

# Съвременни аспекти на сърдечната недостатъчност в детска възраст

*Р. Маринов, Клиника по Детски болести и  
детска кардиология, НКБ - София*

# Определение

□ СН е синдром отразяващ неспособността на сърцето да осигурява адекватна органична и тъканна перфузия, да задоволява нуждите на обмяната, включително и тези на растежа

□ Клиничен синдром, при който поради сърдечно заболяване е налице намаление на ударния обем и увеличение на венозното налягане, съпътстващи се от нарушения на молекулярно ниво, водещи до прогресивно влошаване на помпената сърдечна функция и преждевременна смърт на кардиомиоцита

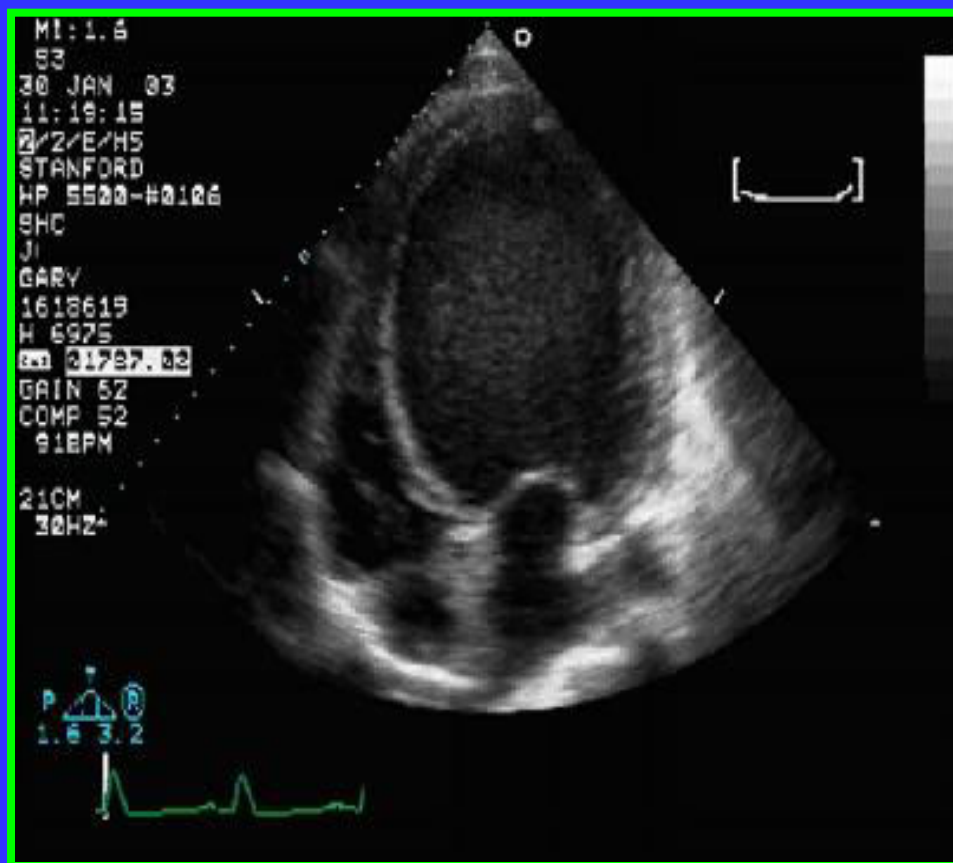
# Идентификация

- ❑ Прецизната диагноза на СН е определяща за лечението и прогресията на болестта
- ❑ Ранните стадии на СН обикновено са трудни за интерпретация

# Верификация

- Общоприетите диагностични критерии - вкл. ЕхоКГ, ЯМР, сърдечна катетеризация са незаменими, но зависими от време, квалификация и цена

- Gold Standard



# Мониторинг

- ❑ Опирайки се на клиничните критерии /NYHA/ общоприети и използващи свързани клинични белези е ясно, че те не са оптимални за индивидуализиране на терапията и проследяване на заболяването.
- ❑ New York University Pediatric Heart Failure Index- 1992г.

# Скала на Ross за оценка на СН при кърмачета и малки деца

Клас	Интерпретация	
	Кърмачета	По-големи деца
I	Асимптоматични	Асимптоматични
II	При хранене - умерено изразена тахипнея и/или изпотяване	При усилие – поява на диспнея
III	При хранене - изразена тахипнея и изпотяване Удължено време за хранене и задръжка на теловен прираст	При усилие - изразена диспнея
IV	В покой - тахипнея,	В покой - умора

# Диагностични/прогностични маркери за СН

- ❑ Инвазивни- CI, PACWP, LVEDP
- ❑ Неинвазивни -LVEF, LV volumes, dimensions
- ❑ Функционални -Peak VO<sub>2</sub>, functional capacity
- ❑ Клинични -NYHA Class
- ❑ Неврохормонални -Na, creatinine, catecholamines, endothelin, cytokines natriuretic peptides
- ❑ Composite Scores
  - Heart Failure Survival Score

# Биохимични маркери за органна увреда

❑ Бъбречна недостатъчност → Креатини

❑ Чернодробна недостатъчност → Ензими

❑ Миокардна некроза → Тропонин

❑ Сърдечна недостатъчност → ?

*Кой биохимичен маркер би бил полезен в практиката?*

- ❑ Висока сензитивност и специфичност
- ❑ Стабилност
- ❑ Бързо определяне
- ❑ Ниска цена

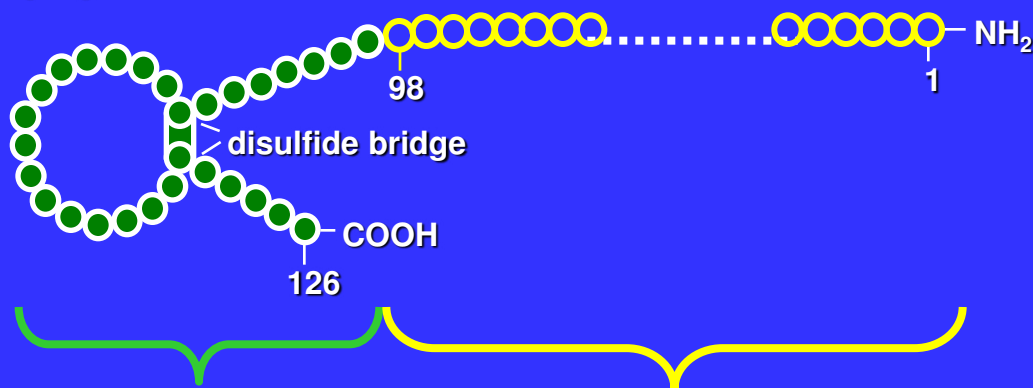


# Мозъчен натриуретичен пептид -BNP,NT-proBNP

propeptide

biological active peptide

N-terminal (NT) propeptide



**BNP**

**NT-proBNP**

Предимство на NT-proBNP:

- ☐ Дълъг полуживот
- ☐ Висока стабилност

# Натриуретичните пептиди - маркер на СН





# BNP

- **BNP- структура** - 32-аминокиселинен сърдечен хормон с диуретично , натрийуретично и вазодилатативно действие , който се синтезира от камерният миокард в отговор на обемно и/или тензионно обременяване.
- **BNP -функция** - диагноза , стратификация на риск, прогноза и лечение на СН.
- **BNP -установяване в плазмата** -поликлонални антитела , /ензимно- свързан- имуно- сорбентен тест/
- **Стойности на BNP** - 5 до 5,000 pg/ml

# VNP-диагностика

**Интерфериращи субстанции при лабораторното измерването :**

- Иктер/билирубин  $>35$  mg/dl/
- Хемолиза
- Липемичен серум /повишени Tg/

**Фалшиво – положителни резултати за СН има при:**

- Сепсис
- Бъбречна недостатъчност
- Мускулна дистрофия тип Дюшен
- Системни заболявания на СТ-активен стадий
- Тонично-клонични гърчове

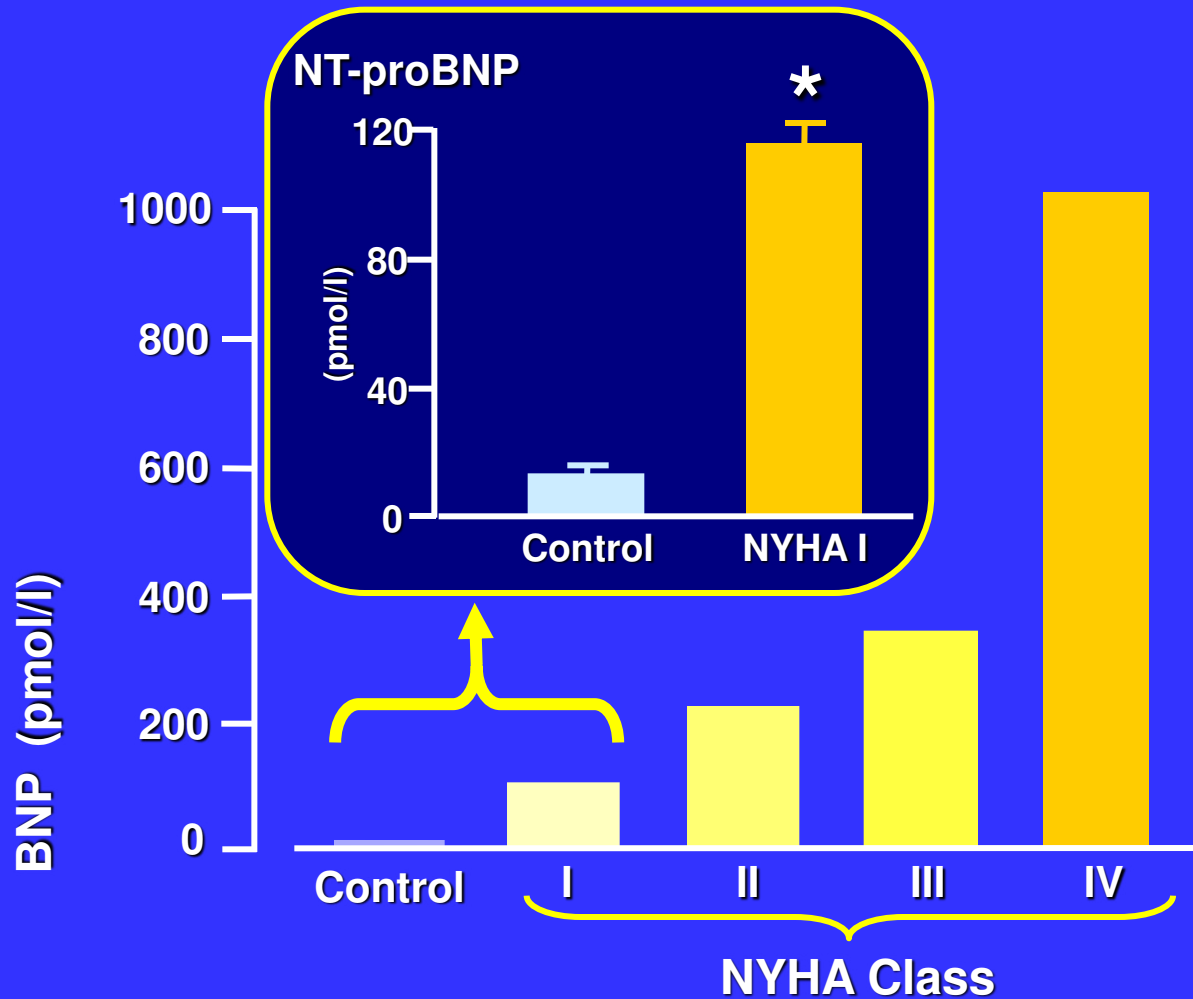
**Table 1** NT-proBNP levels (pg/ml) of normal infants, children and adolescence from birth to 18 years of age

Age interval	<i>n</i>	Median (pg/ml)	Range (pg/ml)	5%tile	95%tile	97.5%tile
0–2 d	43	3,183	260–13,224	321	11,987	13,222
3–11 d <sup>a</sup>	84	2,210	28–7,250	263	5,918	6,502
>1 mo to ≤1 yr	50	141	5–1,121	37	646	1,000
>1 to ≤2 yr <sup>b</sup>	38	129	31–675	39	413	675
>2 to ≤6 yr	81	70	5–391	23	289	327
>6 to ≤14 yr	278	52	5–391	10	157	242
>14 to ≤18 yr	116	34	5–363	6	158	207

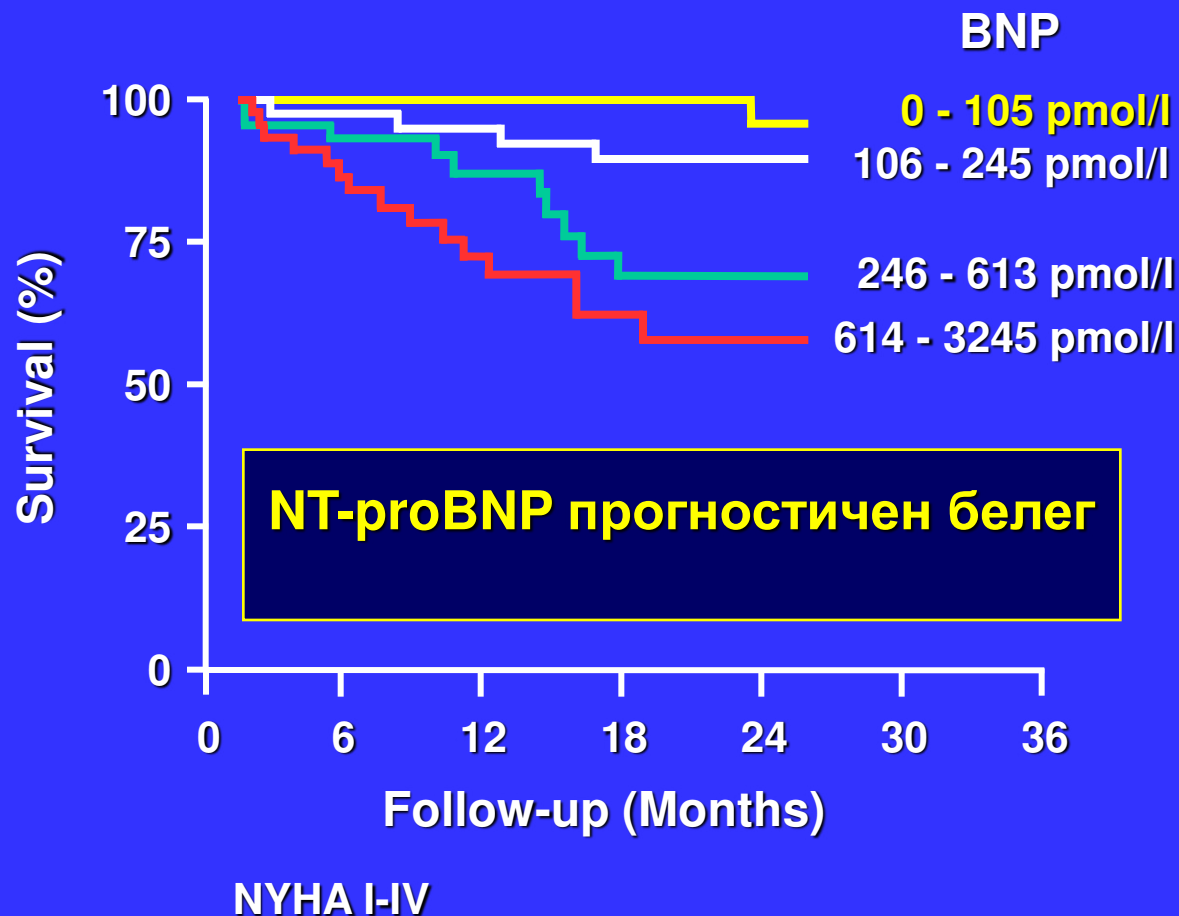
<sup>a</sup> No data for patients 12 to 30 days of age

<sup>b</sup> A significant decrease with age in this interval

# BNP при СН: ранна идентификация



# BNP при СН: стратификация на риска



**Пациент с диспнея**

Физикален преглед,  
рентгенография, BNP, ECG

BNP < 100 pg/ml  
NT-proBNP < 300 pg/ml

BNP 100-500 pg/ml  
NT-proBNP 300 - 1800  
pg/ml

BNP > 500  
NT-proBNP > 1800 pg/ml

ЛК – дисфункция по Ехо

**НЕ**

**ДА**

Конгестивна СН –  
ниска вероятност  
(2%)

Възможно  
задълбочаване на  
конгестивна СН  
(25%)

Конгестивна СН –  
вероятно  
(75%)

Конгестивна СН -  
висока вероятност  
(95%)



# Показания за употреба:

## *Неоперирани:*

- ❑ Диагноза на остра диспнея
- ❑ Конгестивна СН
- ❑ Систолна и диастолна камерна дисфункция
- ❑ Предоперативен статус при СН вкл. и при еднокамерна циркулация
- ❑ Хемодинамично значим Л-Д шънт
- ❑ Персистираща БХ на новороденото
- ❑ Остра фаза на болест на Кавазаки

# Показания за употреба:

## *Сърдечна операция:*

- ❑ Белег за продължителността на ЕКК и миокардната увреда.
- ❑ Основен биохимичен маркер за ЕСМО, продължителност и отвикване от ЕСМО

# Показания за употреба:

## *Следоперативен период:*

- ❑ Продължителност на механичната вентилация
- ❑ Ниво на инотропна поддръжка
- ❑ Остатъчни “анатомични” лезии вкл. и шънтове
- ❑ Синдром на нисък сърдечен дебит
- ❑ Престой в ICU
- ❑ Болничен престой
- ❑ Предиктор за екзитус

# BNP-НЕДОНОСЕНИ НОВОРОДЕНИ

- ❑ 66 Недоносени (25-34седм.) с клинични и ехографски данни за PDA & BNP
- ❑ Средното BNP е повишено в групата ( 2896 ± 208pg/ml)
- ❑ Циркулиращи BNP нива от и над 1110 pg/ml корелират със симптоматичен PDA

# BNP- камерна дисфункция

- BNP-Cutoff-300 pg/ml-нужда от терапия
- Корелира с PCWP
- BNP-Cutoff-1393 pg/ml-сериозна прогноза – оптимизиране на терапията
- BNP-Cutoff-3000 pg/ml- опасност от летален ИЗХОД

## Sensitivity, Specificity, and Predictive Values of Clinical Evaluations

	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
BNP $\geq$ 300 pg/mL	0.93 (0.66–0.99)	0.95 (0.81–0.99)	0.88 (0.6–0.98)	0.97 (0.84–0.99)
Heart failure signs or symptoms	0.93 (0.66–0.99)	0.79 (0.62–0.9)	0.64 (0.41–0.82)	0.97 (0.81–0.99)
LV MPI $>$ 0.64	0.77 (0.4–0.96)	0.83 (0.67–0.93)	0.54 (0.26–0.80)	0.94 (0.78–0.99)
LVEF $<$ 35%	0.53 (0.27–0.77)	0.68 (0.51–0.82)	0.38 (0.25–0.52)	0.62 (0.48–0.75)
LVEDD Z score $>$ 2.6	0.73 (0.45–0.91)	0.39 (0.45–0.91)	0.33 (0.19–0.52)	0.78 (0.52–0.93)
Mitral E/Ea $>$ 6.9	0.69 (0.39–0.90)	0.57 (0.40–0.73)	0.38 (0.20–0.59)	0.83 (0.62–0.95)

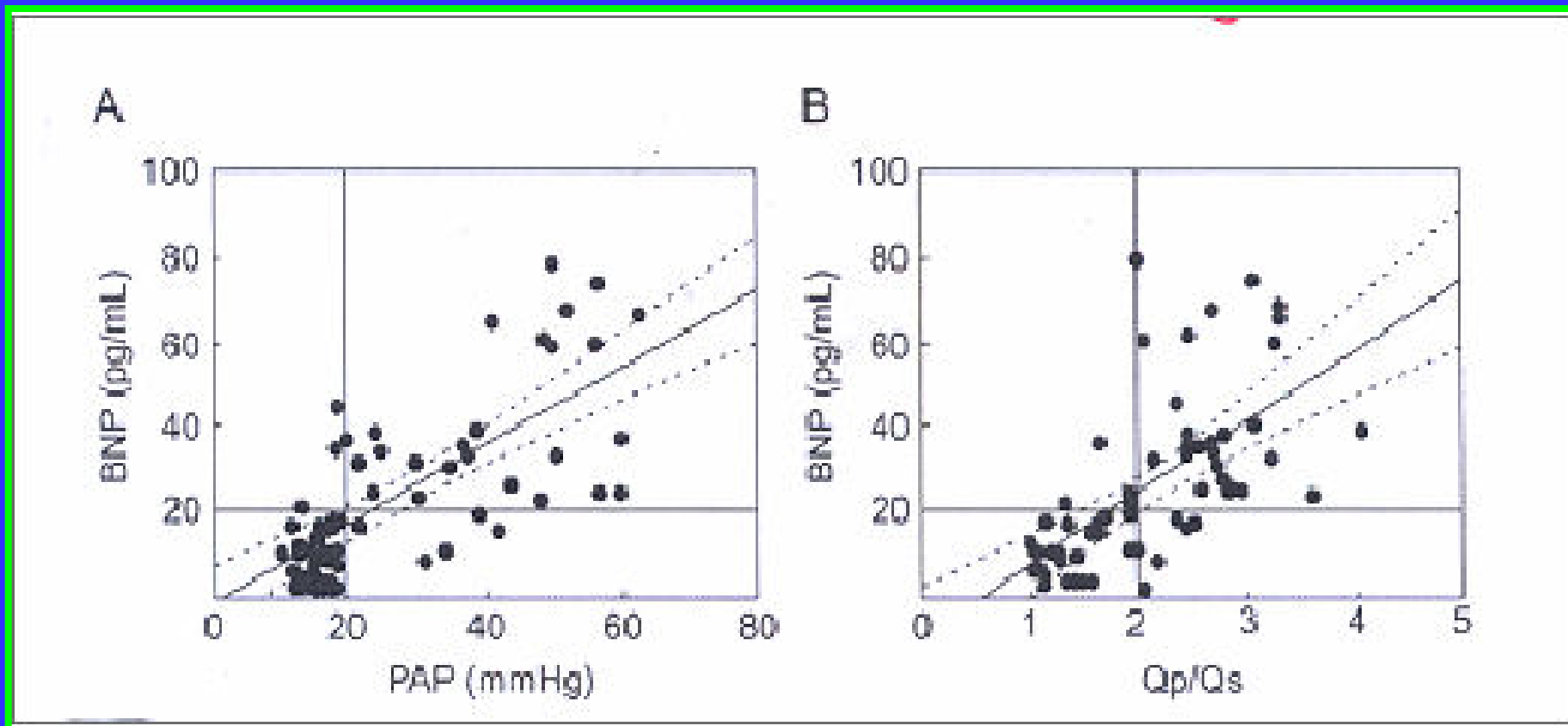
Values in parentheses are 95% CI. PPV indicates positive predictive value; NPV, negative predictive value.

# BNP-след ЕКК

- BNP-Cutoff-815 pg/ml-H12
- Чувствителност - 87.5%
- Специфичност - 90.2%

# VSD-53 неоперирани деца - корелация

□ BNP-корелация с PAP и Qp/Qs



$$Qp/Qs = 0.01[BNP] - 0.082[age] + 2.35$$



# VSD-след операция

## □ BNP-Cutoff-540 pg/ml-H12

### *Preoperative and Postoperative Brain Natriuretic Peptide Levels*

Time	BNP Levels (pg/mL)	
	Median (range)	Mean $\pm$ SD
Preoperative	60 (15–175)	78 $\pm$ 57
Postoperative		
1 hour	68 (20–836)	168 $\pm$ 241
24 hours <sup>a</sup>	272 (85–1027)	418 $\pm$ 331
48 hours <sup>a</sup>	260 (84–1623)	406 $\pm$ 364
72 hours <sup>a</sup>	242 (56–1796)	392 $\pm$ 397

<sup>a</sup>  $P < 0.05$  (Wilcoxon test) compared with preoperative values.

BNP = brain natriuretic peptide; SD = standard deviation.

# ASO изолирана ТГА-30 случая

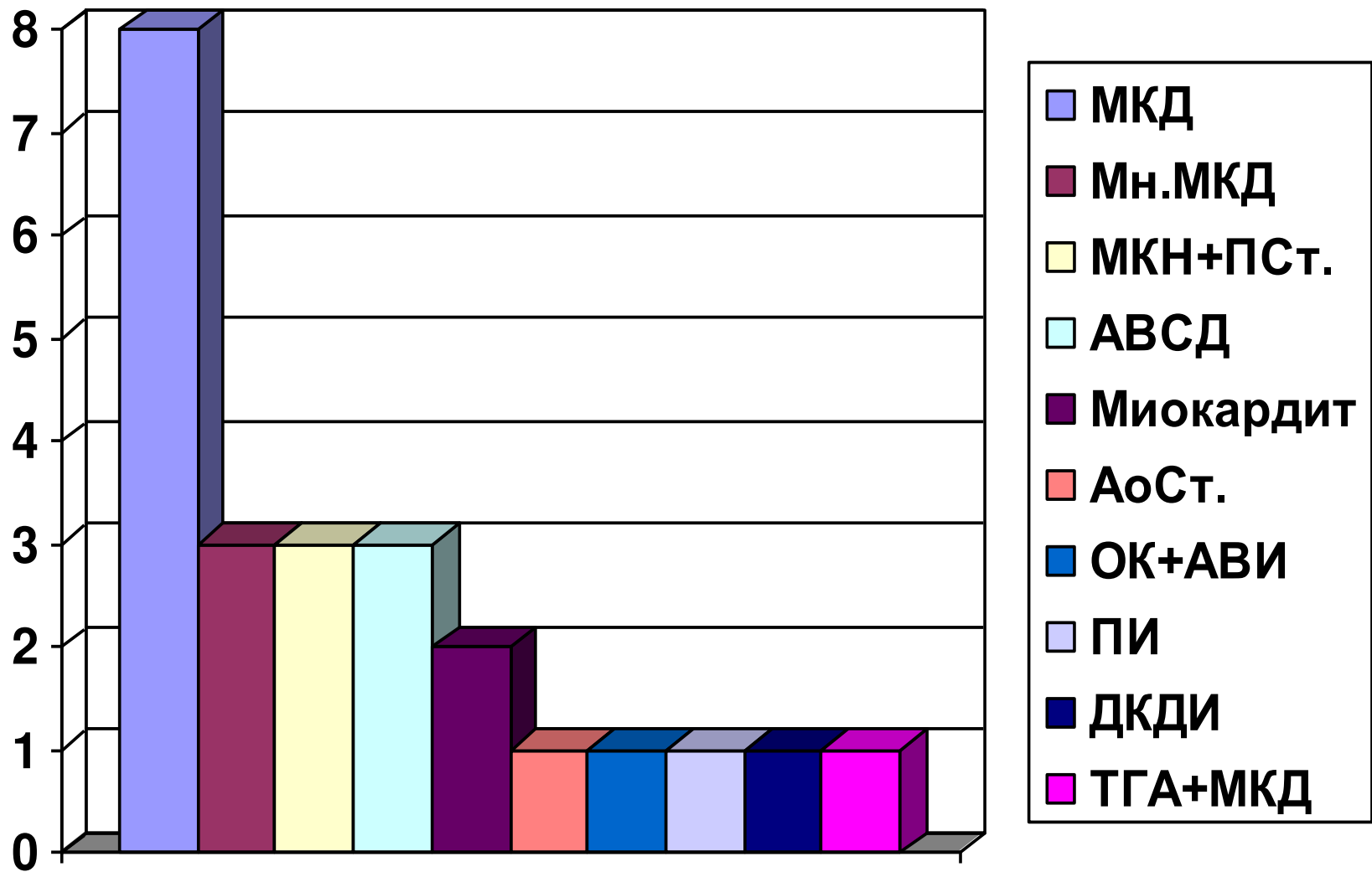
- BNP-Cutoff- 540 pg/ml-N12
- При стойности над посочените –
  - LCOS
  - Продължаване на механичната вентилация
  - Оптимизиране на инотропната поддръжка
- TnIc-исхемична увреда

# Fontan

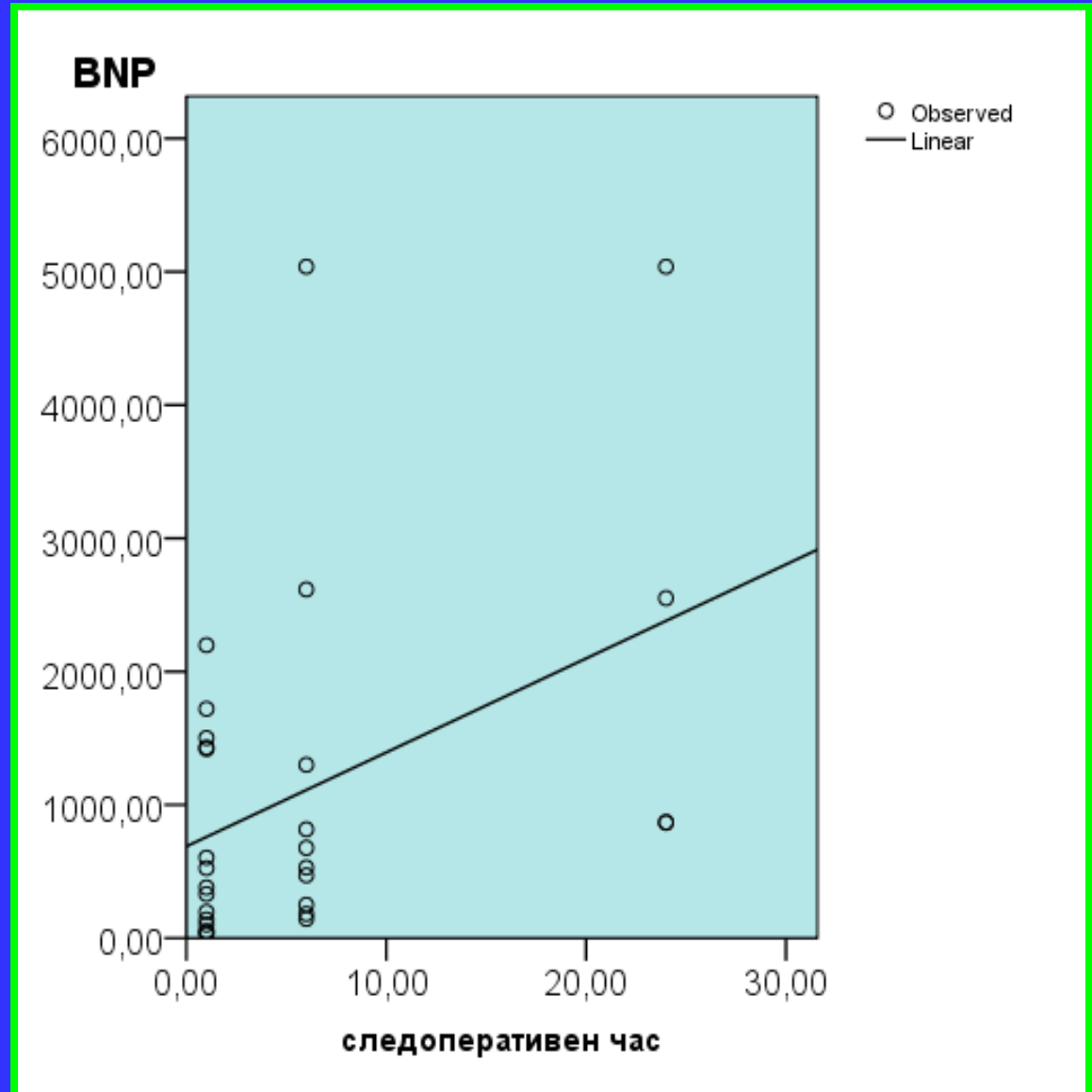
- **BNP-Cutoff-300 pg/ml**- свързан с терапията
- Корелира пряко с тежестта на АВ инсуфициенцията

# Наш опит с BNP

- ❑ Изследвани са 25 деца със СН за периода м.02- 08.2012г.
- ❑ Хемодинамично значим Л-Д шънт
- ❑ ЛК Дисфункция
- ❑ 19-оперирани от които 17 с ЕКК
- ❑ 6-неоперирани



# Следоперативна динамика на BNP

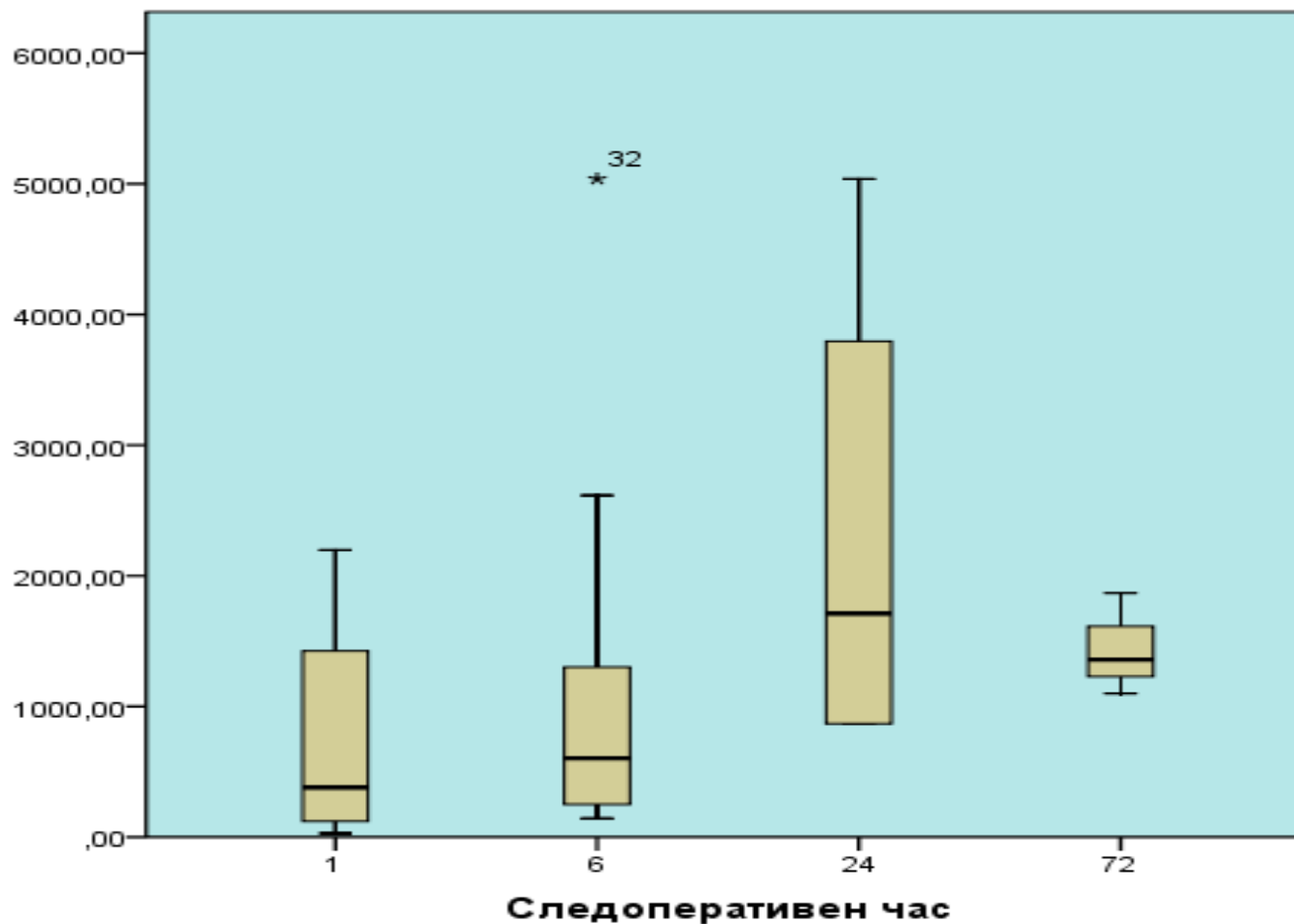


□ Линеен регресионен анализ

□  $P=0.026$

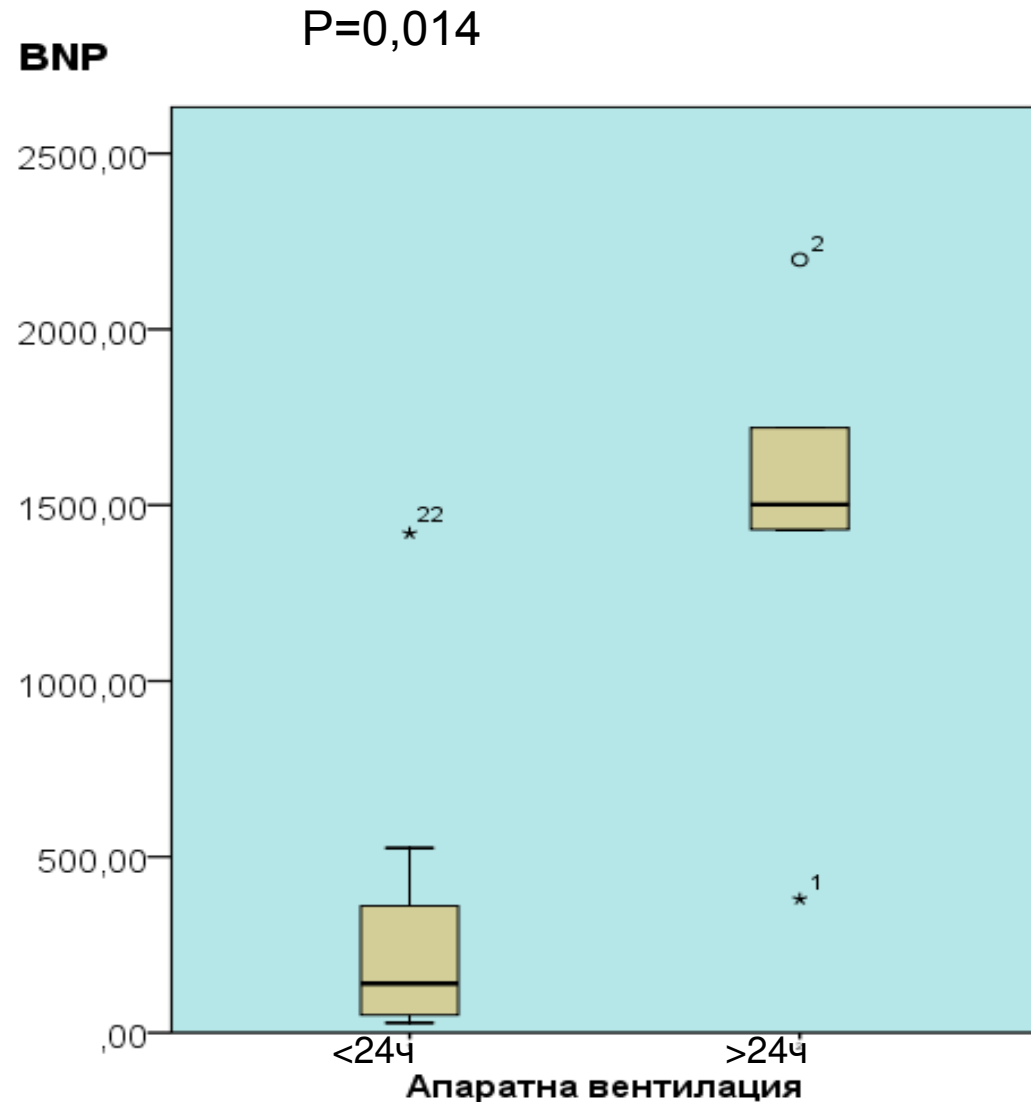
# Следоперативна динамика на BNP

**BNP**



# Предоперативно BNP и апаратна вентилация

- Силна позитивна корелация
- Pearson коефициент 0,979 P=0.000

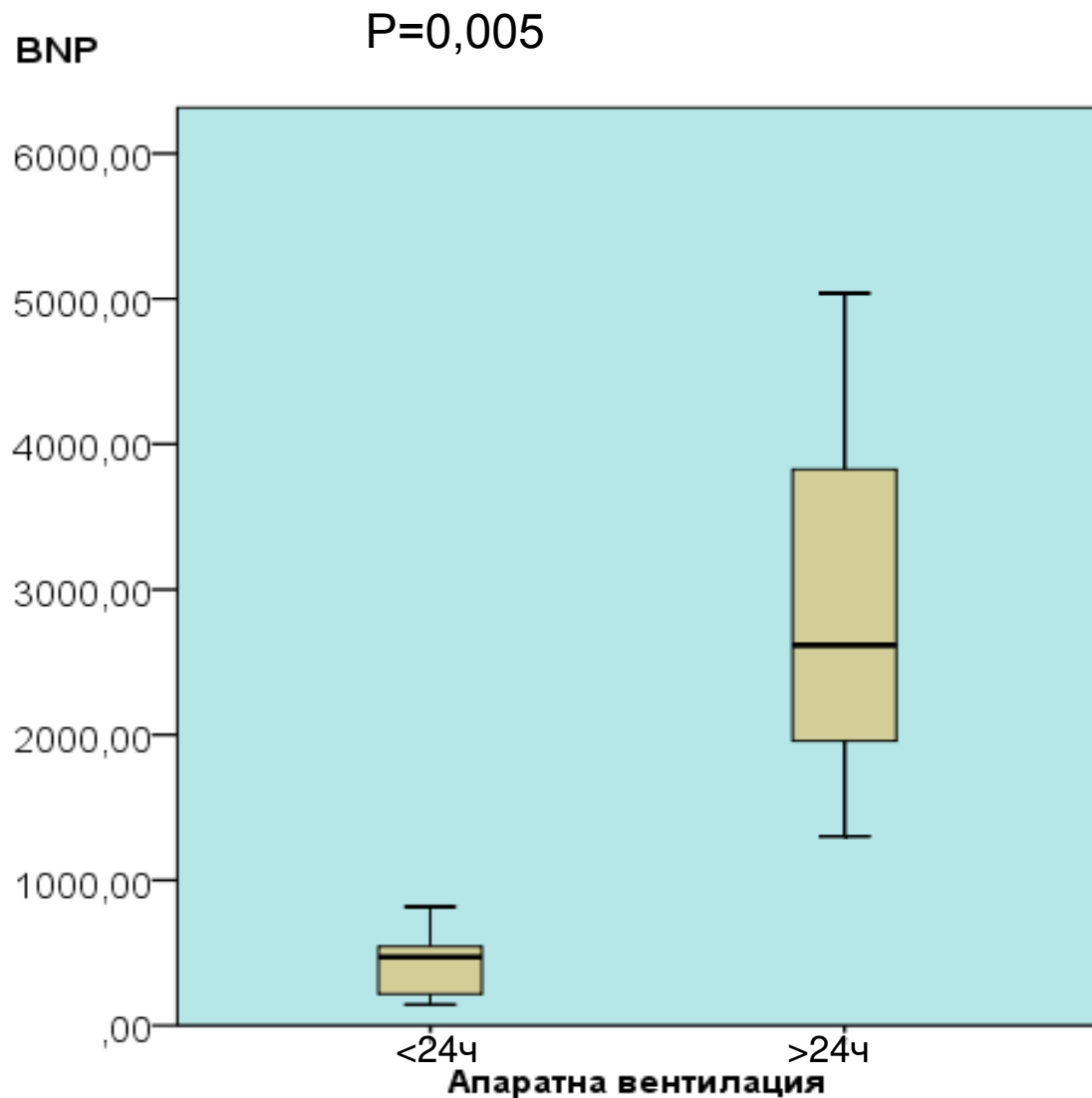




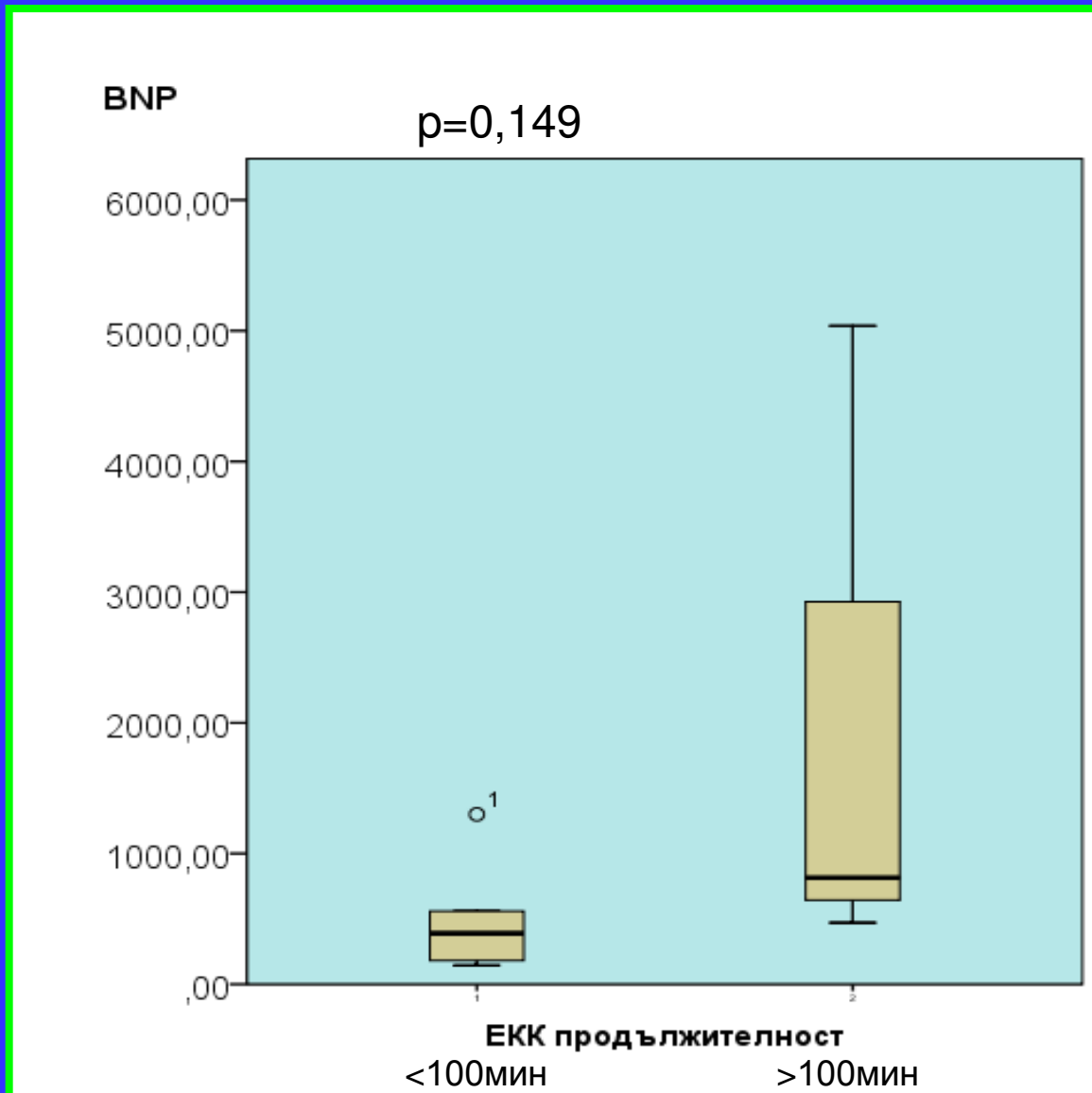
# Следоперативно BNP и апаратна вентилация

□ Корелационен анализ

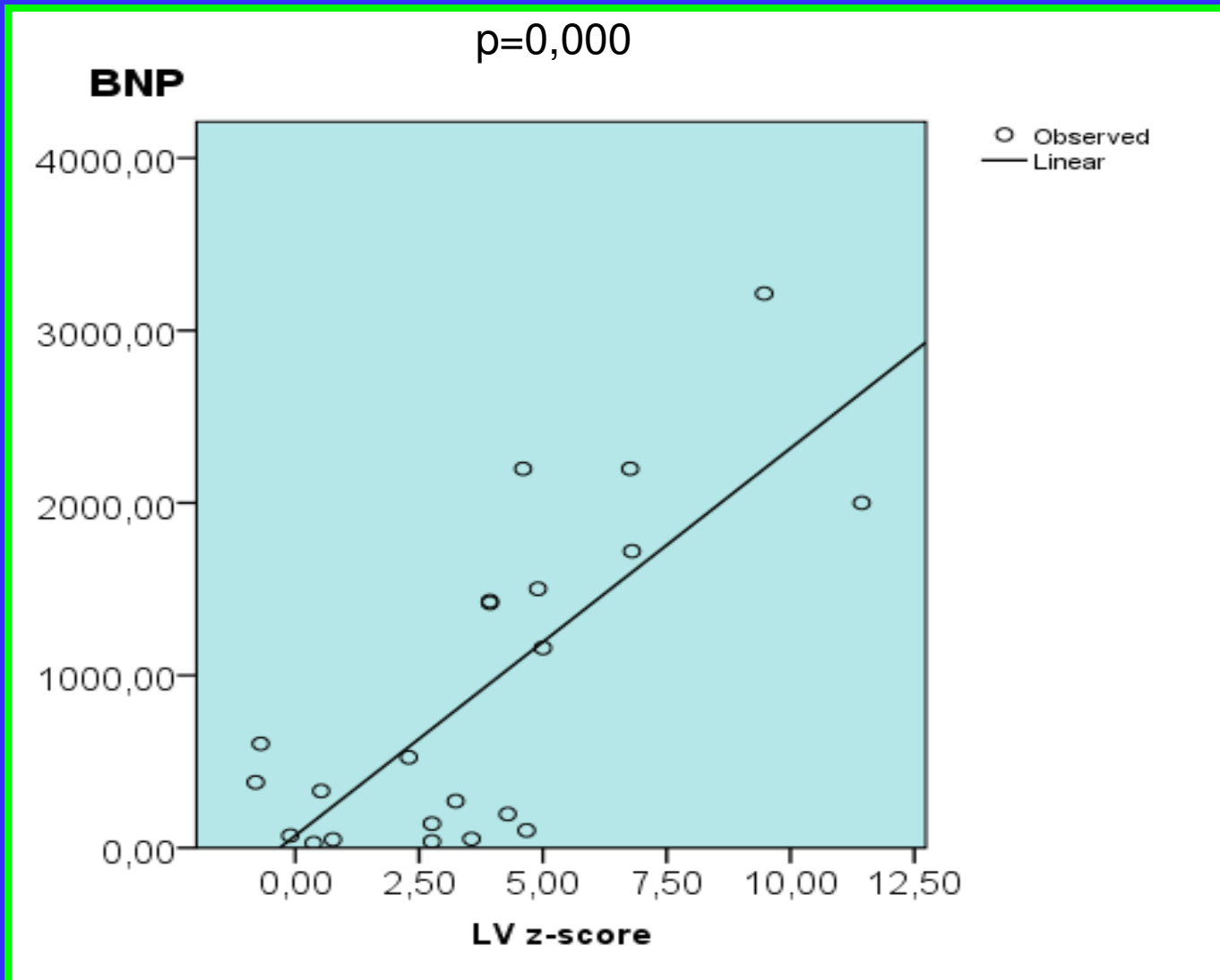
□ Pearson коефициент 0,962  
P=0.000



# Връзка с продължителност на ЕКК



# Връзка на BNP с LV z-score



# Изводи

- BNP при деца се използва за диагностика на СН и като предиктор на предоперативния статус/хирургичната намеса в контекста на “болестно-специфични” стойности
- Много полезен е за стратификация на риска и оптимизиране на терапията
- Недостатъчен е като самостоятелен маркер. Съпоставя се с клиничните и инструменталните данни.
- Понастоящем се работи за “**multi-biomarker strategy**” за откриване и лечение на СН

# Биомаркери

```
graph TD; A[Биомаркери] --> B[Нови биомаркери]; A --> C[Миоцитен стрес]; A --> D[Миокардна увреда];
```

## Нови биомаркери

- Хромогранин
- Галектин 3
- Остеопротегерин
- Адипонектин
- Growth differ. factor 15

## Миоцитен стрес:

- BNP
- N-terminal- pro BNP
- ST 2
- Среднорегионален фрагмент на проадреномедулин

## Миокардна увреда

- Кардиоспецифичен тропонин I и T
- Миозин киназа I-лековерижна
- Сърдечен тип белтък, свързва мастните к-ни (FABP)
- СК-MB mass

# BNP- терапевтично средство

- ❑ LCOS с лоша периферна перфузия и олигурия, при липса на отговор от рутинната инотропната поддръжка вкл. фосфодиестеразен инхибитор (милринон) и катехоламини
- ❑ Като бримков диуретик при незадоволителен отговор на рутинната диуретична терапия

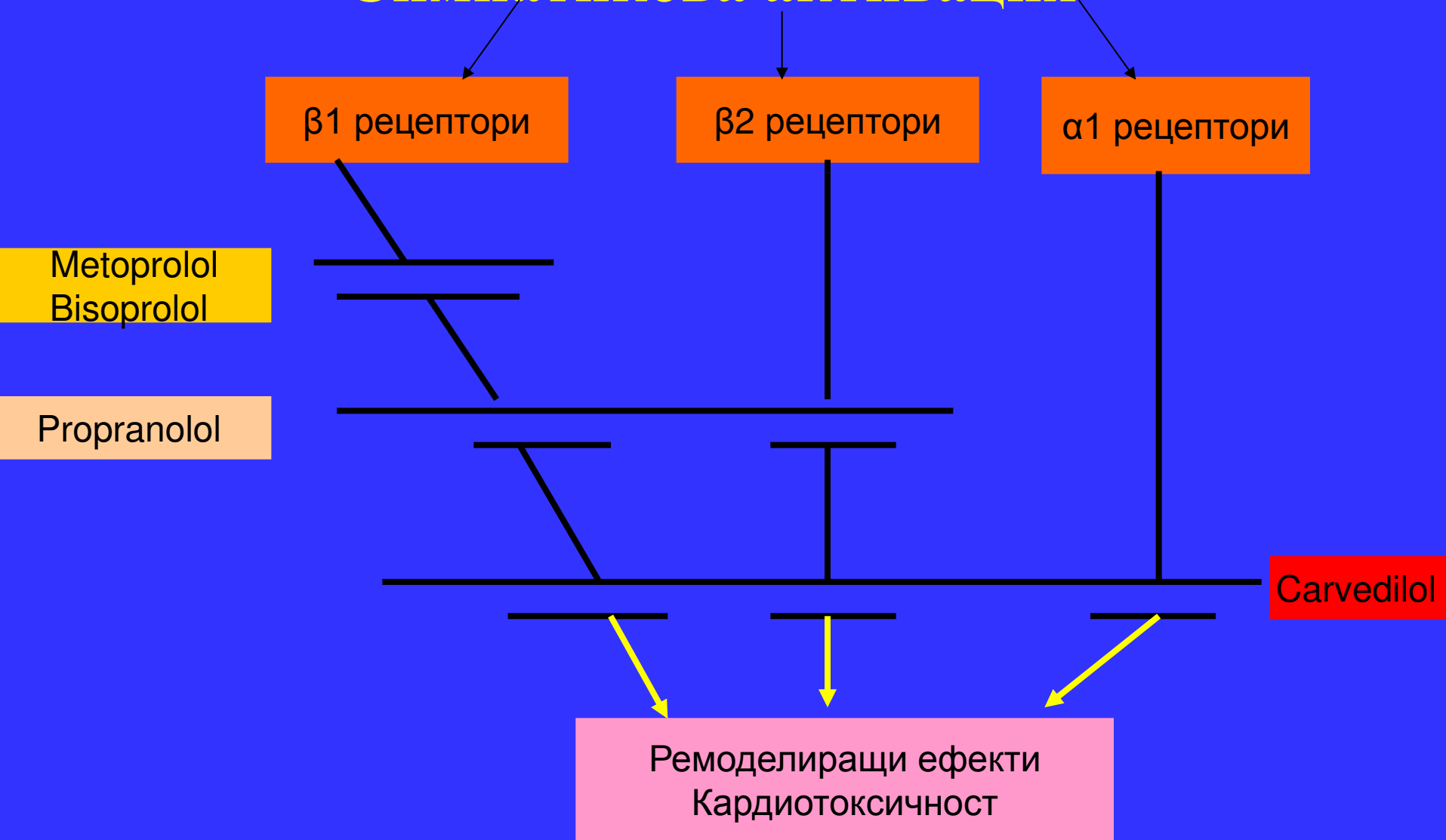
Приложение:  
и.в. болус  
от 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,  
след  
4 до 6 часа –  
инфузия  
с 0,005 до 0,01  
 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ .

# Невроендокринен дисбаланс при СН



# Антиадренергична терапия с $\beta$ блокери

## Симпатикова активация





# Кога да употребяваме Бета-блокери в ДВ ?

- ❑ Не е ли прекалено рано?
- ❑ Не е ли прекалено късно?

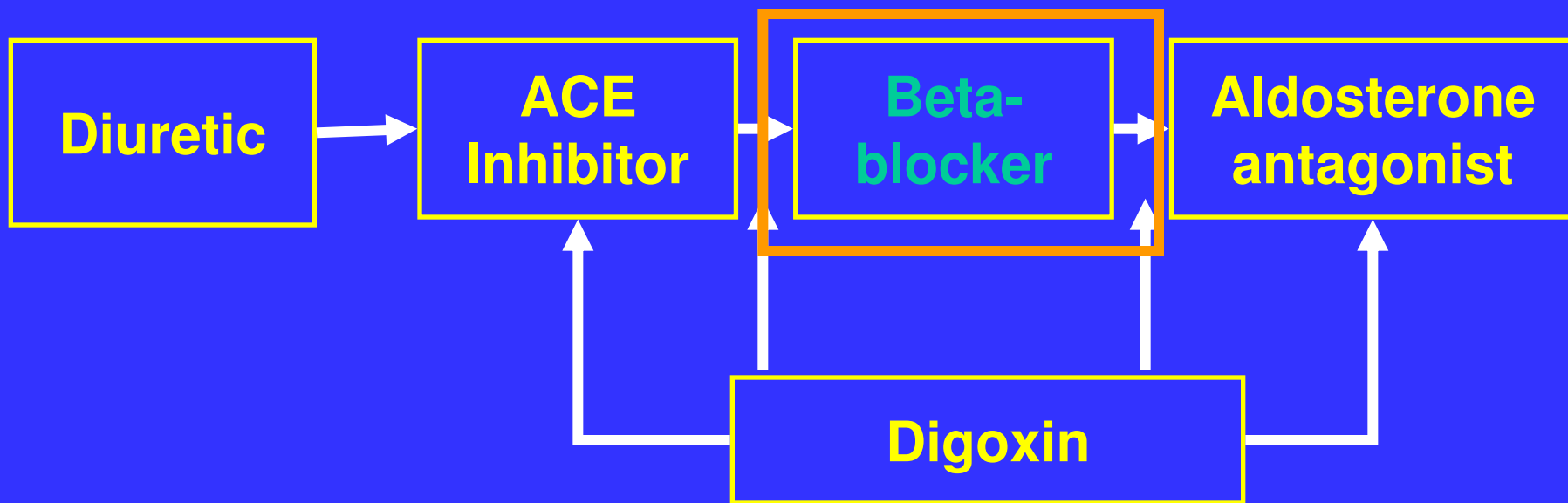
Canadian Journal of Cardiology 29 (2013) 1535–1552

## **Society Guidelines**

# **Presentation, Diagnosis, and Medical Management of Heart Failure in Children: Canadian Cardiovascular Society Guidelines**

Обемен контрол

Намаляване на смъртността

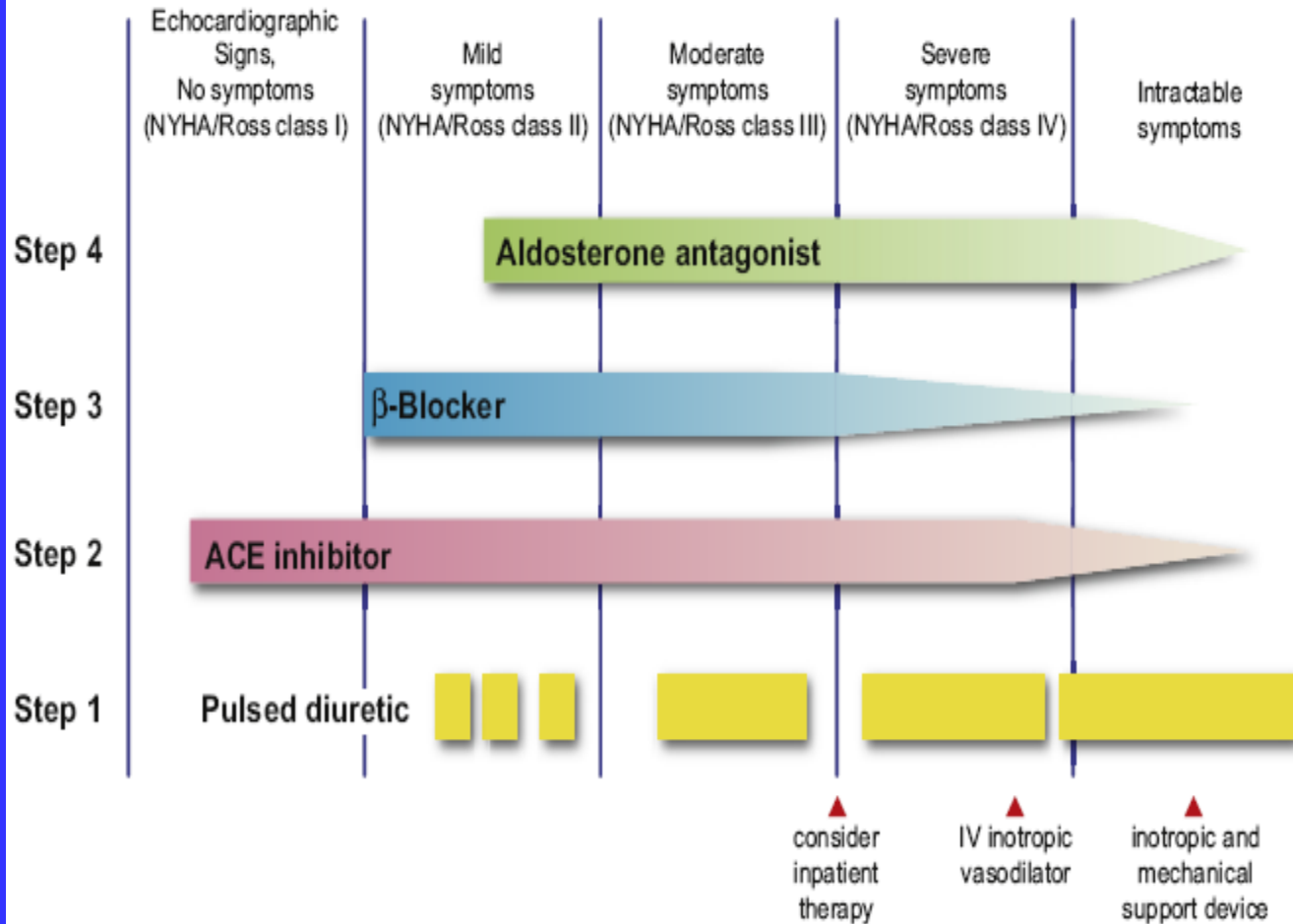


Лечение на придружаващите  
СИМПТОМИ

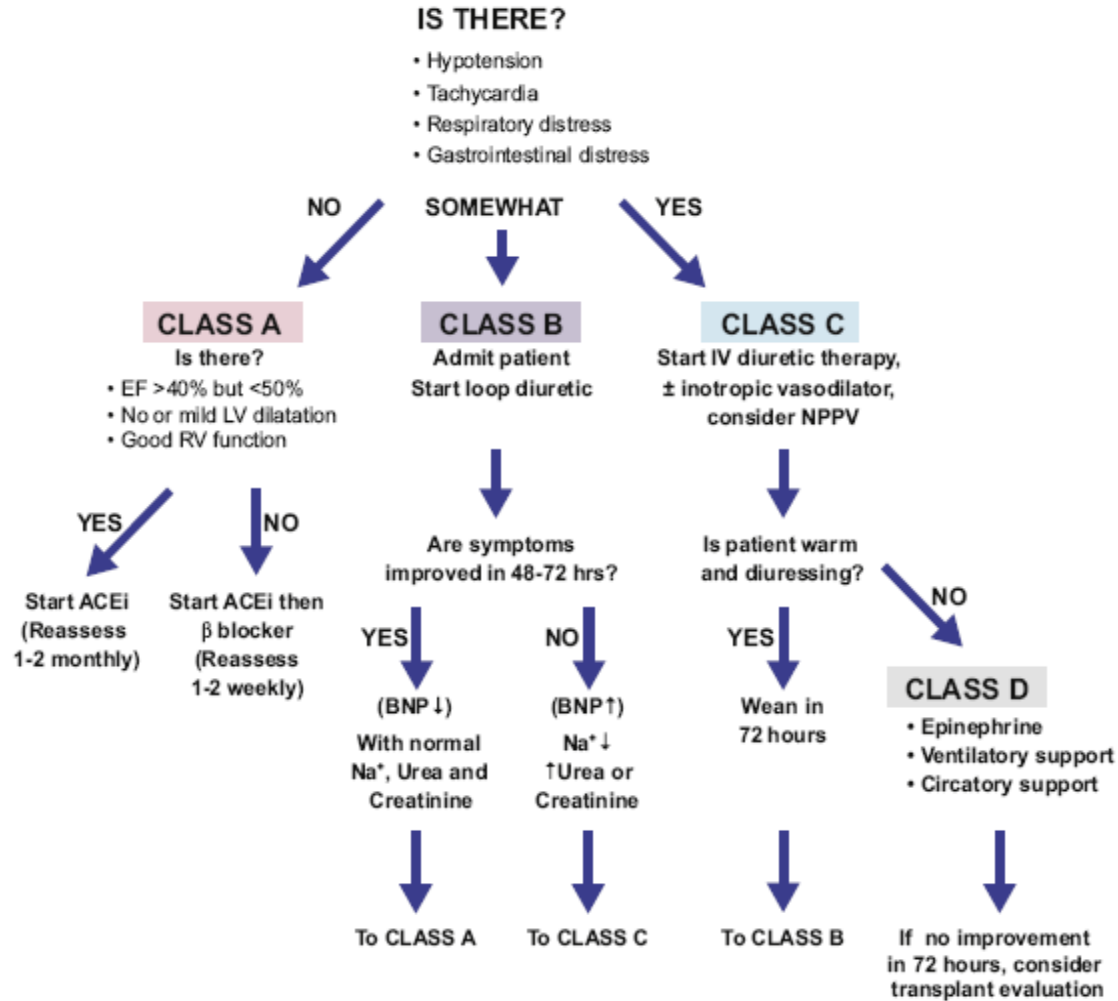
# Бета блокери - показания

- ❑ Предшествуващо диуретично лечение  $\geq 2$  седм.
- ❑ Симптомна СН (NYHA II-III)
- ❑ ACEi  $\geq 4$  седм.
- ❑ Дигиталис и /или вазодилататор – по преценка
- ❑ Възраст  $> 3$  мес.
- ❑ LVEF  $< 40\%$
- ❑ Carvidilol- от 0.01 до 0.1-0.8 mg/kg/d 2x/d
- ❑ Титриране на дозата на 14 дни-до оптималната поддържаща доза за 6 мес.

## Stepwise introduction of medical therapy in heart failure



## Simplified algorithm for heart failure management



# Бета блокери при СН

## Къде е границата?

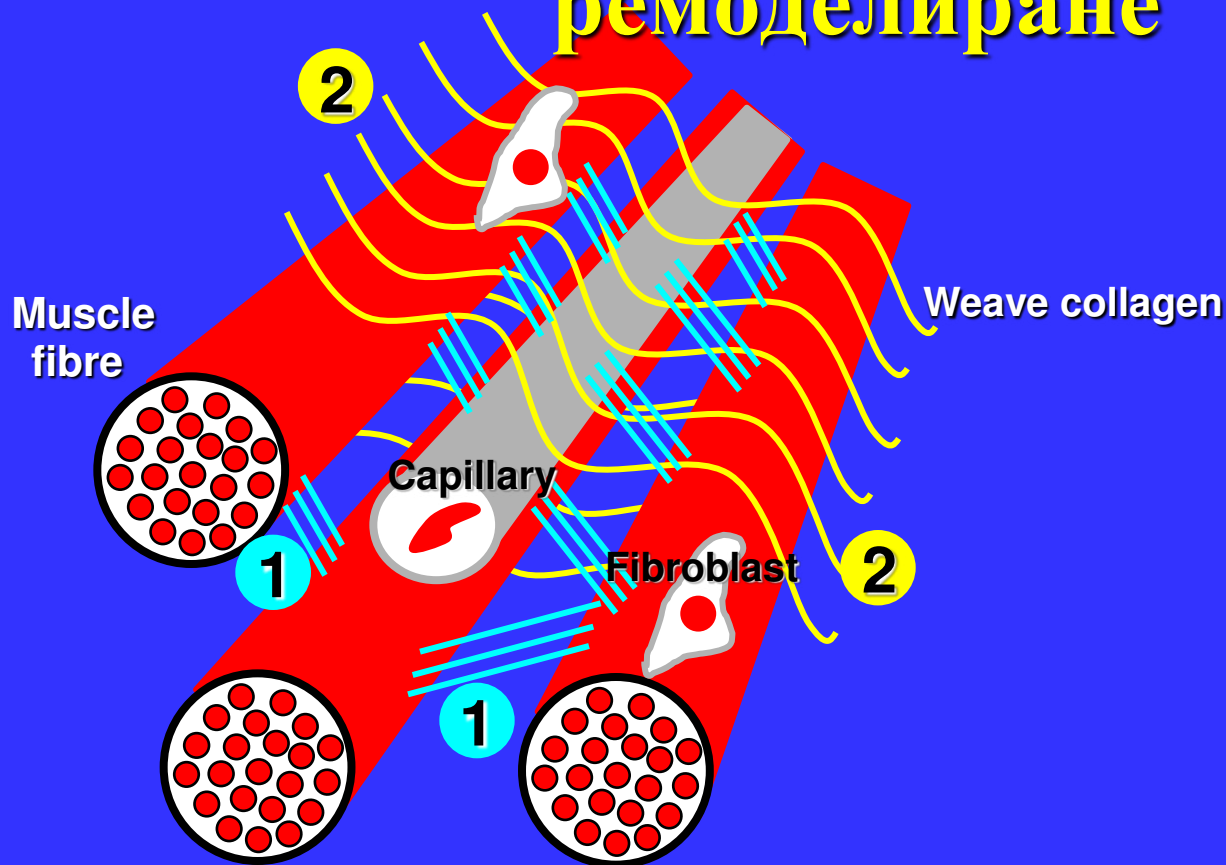


# Дефиниция на ремоделлирането

- Ремоделирането се дефинира като процес характеризиращ молекулярни, клетъчни и интерстициални промени резултиращи в големината, формата и функцията на сърцето в резултат на сърдечна увреда или пренатоварване.



# Екстрацелуларен матрикс при сърдечно ремоделиране



**1** Perpendicular attachment of collagen

**2** Tangential attachment of collagen

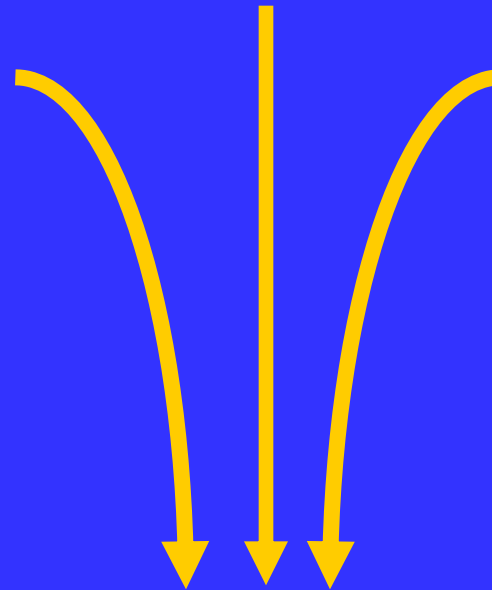
# Матриксни Металопротеинази (ММР) Активност при СН

- ❑ Дисбаланс между proteinase / antiproteinase
- ❑ Повишение на ММР
  - 9 и 2 при ДКМП
  - 9 при исхемичната кардиомиопатия
- ❑ Загуба на хомогенност на колагенната мрежа
- ❑ Апоптоза / myosin heavy chain dysfunction
- ❑ *In vitro* инхибиция от ACEi

**Endothelin**  
**Cytokines**  
**Aldosterone**

**Angiotensin II**

**Norepinephrine**



**Хипертрофия, апоптоза, исхемия ,  
аритмия, ремоделиране, фиброза**

# Терапия на СН- настояще и бъдеще

## Настояще

- Общоприет подход
- Диуретик
  - ACEi
  - Бета -блоккер
  - Спиринолактон
  - Дигиталис
  - Ресинхронизация

## Бъдеще

- Индивидуална терапия
  - VNP съобразена терапия
  - фармакотерапия
- Фармакологични интервенции
- Клетъчни технологии

# Нови стратегии в лечението на СН

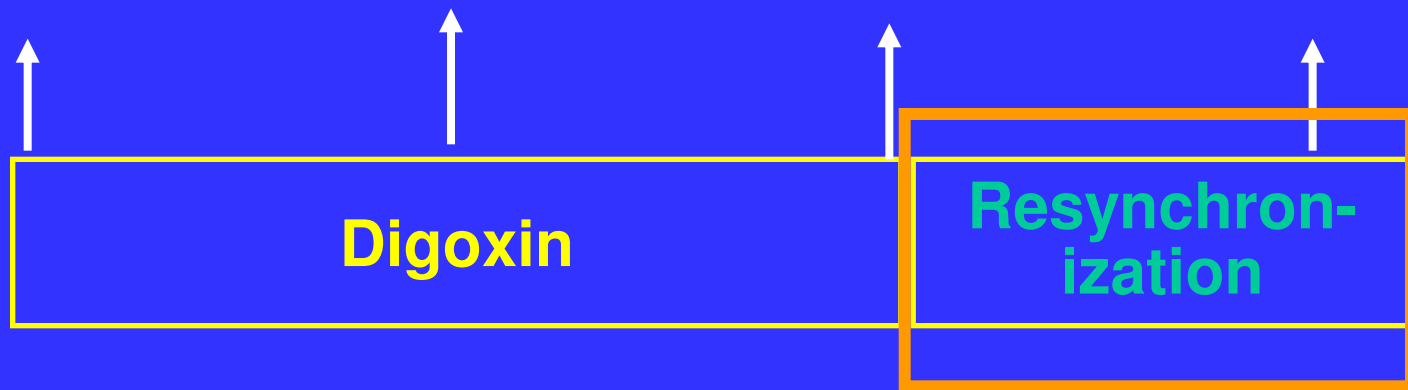
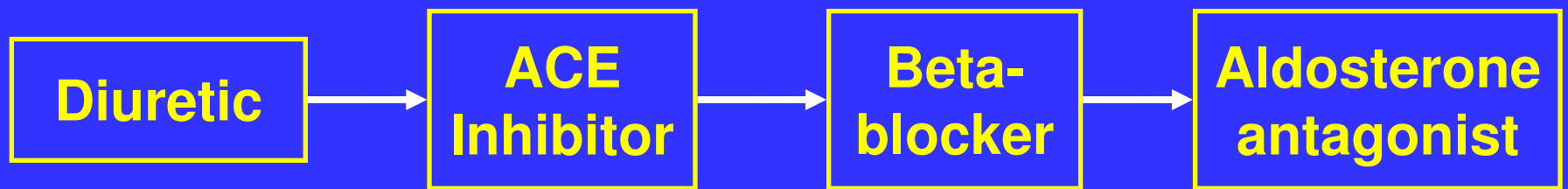
- ❑ BNP- Neseretid
- ❑ Ендопептидазни инхибитори-Candoxatril
- ❑ Антагонисти на Vasopresin- Tolvaptan
- ❑ Ca – сенсibiliзатори -Levosimendan, Pimobendan
- ❑ TNF антагонисти -Infliximab
- ❑ Ендотелинови антагонисти

**Обемен контрол**

---

**Намаляване на смъртността**

---



---

**Лечение на придружаващите симптоми**

# Бъдещи терапевтични стратегии

Сърдечна недостатъчност

