

doi: 10.3897/bgcardio.27.e69610

„СИВАТА“ ЗОНА В ЛЕЧЕНИЕТО НА СЪРДЕЧНАТА НЕДОСТАТЪЧНОСТ – КОГАТО ПАЦИЕНТЪТ ПИТА, А ПРЕПОРЪКИТЕ МЪЛЧАТ

И. Байрактарова, Цв. Кътова

Национална кардиологична болница – София

THE UNCHARTED MIDDLE GROUND – WHEN THE PATIENT ASKS, BUT THE GUIDELINES DON'T ANSWER

I. Bayraktarova, Tz. Katova

National Heart Hospital – Sofia

- Резюме:** Сърдечната недостатъчност (СН) се превръща във все по-голяма част от ежедневната кардиологична практика. Натрупването на разнопосочни знания за фенотипното разнообразие, както и за терапевтичното повлияване на различните варианти на СН води до динамично преосмисляне както на използваните класификации, така и на доказаните и официално препоръчвани терапевтични схеми. Понастоящем липсата на ясни препоръки за оптимална медикаментозна терапия при пациентите със сърдечна недостатъчност с междинна фракция на изтласкване (СНмФИ), както и обичайно сложната им съпътстваща патология поставят много въпроси пред клинициста. Разрешаването им и постигането на клинична стабилизация на пациента често са въпрос на добро познаване на съвременните научни постижения в областта, на творчески подход в диагностиката и терапията и на интердисциплинарна грижа и проследяване. Представяме случай на пациентка със СНмФИ с често срещан клиничен облик и предлагаме вариант на медикаментозна стратегия.
- Ключови думи:** сърдечна недостатъчност с междинна фракция на изтласкване, оптимална медикаментозна терапия, сакубитрил/валсартан, SGLT2 инхибитор
- Адрес за кореспонденция:** д-р Искра Байрактарова, Отделение по неинвазивна диагностика, Национална кардиологична болница, ул. Коньовица № 65, 1309 София, e-mail: i.bayraktarova@yahoo.com

- Abstract:** Heart failure takes up an increasing portion of everyday cardiology practice. The accumulation of knowledge about the range of phenotypes and the therapeutic responses across the spectrum of heart failure leads to dynamic reconsideration of the best classification schemes and also of the officially recommended therapeutic guidelines. At the moment the lack of clearly structured therapy recommendations for patients with heart failure with mid-range ejection fraction (HFmrEF) poses a lot of questions before the clinician. Their answers, as well as the patient's clinical stabilization, require a high level of fluency in latest clinical practices, creative usage of diagnostics and available therapeutics, and competent interdisciplinary long-term follow up. We present a case report of a patient with a relatively typical clinical profile and suggest a possible therapeutic strategy.
- Key words:** heart-failure with mid-range ejection fraction, optical medical treatment, sacubitril/valsartan, SGLT2 inhibitors
- Address for correspondence:** Dr. Iskra Bayraktarova, Department of Non-Invasive Diagnostics, National Cardiology Hospital, 65 Konyovitsa Str., BG – 1309 Sofia, e-mail: i.bayraktarova@yahoo.com

ВЪВЕДЕНИЕ

Наличието на обширни данни от клинични проучвания при пациенти със сърдечна недостатъчност (СН) и фракция на изтласкване на лявата камера (ФИЛК) под 40%, от една страна, и при пациенти с със СН и ФИЛК над 50%, от друга, води до раз-

познаване на една относително малко проучена и терапевтично неясна „средна“ популация пациенти с прояви на СН и ФИЛК между 40 и 50%. През 2014 г. тази популация за първи път получава името сърдечна недостатъчност с междинна фракция на изтласкване (СНмФИ) [1], терминология, която заляга и в актуалните препоръки за лечение на СН

на Европейското дружество по кардиология [2]. Номенклатурната промяна води до появата на огромно количество публикации, които прецизират, че в тази група попадат почти 1/5 от всички пациенти със СН, имат демографски показатели по средата между групите с понижена и запазена ФИЛК, имат относително висока честота на коморбидитети и особено на исхемична болест (ИБС), но по-добра отдалечена прогноза от пациентите с намалена ФИЛК [3]. Освен статистическата гледна точка обаче обособяването като отделна болестна единица на СНМФИ води до преразглеждане на предшестващо проведени клинични проучвания при пациенти от спектъра на СН и до изказване на хипотези, че тези пациенти биха имали полза от „класически“ терапии за СН (минерал-рецепторни антагонисти, АСЕ инхибитори, бета-блокери и дигоксин [4-7]), сходно с пациентите с намалена ФИ. Въпреки това, в актуалните препоръки за лечение на СН конкретните препоръчани подходи при тези пациенти са твърде оскъдни [2].

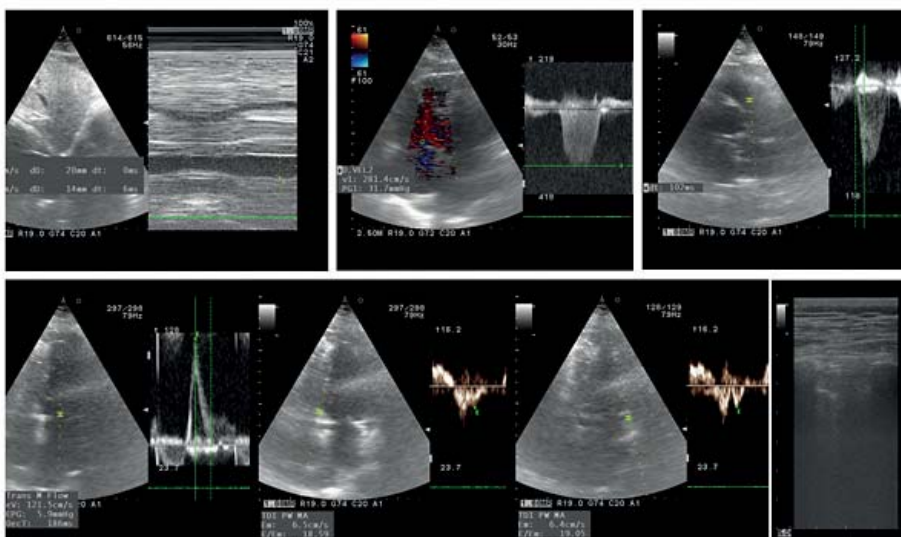
Клиничен случай

Представяме случай на пациентка на 60 години, с прояви на СН от около 3 години – лесна умора и задух при обичайни физически усилия, намален функционален капацитет, периферни отоци и нощен задух. Пациентката има редица придружаващи заболявания – давностна, добре контролирана артериална хипертония, перманентно предсърдно мъждене от над 5 години, обезитет с индекс на телесната маса от 33 kg/m², нарушен въглехидратен толеранс, дислипидемия (ДЛП), тиреоидит на Хашимото, понастоящем компенсирани на фона на хормон-заместителна терапия, хиперурикемия на терапия, хронична обструктивна белодробна болест с алергична компонента – на инхалаторна

терапия. Повод за поредна кардиологична консултация е влошаване на оплакванията от задух и умора, като пациентката не е в състояние да изпълнява служебните си задължения, има отоци около глезените и упорита нощна кашлица, която я принуждава да спи на две по-високи възглавници. Настоящата терапия е стабилна в последната година (табл. 1).

Бизопролол	10 mg
Кандесартан	32 mg
Хидрохлортиазид	6,25 mg
Ланитоп	1 tabl.
Аценокумарол	21 mg/седмично
Аторвастатин	20 mg
Метформин	1500 mg
Л-тироксин	50/75 mcg
Фебуксостат	80 mg

Проведена е ехокардиография с данни за дилатирано ляво предсърдие с индексирани обем от 38 ml/m², симетрична левокамерна хипертрофия, леко дилатирани телесистолни обеми и ФИЛК 43%. Глобалният пиков надлъжен систолен стрейн е -12%, като няма оформена „зона“. Профилът на входящия митрален кръвоток съответства на диастолна дисфункция с повишено налягане на пълнене, със средна стойност на съотношението E/e1 от септалната и латералната зона на митралния пръстен – 18,8. Установява се до умерена митрална инсуфициенция, умерена трикуспидална инсуфициенция, с изчислено систолно налягане в белодробната артерия около 45 mm Hg. Пациентката е с плеторична долна празна вена с редуциран колапс и белези на белодробен застои от пулмоналния ултразвук (фиг. 1).



Фиг. 1. Горне – Оценка на наляганята в белодробната артерия: долна празна вена, колапс при вдишване под 50% – оценено налягане в дясно предсърдие 10-15 mm Hg. Скорост на кръвотока на трикуспидалната инсуфициенция – 31,7 mm Hg – оценено систолно налягане в белодробната артерия около 45 mm Hg. Скорост на акселерация на кръвотока в белодробната артерия 102 ms – оценено средно налягане в белодробната артерия ~28 mm Hg

Долу – Оценка на диастолната функция: скорост на митралния кръвоток в точка E 121,5 cm/s – увеличени съотношения с тъканните скорости на нивото на митралния клапен пръстен (E/e') септално 18,59, латерално 19,05, средно 18,8 – диастолна дисфункция с повишено налягане на пълнене. Фрагмент от белодробен ултразвук – изобразени са три вертикални В-линии

Проведена е 24-часово холтер-ЕКГ с данни за трайно предсърдно мъждене с приемлив денонощен контрол на сърдечната честота и нечеста монорморфна камерна ектопия.

От лабораторните изследвания се потвърждава компенсирани хормонален статус, добър контрол на ДЛП, горногранични стойности на пикочна киселина и гликиран хемоглобин, леко влошена спрямо предходни изследвания бъбречна функция и се потвърждава обективно наличната СН (табл. 2).

Таблица 2. Лабораторни показатели изходно

Левкоцити	7,8 G/l
Хемоглобин	135 g/l
Хематокрит	34%
Еритроцити	5,1 G/l
Тромбоцити	198
Креатинин	125 $\mu\text{mol/l}$
eGFR	40 ml/min/1,73 m ²
LDL-холестерол	1,9 mmol/l
HDL-холестерол	1,0 mmol/l
Триглицериди	1,7 mmol/l
Пикочна киселина	369 mmol/l
АСАТ	25 UI
АЛАТ	21 UI
TSH	3,15
Калий	4,1 mmol/l
Натрий	136 mmol/l
Желязо	12,8 $\mu\text{mol/l}$
Кръвна захар	6,1 mmol/l
HbA1C	6,4%
NT-pro-BNP	1705 ng/l
C-реактивен протеин	0,5 mg/dl

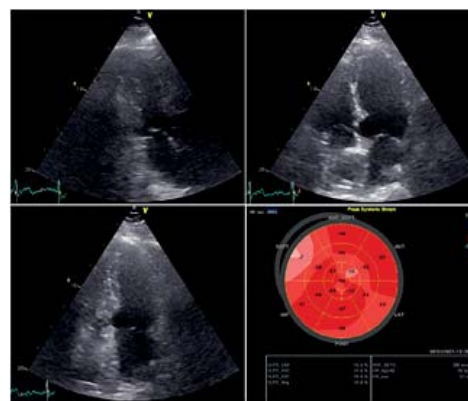
След интензифициране на диуретичната терапия и преминаване на бримков диуретик, при проследяване на 30-ия ден се регистрира минимално понижение на наляганията в белодробната артерия, редукция на количеството застойни В-линии двустранно и несъществен спад на усредненото съотношение E/e от 1 до 14. Три месеца по-късно пациентката идва със самоволно удвоена доза на бримковия диуретик и продължаващи оплаквания без промяна от изходните, с амбулаторно изследван NT-pro-BNP 1296 ng/l.

След обсъждане на случая с проследяващия ендокринолог се взе решение за смяна на ангиотензин-рецепторния блокер със сакубитрил/валсартан, включване на минерал-рецепторен антагонист и добавяне на инхибитор на натриево-глюкозния ко-транспортен (SGLT2 инхибитор, глифлозин) към антидиабетната терапия. С оглед на максималната изходна доза на ангиотензин-рецепторния бло-

кер се предприе директна еквивалентна замяна с максимална доза сакубитрил/валсартан с добра поносимост, без да е необходимо стартиране и титриране, както при наивни пациенти. С внимание към комплексната терапевтична промяна е избран по-щадящ както от гледна точка на хиперкалиемия, така и от гледна точка на бъбречната функция минерал-рецепторен антагонист и е започнато от ниска начална доза с постепенно титриране. Поради очакваната минимална редукция на изчислената гломерулна филтрация в рамките на месец след започване на SGLT2 инхибитор, пациентката е инструктирана да изследва отново електролити и бъбречна функция в края на първия и третия месец, и да проследява стриктно кръвната захар в дома. Не се отчита клинично значима диселектролитемия или промяна в бъбречната функция, която да води до изменение в степента на хроничното бъбречно заболяване.

На шестия месец след корекцията пациентката се яви за контролен преглед преди планирана ваксинация срещу COVID19.

От проведеното ехографско изследване се регистрира ФИЛК 48%, глобален пиков надлъжен систолен стрейн -15%, диастолен дисфункция с нормални налягания на пълнене, нискостепенна митрална и трикуспидална инсуфициенция, систолно налягане в белодробната артерия 30 mm Hg, без застойни В-линии (фиг. 2).



Фиг. 2. Левокамерен систолен стрейн след коригирана терапия и постигната компенсация: образи от апикален трикухуинен, апикален четири- и двукухуинен срез, както и генериран 17-сегментен модел тип „мишена“ (bull's eye) със съответстващите стойности на сегментния усреднен систолен стрейн

Пациентката докладва за добър контрол на артериалното налягане в дома, подобрен контрол на гликемията и редукция на теглото с 8 kg. Признава, че си позволява намалена доза диуретик понякога (табл. 3). Лабораторните изследвания доказват обективна компенсация на проявите на СН с актуални стойности на NT-pro-BNP 345 ng/l при трайно предсърдно мъждене.

Таблица 3. Окончателна терапия

Бизопролол	10 mg
Сакубитрил/валсартан	97/103 mg 2 x 1 т
Фуросемид	40 mg (20 mg)
Еплеренон	50 mg
Ланитоп	1 т
Аценокумарол	23 mg/седмично
Аторвастатин	20 mg
Метформин	1700 mg
Емпаглифлозин	10 mg
L-тироксин	50/75 mcg
Фебуксостат	80 mg

Обсъждане

Пациентите със СНмФИ фракция представляват предизвикателство поради няколко причини. Първо, това е една хетерогенна популация като изходни характеристики и подлежаща патология [2, 3]. Второ, терапевтичните възможности изглеждат широки, но на практика стъпват на „преразглеждане“ на добре известна информация от клинични проучвания с различен фокус – стратегия, която винаги оставя въпросителни [3-8] и е причина да липсват ясно обособени целенасочени препоръки [2]. И трето, продължава да има известен дебат в правотата на подобно „разграфяване“ на спектъра на сърдечната недостатъчност [3].

Подробното типизиране и изясняване на видовете СН има своята практическа стойност и полза с оглед на избора на подходяща терапия и правилно разпределение на ресурсите на здравните системи [2, 8].

Известно е, че основен включващ критерий на клиничните проучвания за СН е стойността на ФИ. Обичайната горна граница от 35 или 40% за проучванията за пациенти със СН с намалена ФИ е донякъде произволно избрана с основна цел лесно да се разграничават подходящите за включване пациенти, а също и да се осигурят достатъчен брой събития при проследяването. Повечето клиницисти смятат установена ФИ под 50% за абнормна, а реалността е, че често пъти и ФИЛК над 50% може да е патологична.

Допълнителна неяснота се внася и от факта, че наличните и ежедневно използвани изобразителни техники не са достатъчно прецизни, че да позволят достоверно разграничаване на ФИЛК от например 38% и 44%, или пък 49% и 55% – вариативност от над 6% е докладвана при употреба на 3D-ехокардиография и над 10% при 2D-ехокардиография за определяне на ФИЛК [10]. При един и същ изследовател разликите в измерената ФИЛК могат да се между 6 и 13%, а при различни изследователи – между 8 и 21% [11]. Нещо повече, въпреки сходните

стойности на ФИЛК, докладвани при сравнително изследване с ехокардиографско проследяване и ядрено магнитен резонанс на сърце, левокамерните обеми, докладвани при двата вида изследване, са различни, с тенденция да са по-малки и вариативни при ехографското проследяване [11, 12].

Отвъд техническите разлики, обективно при един и същ пациент ФИ зависи от обемното състояние и от придружаващата, включително некардиологична терапия на пациента. Добре известно е, че при дългосрочно проследяване изтласната фракция при един и същ пациент може съществено да варира, като поне една трета от пациентите преминават границата от 50% в различни посоки [13].

Извън номенклатурното улеснение, ясно е, че изтласната фракция е непрекъснат параметър с нормално разпределение в популацията, т.е. всяка ясна „граница“ би била донякъде произволно избрана. Препоръките на Американското и Европейското дружество по ехокардиография определят за нормална ФИ над 55%. Действително, във Фрамингамското проучване (Framingham Heart Study) участниците с ФИЛК в диапазона 50-55% имат по-голям риск от СН и смърт от тези с ФИЛК над 55% [6]. Същевременно обаче добре описан е фактът, че пикът на нормалното разпределение на стойностите на ФИЛК се покачва с възрастта, от една страна, и принципно е по-висок при пациентите от женски пол за една и съща възрастова група, от друга [3, 8, 9]. Тъй като ФИЛК е по същество безразмерно съотношение, с възрастово обусловеното ремоделиране на камерата това съотношение нормално би трябвало да се повиши по стойност, поради очакваното намаление на теледиастолния обем (знаменател), което преобладава над намалението на ударния обем (числител). Следователно дори в групата пациенти с числово нормална според последните Препоръки ФИ се включват възрастни дами с относително намалена за тяхната възраст и пол изтласна фракция [8, 9].

„Флуидността“ на полово-възрастовата норма на ФИЛК може да се коментира като една от причините в проучването TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist) пациентите от женски пол имат ползи от терапията при по-широк спектър стойности на ФИЛК включително и над 55%, докато при пациентите от мъжки пол ползите са основно в подгрупата с ФИЛК под 55% [4].

Едно от най-големите проучвания при пациенти с ФИЛК над 45% – PARAGON-HF (Prospective Comparison of Angiotensin Receptor Nephilysin Inhibitor With Angiotensin Receptor Blocker Global Outcomes in Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction) [14], установява съществена взаимовръз-

ка между стойността на ФИЛК и ползите от приложение на комбинация сакубитрил/валсартан пред чист валсартан. При пациенти с ФИЛК под срединната за проучването стойност от 57% приложението на сакубитрил/валсартан е свързано с 22% редуция на риска от достигане на първичната комбинирана крайна точка от сърдечно-съдова смърт и хоспитализация за СН [hazard ratio (HR) 0,78; 95% confidence interval (CI) 0,64-0,95], докато за пациентите с ФИЛК над 57% полза практически няма [HR 1,00; 95% CI 0,81-1,23].

При пациентите с понижена ФИЛК приложението на противодиабетен медикамент от групата на SGLT2 рецепторен блокер следва да се обмисли независимо от диабетния статус, като това твърдение е базирано на чудесните резултати от DAPA-HF [15, 16]. Но докато чакаме резултатите от течащите в момента проучвания при пациенти със СН с междинна и запазена ФИ, следва да се обмисли ползата от интердисциплинарното уточняване на подходящата терапия за пациентите с метаболитни нарушения от диабетния спектър и сигурна сърдечна недостатъчност [15, 17].

Строгото приложение на класификацията на пациентите със сърдечна недостатъчност основно според изтласната фракция очевидно има потенциал за неправилно групиране. С оглед на редица от гореизложените съображения, продължава активно да се обсъжда смисълът от водещото място на ФИЛК в класификацията на СН, като някои автори използват сравнение с многократно преосмисляните граничните стойности за артериалното налягане и защитават етиологична класификация на СН [1, 8].

Независимо от логиката на такива мнения, на този етап ФИЛК е основно понятие в диагностиката и лечението на СН – не само защото такива са постулатите на актуалните диагностични и терапевтични препоръки [2, 18], но и защото огромната част от големите рандомизирани клинични проучвания, на които се опираме в практиката, са базирани на концепцията за ФИЛК. С натрупването на достатъчно доказателства, че СН е сходна дългосрочно неблагоприятна за пациентите [19] може да се възприеме идеята за ФИЛК като „отправна точка“ в лечението на СН – указваща „задължителните“ и „непрепоръчителните“ терапевтични стратегии за този етап, момент, пациент. Но не и като дефинитивен етикет, който да поставя клинициста в твърди рамки. Активното проследяване на пациента както клинично, така и лабораторно [20] и инструментално [21], вероятно ще е в основата на следващи стъпки в прецизното и индивидуализирано лечение на пациентите със СН в рамките на една или друга голяма класификация [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациентите със СН са колкото добре познати, толкова и предизвикателни за ежедневната практика. Някои пациентни субпопулации са по-слабо обхванати от съвременните препоръки и изискват не само добро познаване на наличните данни от актуални клинични проучвания и анализи, но и елемент на интердисциплинарно сътрудничество и творческо приложение на наличните диагностични и терапевтични възможности. Особено при граничните, неповлияващи се или недоизяснени пациенти, а също и в условия на все по-често срещан разнопосочен коморбидитет, от основно значение за успеха на терапията е пациентът да има достъп до системно висококвалифицирано проследяване.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография

1. Lam CS, Solomon SD. The middle child in heart failure: heart failure with midrange ejection fraction (40-50%). *Eur J Heart Fail*, 2014;16:1049-1055.
2. Ponikowski P. et the ESC Scientific Document Group, 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2016; 37 (27): 2129-2200
3. Nauta JF, Hummel YM, van Melle JP et al. What have we learned about heart failure with mid-range ejection fraction one year after its introduction? *Eur J Heart Fail*, 2017;19:1569-1573.
4. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF and the TOPCAT Investigators. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*, 2016;37:455-462.
5. Lund LH, Claggett B, Liu J et al. Heart failure with midrange ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail*, 2018;20:1230-1239.
6. Kotecha D, Flather MD, Altman DG and the Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Heart rate and rhythm and the benefit of beta-blockers in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2017;69:2885-2896.
7. Abdul-Rahim AH, Shen L, Rush CJ and the VICCTA Heart Failure Collaborators. Effect of digoxin in patients with heart failure and mid-range (borderline) left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1139-1145.
8. Luscher TF. Lumpers and splitters: the bumpy road to precision medicine. *Eur Heart J*, 2019;40:3292-3296.
9. Echocardiographic Normal Ranges Meta-Analysis of the Left Heart Collaboration. Ethnic-specific normative reference values for echocardiographic LA and LV size, LV mass, and systolic function: the EchoNoRMAL study. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2015;8:656-665.
10. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T et al. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol*, 2013;61:77-84.
11. McGowan JH, Cleland JG. Reliability of reporting left ventricular systolic function by echocardiography: a systematic review of 3 methods. *Am Heart J*, 2003;146:388-397.

12. Wood PW, Choy JB, Nanda NC et al. Left ventricular ejection fraction and volumes: it depends on the imaging method. *Echocardiography*, 2014;31:87-100.
13. Dunlay SM, Roger VL, Weston SA et al. Longitudinal changes in ejection fraction in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail*, 2012;5:720-726.
14. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS and the PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1609-1620.
15. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V and the ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*, 2020;41(2):255-323, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
16. Petrie MC, Verma S, Docherty KF et al. Effect of dapagliflozin on worsening heart failure and cardiovascular death in patients with heart failure with and without diabetes. *JAMA*, 2020; 323: 1353-1368.
17. Seferović PM, Fragasso G, Petrie M et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure: beyond glycaemic control. A position paper of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22: 1495-1503. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1954>
18. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2019; 40(40):3297-3317, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz641>
19. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA et al. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(20):2476-2486. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.074
20. Mueller C, McDonald K, de Boer RA et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail*, 2019; 21:715-731. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1494>
21. Omar A, Bansal M, Sengupta P. Advances in Echocardiographic Imaging in Heart Failure With Reduced and Preserved Ejection Fraction. *Circ Res*, 2016; 119(2): 357-374, doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.309128