

Problem diagnostyczny — niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową

Diagnostic problem — heart failure with preserved ejection fraction

Natalia Kilian, Ryszard Wlazłowski

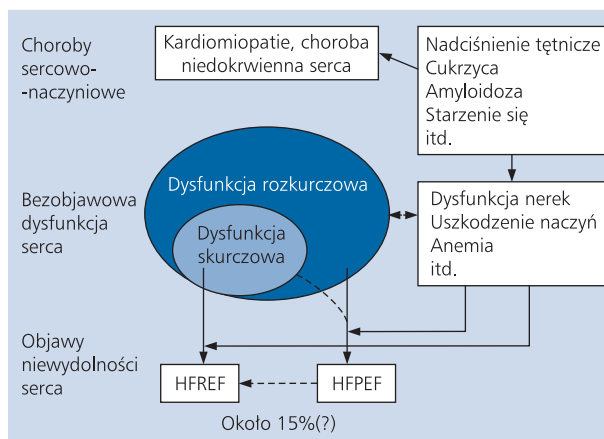
Oddział Kardiologii, Szpital Zakonu Bonifratrów, Łódź

WSTĘP

Poprawa diagnostyki przesiewowej i leczenia przyczyniły się do zmniejszenia umieralności z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego. Te optymistyczne statystyki nie dotyczą jednak chorych z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFPEF). Starzenie się populacji oraz zwiększająca się częstość występowania nadciśnienia tętniczego, cukrzycy i otyłości mogą w najbliższych latach spowodować duży wzrost liczby chorych z tą postacią niewydolności serca (HF).

OD DYSFUNKCJI ROZKURCZOWEJ DO HFPEF

Pierwsze obserwacje dotyczące funkcji rozkurczowej i jej wpływu na wydolność mięśnia sercowego poczyniono w latach 20. ubiegłego stulecia. Połączono wówczas podeszły wiek, zaburzenia relaksacji i nietolerancji wysiłku fizycznego, tworząc hipotezę, że rozkurcz jest równie ważny dla funkcjonowania serca jak skurcz [1]. Przez następne lata ocena wydolności mięśnia sercowego tradycyjnie skupiała się na funkcji skurczowej. Zaburzenia relaksacji kojarzono głównie z chorobą niedokrwienną serca, wiążąc je z niedotlenieniem. Dopiero w latach 90. ubiegłego stulecia zaproponowano termin „dysfunkcja rozkurczowa” jako stan charakteryzujący się wzrostem ciśnień napełniania mogących odpowiadać za wystąpienie duszności podczas wysiłku lub w spoczynku [1, 2]. Gdy zaburzeniom fazy rozkurczu towarzyszyły objawy HF (nietolerancja wysiłku fizycznego, duszność, zastój) oraz prawidłowa frakcja wyrzutowa (EF) rozpoznawano „rozkurczową niewydolność serca”. Określenie skurczowa i rozkurczowa niewydolność serca przez jakiś czas funkcjonowało w piśmiennictwie, stwarzając wrażenie, że są to dwa różne stany, które mogą występować niezależnie od siebie. Wydaje się jednak, że w przypadku istotnej dysfunkcji skurczowej praktycznie nie zdarza się, żeby funkcja rozkurczowa była prawidłowa



Rycina 1. Czynniki predisponujące i stadia rozwoju niewydolności serca; wg [3]

(ryc. 1) [3]. Należy zatem założyć, że dysfunkcja rozkurczowa nie jest specyficzna dla rozkurczowej niewydolności serca.

Poziom kontrowersji co do rozpoznania odzwierciedla zmiana nazewnictwa z „rozkurczowa niewydolność serca” na bardziej ogólne sformułowanie — niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową — *heart failure with preserved ejection fraction* (HFPEF) [4].

HFPEF vs HFREF

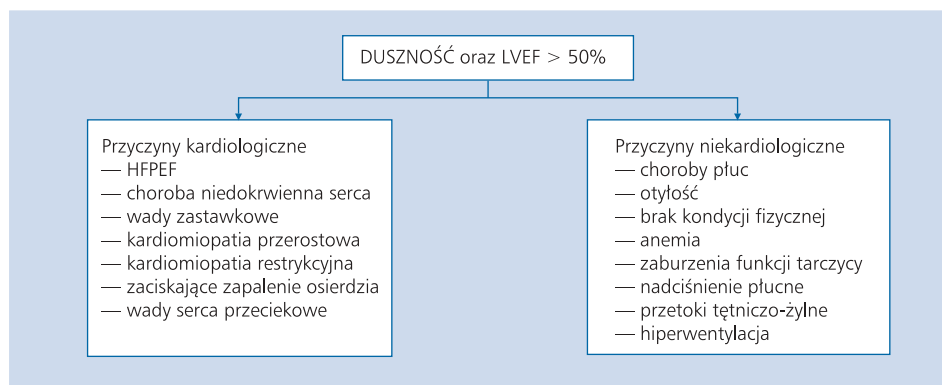
Rozwój metod oceny funkcji mięśnia sercowego doprowadził do konkluzji, że zaburzeniom rozkurczu zawsze towarzyszą zaburzenia skurczu niemożliwe do wykrycia standardowymi metodami oceny. Pomiar EF metodami powszechnie używanymi w praktyce klinicznej nie do końca odzwierciedla kurczliwość poszczególnych warstw mięśnia sercowego

Adres do korespondencji:

Natalia Kilian, Oddział Kardiologii, Szpital Zakonu Bonifratrów, ul. Kosynierów Gdyńskich 61, 93–357 Łódź, e-mail: natkil@wp.pl

Praca wpłynęła: 09.02.2011 r. Zaakceptowano do druku: 24.10.2011 r.

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne



Rycina 2. Heterogenne przyczyny duszności u pacjentów z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) > 50%; wg [4]

i złożoną kinetykę skurczu miokardium [5]. Dotychczas nie ma jednoznacznej opinii, czy HFPEF i niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFREF, *heart failure with reduced ejection fraction*) to odrębne jednostki chorobowe, czy też są kolejno występującymi po sobie fenotypami jednego zespołu [6]. Zwolennicy koncepcji odrębności tych postaci HF podkreślają brak powiększenia jamy lewej komory i koncentryczny typ przerostu mięśnia sercowego w HFPEF [7].

Kompensacyjny przerost mięśnia lewej komory może być odpowiedzią na wzrost napięcia ścian spowodowany wzrostem obciążenia następczego, np. w przebiegu źle kontrolowanego nadciśnienia tętniczego. Brak rozstrzeni lewej komory, charakterystyczny dla HFPEF, nie może być interpretowany jako „brak złej prognozy” rozwoju HF. W HFREF rozstrzeń lewej komory rozwija się jako mechanizm adaptacyjny w celu utrzymania prawidłowego rzutu serca na drodze wykorzystania mechanizmu Franka-Starlinga i raczej nie jest pierwotnym powodem progresji HFREF [3]. Niewydolność serca z obniżoną EF cechują zarówno zaburzenia aktywnej relaksacji, jak i podatności biernej lewej komory [8].

Zarówno HFREF, jak i HFPEF rozwijają się przy obecności takich samych czynników ryzyka (wiek, otyłość) i w przebiegu takich samych chorób sercowo-naczyniowych. Wykazano częstsze występowanie u chorych z HFPEF nadciśnienia tętniczego, otyłości, zaburzenia funkcji nerek, niedokrwistości i migotania przedsionków. Większość chorych z tą postacią HF stanowią kobiety. Występowanie cukrzycy i choroby niedokrwiennej serca określa się jako podobne w HFPEF i HFREF [4, 9]. Najważniejsze konsekwencje HFPEF wiążą się z podwyższeniem ciśnienia napelniania komory, doprowadzając w skrajnych przypadkach (nagły wzrost ciśnienia tętniczego, szybkie migotanie przedsionków) do obrzęku płuc [10].

Statystyki donoszą, że wśród pacjentów z klinicznym rozpoznaniem zastoinowej HF w populacji *Framingham Heart Study* 51% miało prawidłową EF ($\geq 50\%$) [2]. Roczną śmiertelność w HFPEF szacuje się na 5–8% w porównaniu z 10–15% w HFREF [6]. Powyższe liczby uzmysławiają, jak istot-

ny problem stanowi ta jednostka chorobowa, zwłaszcza że na podstawie objawów klinicznych nie jest możliwe odróżnienie HFPEF od HFREF. W obu przypadkach może dochodzić np. do zastoiny w krążeniu płucnym, co powoduje duszność wysiłkową i inne objawy (ryc. 2).

Podejrzanie HFPEF nasuwa objawy kliniczne niewydolności serca oraz:

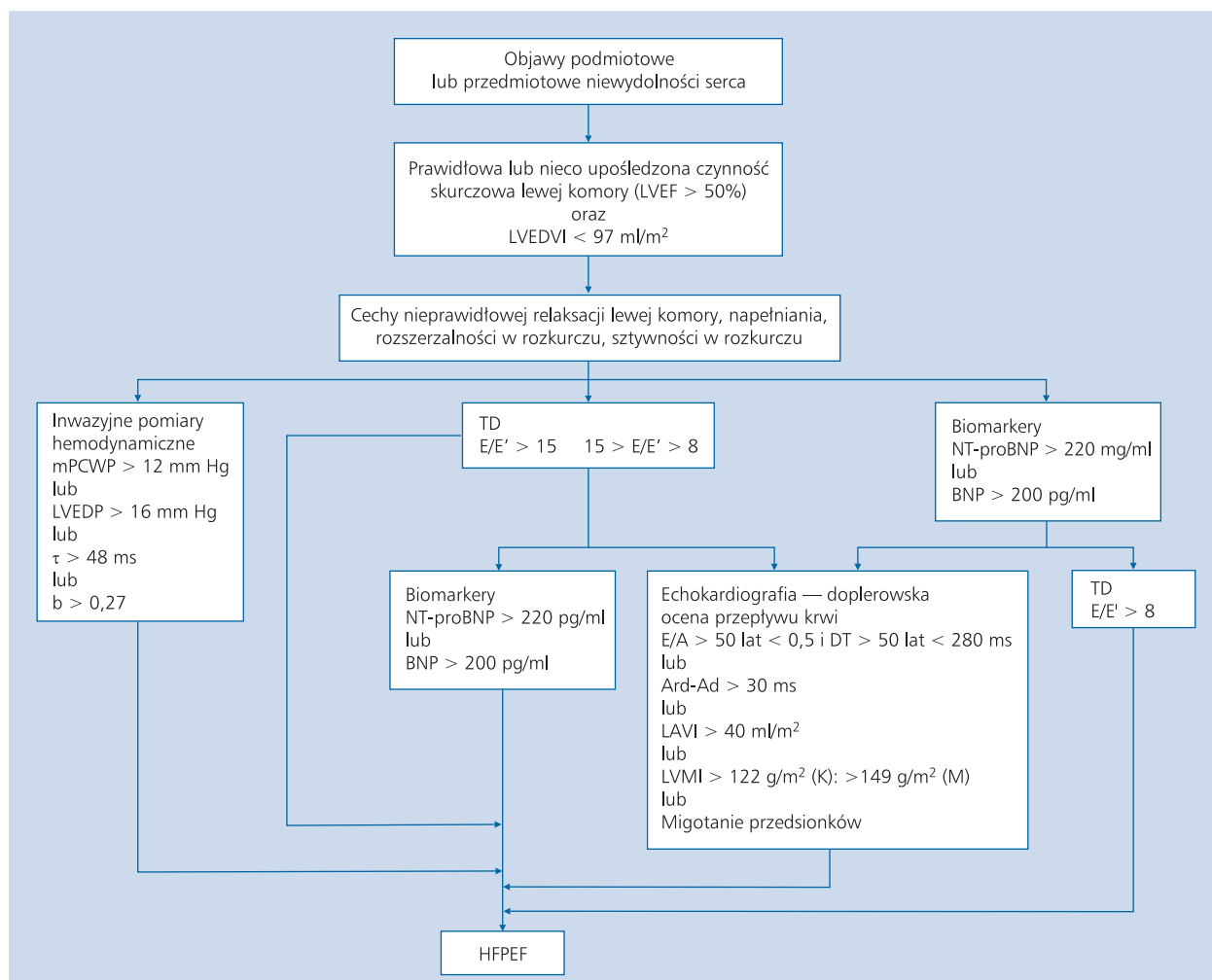
- choroby towarzyszące: nadciśnienie tętnicze, otyłość, cukrzyca, zwłaszcza u kobiet w starszym wieku;
- brak powiększenia lewej komory w badaniach RTG i ECHO serca;
- cechy koncentrycznego przerostu lewej komory w ECHO serca;
- obecność IV tonu serca;
- nieobecność cech hipoperfuzji obwodowej (w związku z prawidłową pojemnością minutową) (zmodyfikowano wg [6]).

Napelnianie komory odbywa się w fazie rozkurczu, dlatego chorzy z HFPEF wykazują zwiększoną wrażliwość na skrócenie czasu rozkurczu, które ma miejsce w trakcie tachykardii podczas wysiłku.

ALGORYTM ROZPOZNAWANIA HFPEF

W 2007 r. Paulus i wsp. [11], opracowując stanowisko ESC (ryc. 3) w kwestii rozpoznania HFPEF, zaproponowali algorytm bazujący na objawach HF, pomiarach inwazyjnych i echokardiograficznych, a także na oznaczaniu peptydów natriuretycznych.

W praktyce klinicznej istotne jest wczesne postawienie diagnozy. Czy ten algorytm ułatwia rozpoznanie HFPEF w początkowych stadiach rozwoju choroby? U osób z chorobami predysponującymi do HFPEF (np. nadciśnienie tętnicze) często mamy do czynienia z dusznością powysiłkową i spadkiem wydolności fizycznej, a w badaniu echokardiograficznym nie widać pewnych cech mogących być podłożem tych objawów (np. prawidłowa EF i wielkość jam serca, brak istotnej wady zastawkowej i cechy dysfunkcji rozkurczowej z E/E' 8–15). Chcąc zastosować ten algorytm, trzeba zdawać sobie sprawę



Rycina 3. Algorytm bazujący na objawach niewydolności serca, pomiarach inwazyjnych i echokardiograficznych, a także na oznaczeniu peptydów natriuretycznych; wg [11]; LVEDVI — wskaźnik objętości końcoworozkurczowej lewej komory; LVEF — frakcja wyrzutowa lewej komory; mPCWP — średnie ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych; τ (tau) — stała czasowa spadku ciśnienia w lewej komorze podczas rozkurczu izowolumetrycznego; Ad — czas trwania fali A napływu mitralnego zależnej od skurczu przedsionka; Ard — czas trwania wstecznego (odprzedsionkowego) przepływu krwi do żyły płucnej podczas skurczu przedsionka; b — stała sztywności lewej komory; DT — czas deceleracji fali E wczesnego napływu mitralnego; E — prędkość maksymalna fali E wczesnego napływu mitralnego; E' — wczesnorozkurczowa prędkość maksymalna ruchu pierścienia zastawki mitralnej; E/A — stosunek amplitud fal A i E napływu mitralnego; BNP/NT-proBNP — peptydy natriuretyczne; LAVI — wskaźnik objętości lewego przedsionka; LVMI — wskaźnik masy lewej komory u kobiet (K) i mężczyzn (M)

z pewnych ograniczeń. Często zgłaszany objaw, taki jak duszność, może występować w różnych stanach chorobowych (ryc. 2), jak również wyłącznie w otyłości i braku kondycji fizycznej.

Rozkurcz jest procesem aktywnym, wymagającym energii, znacznie bardziej wrażliwym na niedobór energii niż skurcz. Tłumaczy to pojawienie się zaburzeń czynności rozkurczowej w chorobie niedokrwiennej serca, zanim wystąpi upośledzenie kurczliwości mięśnia. Najwcześniejszym objawem niedokrwienia mięśnia sercowego jest zwolnienie aktywnej relaksacji ze wzrostem ciśnienia końcoworozkurczowego lewej komory (LVEDP). Po skutecznej rewaskularyzacji

chirurgicznej zaburzenia relaksacji mogą ustąpić [12]. U części pacjentów z atypowymi objawami klinicznymi dławicy piersiowej (nieme niedokrwienie, duszność) można rozpoznać HFPEF. U ok. 15% osób w badanej populacji z uprzednio rozpoznaną tą postacią HF zdiagnozowano niestabilną chorobę wieńcową w trakcie 38-miesięcznej obserwacji [13].

ROLA TKANKOWEJ ECHOKARDIOGRAFII W ROZPOZNAWANIU HFPEF

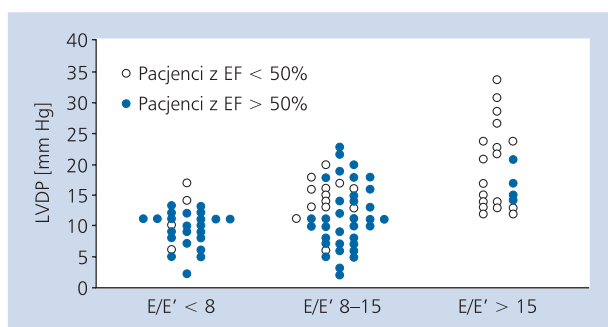
Badanie echokardiograficzne z użyciem doplera tkankowego (TDI) zajmuje centralną pozycję w algorytmie rozpoznawania HFPEF. Jest ono powszechnie uznanym sposobem dia-

gnostyki zaburzeń rozkurczu lewej komory. Istnieją jednak pewne ograniczenia stosowania tej metody wynikające z zależności wyniku pomiaru od kąta padania wiązki doplera pulsacyjnego oraz oceny rozkurczu w całości bez różnicowania ruchu biernego i czynnego.

Przydatność TDI i wskaźnika E/E' (stosunek prędkości maksymalnej fali E wczesnego napływu mitralnego do wczesnorozkurczowej prędkości maksymalnej ruchu pierścienia zastawki mitralnej E') została potwierdzona w badaniach inwazyjnych oceniających korelację E/E' i LVEDP. Wartość wskaźnika E/E' < 8 oraz > 15 wg algorytmu różnicuje stan prawidłowy i dysfunkcję rozkurczową. Wartości 8–15, które często spotyka się u osób z czynnikami ryzyka HFPEF, wiążą się z „szerokim wachlarzem” wartości LVEDP oraz wymagają dalszych pomiarów echokardiograficznych bądź oznaczenia stężenia peptydów natriuretycznych (ryc. 3).

W badaniu inwazyjnym (ryc. 4) przeprowadzonym przez Ommena i wsp. [14] w grupie chorych z HF, pacjenci z EF > 50% i E/E' 8–15 charakteryzowali się różnorodnymi wartościami LVEDP — w tym część świadczyła o podwyższonym ciśnieniu napętniania.

Mimo zgody co do wartości diagnostycznej tego wskaźnika nadal istnieją kontrowersje dotyczące miejsca pomiaru E'. Po przeprowadzeniu badań inwazyjnych z pomiarem LVEDP wg Ommena i wsp. [14] powinna to być przegrodowa część pierścienia mitralnego, wg Kasnera i wsp. [15] dobra korelacja występuje przy pomiarach ruchu bocznej części pierścienia mitralnego. W rekomendacjach na temat oceny funkcji rozkurczowej Nagueh i wsp. [16] zalecają średnią sumy pomiarów w części bocznej i przegrodowej. Metoda oceny E' wciąż czeka na standaryzację. Należy zaznaczyć, że pomiar E/E' w spoczynku i stopień korelacji z LVEDP może mieć ograniczoną wartość, ponieważ u chorych z HFPEF mogą nie występować objawy kliniczne oraz podwyższone wartości LVEDP i średniego ciśnienia zaklinowania w kapilarach płucnych (mPCWP) w spoczynku [10].



Rycina 4. Pomiary inwazyjne ciśnienia rozkurczowego lewej komory (LVEDP) w grupie chorych z frakcją wyrzutową (EF) > 50% i E/E' 8–15; wg [14]

PEPTYDY NATRIURETYCZNE W DIAGNOSTYCE HFPEF

Rola peptydów natriuretycznych w diagnostyce i monitorowaniu skuteczności leczenia jest obecnie trudna do przeceńnienia. Twierdzenie to dotyczy zarówno niewydolności serca z obniżoną, jak i z zachowaną frakcją wyrzutową. Stężenia BNP/NT-proBNP poniżej wartości odcięcia wykluczają HF z prawdopodobieństwem wynoszącym 90–100%. Zwiększenie stężenia peptydów natriuretycznych jest sygnałem niewyrównania HF. Monitorowanie stężenia BNP/NT-proBNP i określenie docelowych wartości w leczeniu HF jest jednak trudne ze względu na ich dużą międzypersonalną zmienność [6]. Należy zaznaczyć, że większość badań dotyczących roli peptydów natriuretycznych w HF dotyczy chorych z obniżoną EF. Wśród pacjentów z zachowaną EF (ale niekoniecznie z HFPEF) stężenie peptydów natriuretycznych koreluje ze stopniem zaawansowania dysfunkcji rozkurczowej [17–19]. Ich stężenie wzrasta z wiekiem, jest wyższe u kobiet (wpływ estrogenów) [20] oraz u chorych z niewydolnością nerek [21] i migotaniem przedsionków [22]. Stężenie peptydów natriuretycznych jest niższe u osób otyłych niż u osób z prawidłową masą ciała [23], czego przyczyną jest istotna dysfunkcja tkanki tłuszczowej w usuwaniu peptydów natriuretycznych z krążenia, ponieważ adipocyty zawierają duże ilości receptorów klirensowych [24]. Stwierdzono, że wyższym stężeniem hormonów tarczycy towarzyszą wyższe wartości NT-proBNP [25, 26]. Podkreśla się, że peptydy natriuretyczne mają przede wszystkim bardzo dobrą negatywną wartość predykcyjną. Jednak w zaleceniach Paulusa i wsp. [11] z 2007 r. zaproponowano wartości odcięcia w celu potwierdzenia rozpoznania: dla NT-proBNP > 220 pg/ml do potwierdzenia diagnozy HFPEF u pacjentów z objawami niewydolności serca, LVEF > 50% i w przypadku E/E' 8–15 [11].

Należy zaznaczyć, że obecnie nie ma badań oceniających wartość predykcyjną BNP w porównaniu z inwazyjnie mierzonymi parametrami napętniania lewej komory u pacjentów z podejrzeniem HFPEF [10]. Poziom odcięcia dla NT-proBNP w algorytmie pochodzi z badania przeprowadzonego przez Tschope i wsp. [18], oceniającego parametry echokardiograficzne i inwazyjnie pacjentów z HFPEF oraz grupy kontrolnej bez dysfunkcji rozkurczowej i objawów HF. Pole pod krzywą ROC dla NT-proBNP w predykcji HFPEF wyniosło 0,83. Należy jednak zauważyć, że grupa badana była istotnie młodsza oraz udział kobiet był mniejszy niż w typowej populacji HFPEF [4].

PODSUMOWANIE

Wczesne wykrywanie czynników ryzyka i proste narzędzia diagnostyczne mogą być pomocne w identyfikacji osób, u których z dużym prawdopodobieństwem rozwinię się po latach HFPEF. Korzystając z aktualnego algorytmu diagnostycznego w warunkach ambulatoryjnych, w przypadku pacjentów

z czynnikami ryzyka rozwoju HFPEF należy pamiętać o wspomnianych powyżej ograniczeniach.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

- Roscani MG, Matsubara LS, Matsubara BB. Heart failure with normal ejection fraction. *Arq Bras Cardiol*, 2008; 94: 652–660.
- Braunwald E. *Choroby serca*. Tom 1. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2007.
- Yamamoto K, Sakata Y, Ohtani T. Heart failure with preserved ejection fraction. *Circ J*, 2009; 73: 404–410.
- Maeder MT, Kaye DM. Heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: 905–918.
- Klisiewicz A. Holistyczne spojrzenie na helikalną budowę mięśnia sercowego — nowe echokardiograficzne metody oceny jego mechaniki. *Kardiologia Pol*, 2008; 66: 388–393.
- Szczeklik A, Tendera M. *Kardiologia. Podręcznik oparty na zasadach IBM*. Tom II. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010.
- Aurigemma GP, Zile MR, Gaasch WH. Contractile behavior of the left ventricle in diastolic heart failure: with emphasis on regional systolic function. *Circulation*, 2006; 113: 296–304.
- Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure—abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med*, 2004; 350: 1953–1959.
- Świątecka G, Kornacewicz-Jach Z eds. *Choroby serca u kobiet*. Wyd. II. Via Medica 2008.
- Maeder MT, Ammann P, Rickli H. The diagnosis of heart failure with normal ejection fraction: a demanding task! *Swiss Med Wkly*, 2010; 140 (21–22): 323–324.
- Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2007; 28: 2539–2550.
- Carroll JD, Hess OM, Hirzel HO, Turina M, Krayenbuehl HP. Left ventricular systolic and diastolic function in coronary artery disease: effects of revascularization on exercise-induced ischemia. *Circulation*, 1985; 72: 119–129.
- Ahmed A, Zile MR, Rich MW et al. Hospitalizations due to unstable angina pectoris in diastolic and systolic heart failure. *Am J Cardiol* 2007; 99: 460–464.
- Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation*, 2000; 102: 1788–1794.
- Kasner M, Westermann D, Steendijk P et al. Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction: a comparative Doppler-conductance catheterization study. *Circulation*, 2007; 116: 637–647.
- Nagueh SF, Appleton PC, Gillebert TC et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 2009; 22: 107–133.
- Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation*, 2002; 105: 595–601.
- Tschope C, Kasner M, Westermann D, Gaub R, Poller WC, Schultheiss HP. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J*, 2005; 26: 2277–2284.
- Grewal J, McKelvie R, Lonn E et al. BNP and NT-proBNP predict echocardiographic severity of diastolic dysfunction. *Eur J Heart Fail*, 2008; 10: 252–259.
- Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ et al. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 40: 976–982.
- Tsutamoto T, Wada A, Sakai H et al. Relationship between renal function and plasma brain natriuretic peptide in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47: 582–586.
- Knudsen CW, Omland T, Clopton P et al. Impact of atrial fibrillation on the diagnostic performance of B-type natriuretic peptide concentration in dyspneic patients: An analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 46: 838–884.
- Wang TJ, Larson MG, Levy D et al. Impact of obesity on plasma peptide levels. *Circulation*, 2004; 109: 594–600.
- Sarzani R, Dessi-Fulgheri P, Paci VM et al. Expression of natriuretic peptide receptors in human adipose and other tissues. *J Endocrinol Invest*, 1996; 19: 581–585.
- Schiltz M, Faber J, Kistorp C et al. N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide in different thyroid function states. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2004; 60: 54–59.
- Crist-Crain NG, Morgenthaler C, Meier C et al. Pro-A-type and N-terminal pro B-type natriuretic peptides in different thyroid states. *Swiss Med Wkly*, 2005; 135: 549–554.