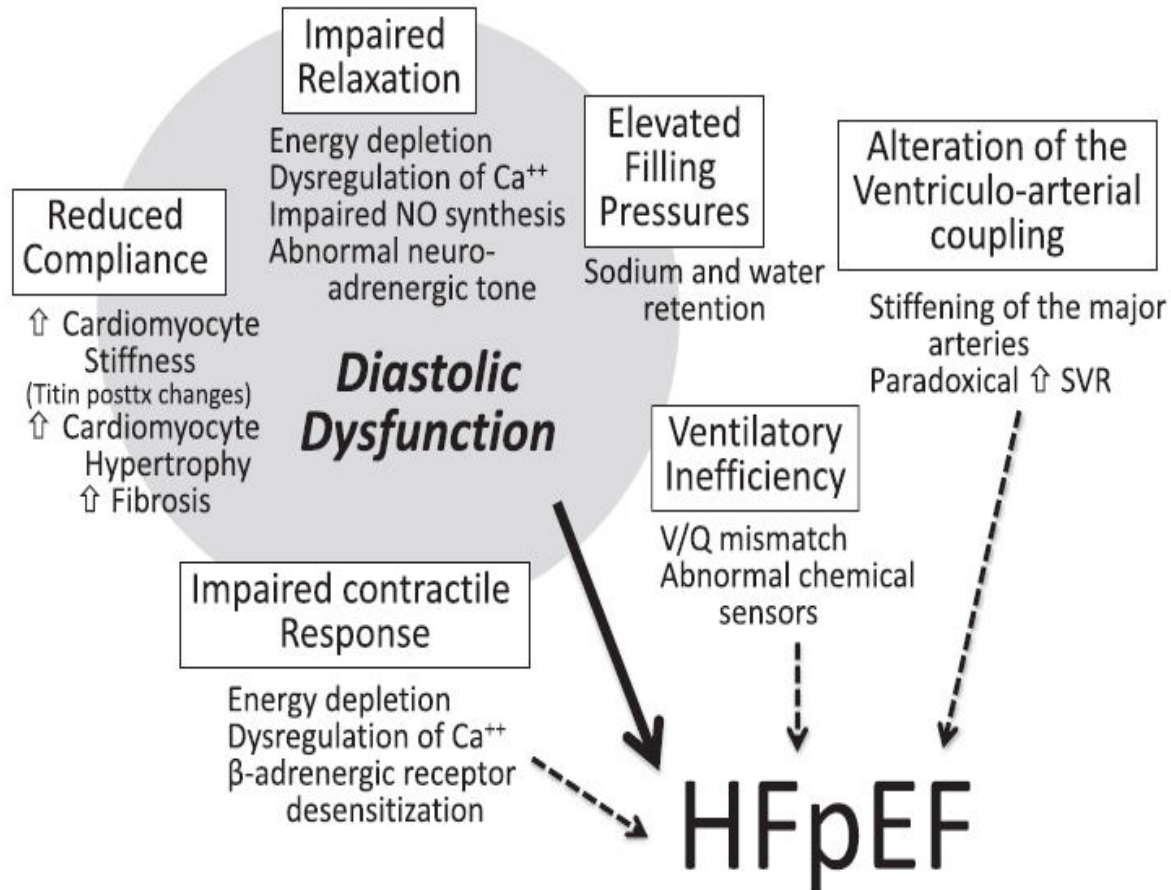




# HF - Патофизиология



# Патофизиология



# Диагностика

## (1) Symptoms & Signs Of Heart Failure

- Typical symptoms: breathlessness, orthopnoea, paroxysmal nocturnal dyspnoea, exercise intolerance, fatigue, swelling
- Typical signs: raised jugular venous pressure, hepatojugular reflux, third heart sound, oedema, pulmonary crepitations

## (2) Preserved LV Ejection Fraction

- Currently taken as LV ejection fraction  $\geq 50\%$
- Without LV dilatation

## (3) LV Diastolic Dysfunction

- Structural: LV hypertrophy, left atrial dilatation
- Doppler: raised E/e' ratio, abnormal mitral inflow, prolonged pulmonary venous A reversal duration
- Biomarkers: raised NT-proBNP, BNP
- Rhythm: atrial fibrillation
- Invasive hemodynamics: increased LV end-diastolic pressure, prolonged tau, increased LV stiffness

# ПОСТАВЯНЕ НА ДИАГНОЗА:

- Диагностичните критерии се основават на клинични доказателства за СН според Framingham criteria и нормална ЛКФИ, след изключване на други причини наподобяващи симптоми на СН
- The European Society of Cardiology изисква следните четири критерии за поставяне на диагнозата: симптоми и белези на СН, нормална или умерено редуцирана ЛКФИ и съответно структурни промени (ЛКХ и ЛП уголемяване), и/или диастолна дисфункция.

# 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary

Recommendations	COR	LOE
Systolic and diastolic blood pressure should be controlled according to published clinical practice guidelines	I	B (28,247)
Diuretics should be used for relief of symptoms due to volume overload	I	C
Coronary revascularization for patients with CAD in whom angina or demonstrable myocardial ischemia is present despite GDMT	IIa	C
Management of AF according to published clinical practice guidelines for HFpEF to improve symptomatic HF	IIa	C
Use of beta-blocking agents, ACE inhibitors, and ARBs for hypertension in HFpEF	IIa	C
ARBs might be considered to decrease hospitalizations in HFpEF	IIb	B (248)
Nutritional supplementation is not recommended in HFpEF	III: No Benefit	C

ACE indicates angiotensin-converting enzyme; AF, atrial fibrillation; ARB, angiotensin-receptor blocker; CAD, coronary artery disease; COR, Class of Recommendation; GDMT, guideline-directed medical therapy; HF, heart failure; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; and LOE, Level of Evidence.

# Терапевтични стратегии при СН със запазена ФИ (HFpEF)

## А. Фармакологично лечение

1. RAAS инхибиция
2. Beta рецепторна блокада
3. Aldosterone рецепторна блокада
4. Блокада Calcium на канали
5. Digoxin
6. Статини
7. Nitric oxide бионаличност

## Б. Нефармакологично лечение

1. Устройства
  - a. ДП pacing
  - b. ЛП pacing
  - c. Бивентрикуларен pacing
  - d. Барорефлексна активираща терапия
2. Нискосолна диета
3. Физическа активност

# РОЛЯ НА АСЕ-ИНХИБИТОРИТЕ

- Рениновата активност нараства при пациенти със СН със запазена ЛКФИ
- РАС е включена в няколко патофизиологични процеса свързани със СН със запазена ЛКФИ – системна хипертония, ЛКХ, миокардна фиброза и съдова дисфункция.

# ТРИ ОСНОВНИ КЛИНИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ

- (CHARM)-Preserved – candesartan vs. placebo – не доказва категорично благоприятни ефекти от прилагането на ACE-инхибитори
- PER-CHF – perindopril vs. placebo – за период от 1 година доказват подобряване на симптомите и физическия капацитет
- I-PRESERVE – irbesartan vs. placebo – без съществена разлика по отношение на нивата на NT-pro-BNP (строг предиктор по отношение на прогнозата)



# БЕТА - БЛОКЕРИ

- Пациентите със СН със запазена ЛКФИ са с повишени нива на норепинефрин, което е потенциалния таргет на терапията
- Забавянето на сърдечната честота води до намаляване на кислородната консумация и удължаване на диастолата с подобряване на коронарната циркулация
- Намаляват ЛК ремоделиране, подобряват ЛК функция и подобряват преживяемостта

# РОЛЯТА НА БЕТА-БЛОКЕРИТЕ ОСТАВА НЕСИГУРНА

- ELANDD – nebivolol 10 mg vs. placebo - 116 пациента с NYHA II-III ст., ЛКФИ > 45%, диастолическа дисфункция – след 6 месеца без промяна в 6MWT
- SENIORS – nebivolol vs. placebo – умерено намаляване на общата смъртност или сърдечно-съдовите инциденти
- J-DHF – carvedilol vs. placebo – след 3.2 г. без промяна по отношение на сърдечно-съдовата смъртност или изневяната на СН

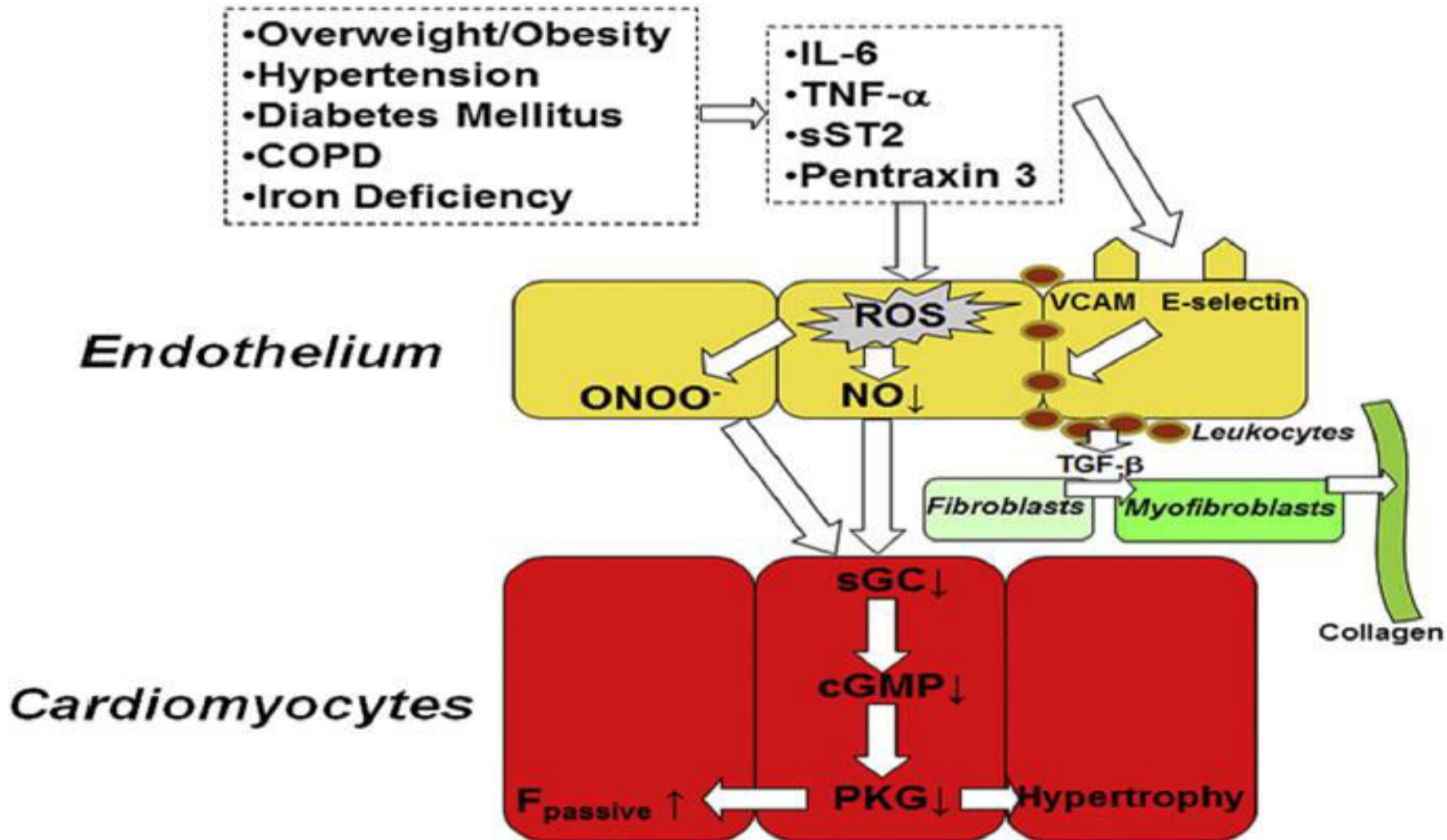
# АЛДОСТЕРОНОВИ АНТАГОНИСТИ

- Повишените серумни нива на алдостерон са независим рисков фактор за смъртност, основно свързан с инсулт и внезапна смърт при пациенти с коронарна артериална болест
- Алдостероновата блокада демонстрира подобряване на преживяемостта, когато е в комбинация с АСЕ–инхибитор и бета-блоккер

- Aldo-DHF trial– spironolactone 25 mg vs. placebo – след 12 месеца се наблюдава подобрене в ЛК КД пълнене, индекс на ЛК маса и неврохуморална активност, сигнификантно намаление на систолното и диастолното артериално налягане
- TOPCAT trial- spironolacton 30 mg vs. placebo – след 3,5 години без сигнификантна разлика по отношение на смъртността, изявата на СН или оцеляването от сърдечен арест

# РОЛЯ НА NO-cGMP-PKG ПЪТИЩА

## Importance of Comorbidities



# РАНДОМИЗИРАНИ КЛИНИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ С PDE5

- RELAX trial – sildenafil 20 mg x 3 дн vs. placebo - след 24 месеца не се регистрира разлика в групите по отношение на кислородна консумация, 6MWT, качеството на живот, диастолната дисфункция или ЛК ремоделиране

# Neprilysin инхибиция

- Натриуретичните пептиди имат изразен натриуретичен и вазодилататорен ефект, посредством cGMP каскадата осъществяват и антиадренергичен и антихипертрофичен ефект.
- PARAMOUNT – LCZ696 (ARB/neprilysin inhibitor) 200 mg t.d. vs. valsartan 160 mg t.d. – за 12 седмици LCZ696 сигнификантно намалява NT-pro-BNP нивата, PARAGON-HF (клинични резултати)

# Ca антагонисти и дигоксин

- Калциевите антагонисти не са индицирани при пациенти със СН с редуцирана ЛКФИ, вероятно поради това се прилагат предпазливо при СН със запазена ЛКФИ
- Две малки клинични проучвания демонстрират подобрене във функционалния капацитет и ЛК диастолна функция при пациенти с ЛКФИ > 45%, редукция на нивата на NT-pro-BNP
- DIG trial – digoxin vs. placebo – след 37 месеца без сигнификантна разлика по отношение на хоспитализациите и сърдечносъдовата смърт



# Статини

- EHS - при 3 148 пациента с ЛКФИ >40 % се регистрира намаление на общата смъртност при лечение със статини.
- Метаанализ на 11 проучвания с 17 985 пациента показват че използването на статини се свързва с 40% намаление на смъртността.

# HFpEF – специфично лечение

HFpEF Характеристики	Препоръчителен медикамент
Симптоми от обемно обременяване	Diuretic
Хипертония	ACE inhibitor, ARB, $\beta$ -blocker
ПМ	$\beta$ -blocker, non-DHP CCB, digoxin, amiodarone
Диабет/БН	ACE inhibitor, ARB
ИБС	ACE inhibitor or ARB + $\beta$ -blocker

# Нефармакологично лечение

- Диета с ниско солно съдържание –
  - Експериментални модели сочат че богата на сол диета индуцират тежка хипертония, ЛКХ и диастолна дисфункция
  - Пациенти лекувани с DASH/SRD за 21 дни подобро АН, намален оксидативен стрес, диастолна дисфункция и подобрена артериална еластичност
  
- Физическа активност
  - Ex DHF – подобрени изследвани показатели ( $VO_2$ ) съчетано с подобрени физически показатели за качеството на живот

# Нефармакологично лечение - пейсиране

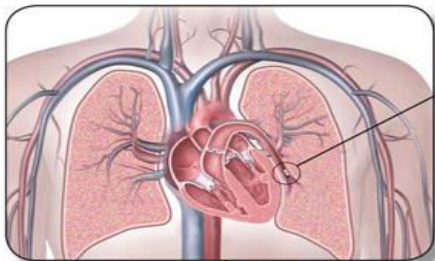
- Пациентите с HFpEF имат хронотропна недостатъчност която спомага за намаления физически капацитет
  - - при пациенти с интератриално забавяне на провеждането – ЛП пейсиране
  - - при диссинхрония (широк QRS, повишени показатели за ЛК маса, по ниски скорости на релаксация на митралния пръстен) – ресинхронизираща терапия.

# Нефармакологично лечение – барорефлексна терапия

- Използва се при пациенти с резистентна хипертония
- Стимулацията на барорецепторите води до негативен отговор във вегетативната нервна система с подтискане на симпатиковата и активиране на парасимпатиковата НС с последваща брадикардия и вазодилатация.
- Очакват се резултатите от Rheos DHF trial.

# Нефармакологично лечение - перспективи

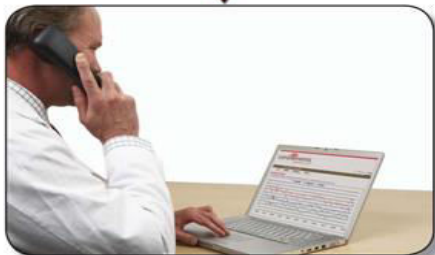
## WIRELESS SENSING DESIGNED FOR PROACTIVE MANAGEMENT OF HEART FAILURE PATIENTS\*



For patients with heart failure, a miniature wireless sensor is inserted into the pulmonary artery through a minimally invasive procedure.



An external electronics module and a flat, flexible antenna allow for collection and transmission of patient data to our secure database.



The patient's physician is able to access this data via the Internet, enabling proactive patient management.

\*CAUTION: Investigational device. Limited by Federal law to investigational use and not cleared or approved for commercial sale by any regulatory agency.

CARDIOMEM – имплантира се пулмоартериален сензор и монитор в дисталната пулмонална артерия при ДСК. В CHAMPION се регистрира сигнификантна редукция на хоспитализациите след имплантиране на устройството.

Недостатък – дава индиректна оценка на ЛП налягане

- LАRТОР – представлява ЛП монитор на налягането, имплантира се чрез транс-септална техника, поради което дава по-точна оценка на ЛП налягане.
- Проучванията с LАRТОР са прекратени поради високата честота на перипроцедурни инциденти и усложнения

# Практически насоки при лечението - I

1. Да се изключат състоянията които имитират HFpEF (напр, рестрикция, констрикция, БАХ, *cor pulmonale*).
2. Да се прецени необходимостта от други диагностични изследвания (напр, мозъчен натриуретичен пептид, ЕхоКГ, ДСК, комбиниран тест с натоварване за бял дроб и сърце).
3. Да се идентифицира и третира хипертонията и неадекватната промяна на АН спрямо натоварването.
4. Да се идентифицира хронотропна дисфункция (*incompetence*) по време на натоварване и да се прецизират, прекратят или намалят брадикарните лекарства.



# Практически насоки при лечението - II

5. Да се установи и лекува ПМ.

6. Да се установи и лекува ИБС.

7. Да се установят и лекуват други придружаващи заболявания, напр. Диабет, затлъстяване, БН, ХОББ, sleep apnea и анемия.

8. Разумна употреба на диуретици, с особено внимание спрямо свръхдиурезата.

9. Промяна в начина на живот (напр ограничена употреба на сол и прием на течности, отслабване, физически натоварвания).

# Заклучение

- За разлика от пациентите с HFrEF, опитите да се идентифицира лечение подобряващо клиничните резултати при пациентите с HFpEF в голяма степен са неуспешни.
- Множеството различни патофизиологични механизми стоящи зад изявата на СН правят идентифицирането на единна терапевтична цел голямо предизвикателство.
- Настоящото поведение при тези пациенти е насочено към симптоматично облекчаване на застойните оплаквания с диуретици и превенция на рисковите фактори, като се възлагат надежди на нови молекули и/или устройства.