

doi: 10.3897/bgcardio.27.e68497

СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ С УМЕРЕНО РЕДУЦИРАНА ФРАКЦИЯ НА ИЗТЛАСКВАНИ. КЪДЕ СМЕ ДНЕС?

Ц. Кътова

Национална кардиологична болница – София

HEART FAILURE WITH MID-RANGE EJECTION FRACTION. WHERE ARE WE TODAY?

T. Katova

National Heart Hospital – Sofia

- Резюме.** Дружеството на кардиолозите в България се придържа към Европейските препоръки за сърдечна недостатъчност (СН). Завършените проучвания и множеството дебати и анализи след 2016 г. са предпоставка за ново ръководство за диагноза и поведение при тези болни. Особен интерес предизвиква т.нар. „сива зона“, дефинирана за момента като сърдечна недостатъчност с умерено редуцирана фракция на изтласкване (СНурФИ).
- Ключови думи:** сърдечна недостатъчност, фракция на изтласкване, класификация на сърдечна недостатъчност, лечение на сърдечна недостатъчност
- Адрес за кореспонденция:** Проф. д-р Цветана Кътова, Национална кардиологична болница, ул. „Коньовица“ № 65, 1309 София, тел. 0887239441, e-mail: katova@hearthospital.bg

- Abstract.** Bulgarian Society of Cardiology adhere to the European Guidelines on Heart Failure (HF). The finalized studies and many debates and analyses after 2016 are prerequisite to creation of a new guideline for diagnosis and management on these patients. So called “grey zone” is of particular interest, which is now defined as heart failure with mid-range ejection fraction (HFmrEF).
- Key words:** heart failure, ejection fraction, classification of heart failure, treatment of heart failure
- Address for correspondence:** Prof. Tzvetana Katova, MD, National Cardiology Hospital, 65 Konyovitsa Str., BG – 1309 Sofia, tel. +359 887 239441, e-mail: katova@hearthospital.bg

ВЪВЕДЕНИЕ

Сърдечната недостатъчност (СН) е важен медицински и социален проблем. Най-честата причина за СН в Европа е исхемичната болест на сърцето, преживения миокарден инфаркт, артериалната хипертония, предсърдното мъждене, диабета, вродените и придобити сърдечни пороци. СН е с лоша прогноза, подобна на раковите заболявания, прогресивно влошавайки здравето и качеството на живот на болния. Симптомите на задух и умора правят невъзможно участието в работния процес и водят до ограничаване на со-

циалните активности, до тревожност, депресия и инвалидизиране.

Приблизително 2% от населението в България страда от СН, което е около 140 000 души. Диабетът, наднорменото тегло и застаряването на нацията са основните и прогресивно нарастващи рискове за развитието на СН. Известен факт е, че приблизително 60% от смъртността в България е в резултат от сърдечно-съдови заболявания, а при 18% от тях смъртността се дължи на СН.

Дружеството на кардиолозите в България е приело изцяло и прилага „Препоръките на Европейското дружество по кардиология за диагноза и лечение на

СН⁴. Макар и немащабни, проведените епидемиологични проучвания у нас през 2005 и 2015/2016 г. показват относително добро придържане към тези препоръки в лечението на българските пациенти. В очакване сме на нови препоръки на базата на завършили мащабни проучвания през последните години, но към момента остава актуално ръководството от 2016 г.

Класификация на СН

Важна част от диагнозата на СН е определянето на използвана и приложима класификация. И в момента има различни класификации, които се опитват да типизират СН. Такава е класификацията по:

- NYHA клас (базирана на тежестта на клиничните симптоми);
- Етиологичната класификация (исхемична, клапна, хипертензивна, инфилтративна ...);
- Класификацията, базирана на прогресията на болестта (A,B,C,D – според наличието на симптоми и структурни сърдечни изменения) [1];
- MOGES: (M) – морфофункционален фенотип, (O) – органично засягане, (G) – генетични, наследствени белези, (E) – етиологични, (S) – функционален статус;

- Фракция на изтласкване на лявата камера: сърдечна недостатъчност с редуцирана фракция на изтласкване (СНрФИ), сърдечна недостатъчност с умерено редуцирана фракция на изтласкване (СНурФИ) и сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване (СНзФИ) – която е водещ критерий и в последните препоръки от 2016 г. и е задължителен входящ критерий в проучванията за СН.

Може да се каже, че е налице консенсус относно СНрФИ (ФИ под 40%), въпреки че и в последните големи проучвания за СНрФИ входящият критерий за ФИ е различен: в PARADIGM-HF под 35%, в DAPA-HF под 40%, във VICTORIA под 45% [2].

СН в спектъра на фракция на изтласкване над 40%

По отношение на двете други категории СНзФИ и СНурФИ продължават дебатите и обсъжданията. На въпроса каква гранична стойност на левокамерната фракция на изтласкване (ЛКФИ) се използва за дефиниране на СН със запазена ФИ, отговорът сред клиницистите е разнопосочен: над 40%, над 45%, над 50%, над 55%.

Водещите изследователи и клинични експерти в областта на СН се обединяват около предложението за излизане извън ЛКФИ при дефинирането на сърдечната недостатъчност със запазена ФИ, която е и етиологично и фенотипно хетерогенна. Предлагат се по-точно фенотипизиране чрез образни ме-

тоди и биомаркери, но все още за известно време ЛКФИ ще остане широко използваният показател, евтин и прогностично значим при характеризирането на сърдечната недостатъчност. Двуравнинният метод на Симпсън, триразмерното ехокардиографско дефиниране на обеми и ФИ, тъканният доплер и деформационните техники, левокамерната диастолна функция, налягането в белодробната артерия и деснокамерната функция са стандартно използваният ЕхоКГ алгоритъм.

Обръщайки се назад, не много далеч във времето – през 80-те години на ХХ век, СН бе основно СН с ниска ФИ. Едва през 1983-1984 г. се прокрадва идеята за СН при нормална ФИ, като анализите все повече насочват към диастолна дисфункция, абнормности в активната релаксация и пасивната ригидност на лявата камера. До 2003-2004 г. пациентите със СН и ФИ над 40% са дефинирани най-често като диастолна сърдечна недостатъчност. Изпълнителният комитет на SHARM/CHARM preserved, обсъждайки резултатите, подчертава, че ФИ над 40% не е очевидно редуцирана, но не е и нормална [3]. Болните със СН и ФИ 40-49% са определяни освен като болни с диастолна СН, но и като болни със СН със запазена ФИ, като СН с умерено редуцирана ФИ, като СН с подобрена ФИ, като СН с междинна ФИ, СН с възстановена ФИ, СН с гранична ФИ.

Най-широко използваният термин след I-Preserve, TOPCAT PARAGON-HF при ФИ \geq 45% остава СН със запазена ФИ с т.нар. *сива зона* в границите 40-45%, но препоръките дефинират като граници за СНрФИ – ФИ под 40%; над 50% ФИ – за СНзФИ, и между 40 и 49% ФИ – за болни със СН със *средно/умерено редуцирана* ФИ. За последната категория Американските препоръки използват термина запазена гранична ФИ (HFpEF borderline)

Много важно е да си припомним фундаменталния проблем при дефиниране на ФИ, а именно *интеробзървър* вариабилност до 15% с ехо-методиката и до 10% *интраобзървър* вариабилност. Ако приложим тази вариабилност за зоната между 40 и 50% ФИ, то става ясно, че един пациент може да попадне както в групата на редуцирана, така и в групата на запазена ФИ [4].

Дихотомизацията (разделянето на два класа на ЛКФИ – т.е. под и над определен процент) на ЛКФИ, например под и над 40%, е било полезно за прилагането на терапии, които са показали, че работят при пациенти с редуцирана фракция на изтласкване.

Спорни и дискуссионни проблеми около категорията СНурФИ

По-нататъшната класификация на СНурФИ има потенциална използваемост, както и предизвика-

телства поради нейната неяснота, двусмислие и динамична крива. Post-hoc анализите на някои известни проучвания за СН внушават, че стандартната терапия за СНрФИ може да бъде ефективна и разширена до пациенти със СНурФИ, но метаанализите показват разнообразни находки при пациенти със СНурФИ, специфицирайки полза при определени подгрупи и подчертавайки хетерогенността на тази категория. Характеристиките на СНурФИ се припокриват с тези на СНрФИ и СНзФИ, колебаяйки се между всяка категория, понякога повече за едната или другата, в зависимост от клиничните обстоятелства или профила на изследваните пациенти. При проучванията СНурФИ включва 10-20% от популацията със сърдечна недостатъчност, прилича на групата със СНрФИ, но с подобно или по-добро оцеляване, отколкото пациентите със СНрФИ. Въпреки че някои характеристики на пациенти със СНурФИ са точно между тези на СНрФИ и СНзФИ, прогнозата за пациентите не е непременно свързана с фракцията на изтласкване, а връзката между смъртността и VNP не е повлияна от изтласнатата фракция. При много пациенти СНурФИ отразява една преходна фаза на динамична промяна във времето или към подобрение или възстановяване от СНрФИ, или към влошаване на СНрФИ. Въпреки че СНзФИ и СНрФИ имат различни клинични спектри и различни патофизиологични механизми, не съществува ясен определящ синдром, разпознаваем или приет за СНурФИ [13]. Персистентна СНурФИ, включваща хетерогенни етиологии като тези с исхемия, инфилтративна, рестриктивна или хипертрофична кардиомиопатия, може и да се наблюдава при някои пациенти. Поради това по-ниската от нормалната фракция на изтласкване не представлява непременно един фенотип и не винаги води след себе си неадаптивните вредни механизми, наблюдавани при пациенти със СНрФИ. Освен това, пациентите с рестриктивна, инфилтративна и хипертрофична кардиомиопатия, които могат да имат СНурФИ, традиционно са изключвани от някои клинични проучвания поради необходимостта да се фокусира повече върху етиологията отколкото върху ЛКФИ. Както бе посочено, сериозен проблем е точността на измерванията на изтласнатата фракция в клиничната практика. Ехокардиографията е широко разпространен метод за оценка на фракцията на изтласкване при пациенти със сърдечно-съдови заболявания, но интер- и интра-обзървърната вариабилност не са пренебрежими, за да се позволи прецизна количествена оценка на различията в стойностите. Разбира се могат да се използват и други сърдечно-съдови образни модалности за оценка на изтласнатата фракция, но също е налице значителна вариабилност между модал-

ностите [4]. Освен това фракцията на изтласкване не е надеждна мярка за контрактилната работа, зависима е от натоварването и може да варира съобразно хемодинамичния статус и условията на натоварване. Други образни модалности, като глобалния надлъжен стрейн, се приемат като по-добре характеризиращи камерата, структурните абнормности, контрактилната дейност, реверсивното ремоделиране, отговора към терапията и вероятно ще разширят структурното фенотипизиране отвъд фракцията на изтласкване.

Въпреки всички ограничения класифицирането според фракцията на изтласкване е доказало, че е и клинично, и епидемиологично полезно.

Най-силният аргумент за използването на ЛКФИ при категоризирането на сърдечната недостатъчност е, че ЛКФИ дефинира група, която реагира на терапия, удължаваща продължителността на живота, което е установено след рандомизирани контролирани проучвания [5, 6, 7, 8].

ЛКФИ се използва като първична детерминанта за избираемостта при много терапии, включително най-съвременните терапии за СН като ресинхронизация и дефибрилатори.

КАКВО НИ ПОКАЗВАТ ПРОУЧВАНИЯТА ЗА СН ПРЕЗ ПОСЛЕДНИТЕ ГОДИНИ?

При проучването PARADIGM със sacubitril/valsartan ЛКФИ над 40% е била изключващ критерий, взаимовръзката между ФИ и резултатът, изглежда относително линейна между 15 и 40%, като всеки спад от 5% на ФИ се е свързвал с приблизително 10% увеличен риск за сърдечно-съдова смърт (ССС) или хоспитализация за СН след регулиране на ковариантите на базовата линия [5]. Тези данни са подобни на резултатите от проучването SHARM (лечение на СН с кандезартан), при което ЛКФИ е била мощен предиктор на всички резултати в диапазона до 45% [3].

Ако сравним клиничните характеристики на пациентите с ФИ между 40 и 50% в проучванията SHARM, TOPCAT, DIG, те са с клиничен фенотип между този на СНрФИ и този на СНзФИ (може би повече доближаващ се до този на пациентите с СНрФИ). Данните, които имаме относно лечението на болните с СНурФИ в тези проучвания, са при релативно неголеми подгрупи, като макар и ограничени, доказателствата подсказват, че може би имат ползи, макар и приглушени, от терапиите, които са категорично ефективни при СНрФИ [6, 9].

В проучването PARAGON-HF ползите от сакубитрил/валсартан са по-отчетливи сред пациентите от по-ниския диапазон на спектъра на фракцията на изтласкване [7, 10, 11, 12]. Тази находка, базирана

на на предварително специфицирана подгрупа за ЛКФИ под средната (57%), е била в съответствие с подобни находки при проучванията SHARM и TOPCAT, при които инхибиторите на РААС и спиронолактонът директно са показали благоприятни ползи относно редуцирането на хоспитализациите за сърдечна недостатъчност сред пациентите в по-долната част на спектъра на фракцията на изтласкване при проведените проучвания за СНзФИ [3, 13, 14].

Някои терапии за СН е известно, че се различават съществено по отношение на ефикасността между мъжете и жените. В PARAGON-HF е установено, че жените получават значително повече ползи от сакубитрил/валсартан в сравнение с мъжете, като извличат полза при значително по-висока ЛКФИ от мъжете [15]. Подобни наблюдения с по-благоприятни лечебни отговори сред жените в сравнение с мъжете са били наблюдавани при опити с други РААС инхибитори при СНзФИ [16]. Това терапевтично различие, обусловено от пола, изисква по-нататъшно проучване, което може да осветли ново биологично разбиране на същността на болестта.

От друга страна, има и данни, показващи, че ползотворните ефекти от АРНИ инхибиторите при СНзФИ могат да бъдат обяснени и чрез реверсивно ремоделиране.

Взети заедно тези данни внушават, че пациентите със сърдечна недостатъчност и ЛКФИ под нормалната, наистина могат да имат полза от терапии, които категорично допринасят ползи при пациенти с открито редуцирана ЛКФИ. И наистина, нарастващите доказателства и данни подкрепят концепцията, че базираните на доказателства терапии, които променят хода на болестта при СНрФИ могат също да имат полезни въздействия и при пациентите със СН с умерено редуцирана ФИ.

Главният механизъм на сакубитрил/валсартан е да инхибира неприлизина, да предотвратява разграждането на натриуретичните пептиди (ANP и BNP) и да възстановява активността на натриуретичната пептидна система [17, 18]. Наскоро публикуван метаанализ посочва, че сакубитрил/валсартан може значително да намали степента на хоспитализации поради СН, но не и сърдечно-съдовата смъртност и смъртността поради всякакви причини. Субанализ на данните от PARAGON-HF внушава, че пациентите с ЛКФИ от по-ниски стойности (45 до 57%) дефинитивно могат да се повлияят ползотворно от терапията със сакубитрил/валсартан. Това различие може частично да се дължи на факта, че дефицитът на натриуретичната пептидна система е бил по-тежък при СН пациенти с по-ниски ЛКФИ.

Всичко това стои в основата на решението на Food and Drug Administration (FDA) от тази година

за индикация на „Ентресто“ в по-широк диапазон на СН не само при болните със СНрФИ, но и при болните със СНурФИ (при ФИ под 50%).

ПРЕДЛОЖЕНИЯ ЗА НОВА КЛАСИФИКАЦИЯ НА СН

За да могат да се разграничават пациентите, които имат полза от доказана в проучванията терапия за СН, както и поради необходимостта от определяне на ефективните лечебни стратегии при пациенти със СН, асоциирана с леко или умерено редуцирана ЛКФИ, и хармонизация със съществуващите насоки, авторите на „Универсална дефиниция и класификация на СН“ в доклад на Асоциациите по СН на няколко държави предлагат следните четири класификации [19, 20]:

1. СН с редуцирана ФИ (СНрФИ) – СН с ЛКФИ $\leq 40\%$.
2. СН с умерено редуцирана ФИ (СНурФИ) – СН с ЛКФИ 41-49%.
3. СН със запазена ФИ (СНзФИ) – СН с ЛКФИ $\geq 50\%$
4. СН с подобрена ФИ (СНпФИ) – СН с ЛКФИ на базовата линия $\leq 40\%$, с ≥ 10 точки увеличение на ЛКФИ от базовата линия и ЛКФИ $> 40\%$ при повторно измерване.

Все повече се увеличават доказателствата, че стандартната терапия за СНрФИ може да бъде ефективна и разширена до подбрани пациенти със СНурФИ. Важно е обаче да се познава хетерогенността на тази категория, подчертана от различни метаанализи, определящи ползата в определените групи.

Очевидно ЛКФИ не е единственото измерване, чрез което левокамерната функция се оценява изолирано. Развиването на левокамерна дилатация при пациенти със СНзФИ или СНурФИ може да предполага предстояща СНрФИ. Трябва да се знае, че сърдечната структурна и функционална информация в допълнение към ЛКФИ е важна за насочването в поведението към пациента.

Тъй като терапията може да доведе до подобряване на ЛКФИ и реверсивното ремоделиране при пациенти със СНрФИ траекторията на подобрене и възстановяване на изтласнатата фракция е от интерес, за определяне на типа на лечение, както и продължителността му. Важно е, че фракцията на изтласкване може да се измени след прекъсване на фармакологичното лечение при много пациенти, които са имали подобрене в нея до нормален диапазон при добре водена терапия. Това предполага, че не е имало пълно възстановяване на сърдечната структура и функция при повечето пациенти въпреки подобрието на изтласнатата фракция. Поради това

се препоръчва използването на терминологията „подобнена“ вместо „възстановена“ фракция на изтласквани [19, 21].

Авторите считат, че „подобрената ФИ“ заслужава отделна позиция в класификацията и не би трябвало да се класифицира като СНурФИ или СНзФИ, даже и след подобрението на ЛКФИ до 41-49% или съответно повече от 50%, тъй като прекъсването на лечението на болните със СНрФИ в тази група води до лоши резултати, специално от гледна точка на данните от проучването TRED-HF [4]. Приемат също, че пациентите с ЛКФИ от 41-49% на базовата линия, които имат подобрена ЛКФИ до $\geq 50\%$, могат да бъдат категоризирани като СНпФИ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Живеем и работим в динамично и интересно време за болните със СН. Кардиологичното общество е в очакване на резултатите както от провежданите и в момента важни проучвания за СН, така и на новите, внимателно прецизирани препоръки, базирани на медицина на доказателствата.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография

- Young K, Scott C, Rodeheffer RJ, Chen CH. Preclinical heart failure: evaluation of long-term outcomes in patients with stage A and stage B heart failure in the general population. *Circulation* 2018; 134 (Suppl 1):A15193 (abstr)
- Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ et al. VICTORIA Study-Group. Verigat in patients with heart failure and reduced ejection fraction; *N Engl J Med* 2020; 382: 1883-1893.
- Lund LH, Claggett B, Liu J et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 1230-1239.
- Pellikka PA, She L, Holly TA et al. Variability in EF measured by echocardiography. Computed tomography and cardiac magnetic resonance in patients with CAD and left ventricular dysfunction, *JAMA* 2018; 1e181456
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004.
- Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet* 2020;396:121-128.
- Solomon SD, Zile M, Pieske B et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:1387-1395.
- Jhund PS, Anand IS, Komajda M et al. Changes in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: an analysis of the I-Preserve study. *Eur J Heart Fail* 2015;17:809-817.
- Halliday BP, Wassall R, Lota AS, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy TRED-HF an open-label, pilot, randomized trial. *Lancet* 2019;393, 61-73.
- Vaduganathan M, Jhund PS, Claggett BL et al. A putative placebo analysis of the effects of sacubitril/valsartan in heart failure across the full range of ejection fraction. *Eur Heart J* 2020;41:2356-2362.
- Triposkiadis F, Butler J, Abboud FM et al. The continuous heart failure spectrum: moving beyond an ejection fraction classification. *Eur Heart J* 2019;40:2155-2163.
- Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL et al. Sacubitril/valsartan across the spectrum of ejection fraction in heart failure. *Circulation* 2020;141:352-361.
- Solomon SD, Zile M, Pieske B et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:1387-1395.
- Lund LH, Claggett B, Liu J et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1230-1239.
- McMurray JJ, Jackson AM, Lam CS et al. Effects of sacubitril-valsartan versus valsartan in women compared with men with heart failure and preserved ejection fraction: insights from PARAGON-HF. *Circulation* 2020;141:338-351.
- Dewan P, Jackson A, Lam CS et al. Interactions between left ventricular ejection fraction, sex and effect of neurohumoral modulators in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020;22:898-901.
- Packer M, McMurray JJV. Importance of endogenous compensatory vasoactive peptides in broadening the effects of inhibitors of the renin-angiotensin system for the treatment of heart failure. *Lancet* 2017;389:1831-1840.
- Lyle MA, Iyer SR, Redfield MM et al. Circulating neprilysin in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2020;8:70-80.
- Biykem Bozkurt, Andrew J.S. Coats, Hiroyuki Tsutsui, CaMagdy Abdelhamid, Stamatis Adamopoulos, Nancy Albert, Stefan D. Anker, John Atherton, Michael Böhm, Javed Butler..... Universal definition and classification of heart failure: A report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *European Journal of Heart Failure* / 19 February 2021. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2115>
- Lam CS, Voors AA, Piotr P et al. Time to rename the middle child of heart failure: heart failure with mildly reduced ejection fraction. *Eur Heart J* 2020;41:2353
- Wilcox JE, Fang JC, Margulies KB, Mann DL. Heart failure with recovered left ventricular ejection fraction: JACC scientific expert panel. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76; 719-734.