

# DISFUNȚIA DIASTOLICĂ ȘI INSUFICIENȚA CARDIACĂ CU FRAȚIA DE EJEȚIE PĂSTRATĂ – GENERALITĂȚI FIZIOPATOLOGICE ȘI DE TRATAMENT

## DIASTOLIC DYSFUNCTION AND HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION – GENERAL PHYSIOPATHOLOGY AND MANAGEMENT

Diana Sasu<sup>1</sup>, Liuba Popescu<sup>2</sup>, Alexandru Carauș<sup>3</sup>

IMSP "Institutul de Cardiologie"

<sup>1</sup>- cercetător științific stagiar

<sup>2</sup>- doctor în medicină

<sup>3</sup>- doctor habilitat în medicină

### Rezumat

În ultimii ani insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție păstrată este considerată ca o entitate separată cu simptome de insuficiență cardiacă congestivă la aproximativ jumătate din pacienți cu insuficiența cardiacă, în prezența funcției ventriculare stângi normale în repaus și cu predominarea disfuncției diastolice. Îmbătrânirea populației și creșterea incidenței hipertensiunii arteriale, diabetului zaharat și cardiopatiei ischemice va determina majorarea numărului pacienților cu disfuncție diastolică.

Se consideră că insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție păstrată are un prognostic mult mai rezervat, decât insuficiența cardiacă sistolică, dar frecvența spitalizărilor este similară în ambele situații. Examenul Doppler ecocardiografic este o metodă non-invazivă, utilizată pentru evaluarea pacienților cu funcția ventriculului stâng alterată.

Tratamentul insuficienței cardiace cu fracția de ejeție păstrată se bazează pe reducerea consecințelor disfuncției diastolice și eliminarea factorilor cauzali ai disfuncției diastolice.

### Summary

In the last years heart failure with preserved ejection fraction is considered as a separate clinical entity with symptoms of congestive heart failure in around half of patients diagnosed with heart failure, in the presence of normal left ventricular systolic function at rest and a predominant abnormality in diastolic function. Ageing population and the increasing incidence of hypertension, diabetes and coronary disease will determine the increase of patients with diastolic dysfunction.

Heart failure with preserved ejection fraction have better prognosis than systolic heart failure, but frequency of hospitalizations is comparable in the both situations.

Doppler echocardiography is routinely used for the non-invasive assessment of the patients with left ventricular dysfunction.

The treatment of heart failure with preserved ejection fraction is based on the reducing the consequences of diastolic dysfunction and elimination of causal factors of diastolic dysfunction.

### Introducere

Studiile epidemiologice au pus în evidență faptul că 50% dintre pacienții cu manifestări de insuficiență cardiacă (IC) au fracție de ejeție păstrată. Această formă de insuficiență cardiacă, insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție păstrată (ICFEP) este un sindrom care se întâlnește mai frecvent la vârstnici și la femei, dar și la pacienții cu antecedente de HTA, în hipertrofia ventriculară stângă (HVS), în diabetul zaharat (DZ), fibrilația atrială sau cardiopatia ischemică.

Disfuncția distolică (DD) este un factor care predispuie apariția manifestărilor de insuficiență cardiacă (IC). Forma de IC, în care prezența simptomelor și semnelor clinice de insuficiență cardiacă se însoțește de o funcție diastolică anormală și de o funcție sistolică normală (evaluată prin fracția de ejeție), a fost denumită conform ghidului de insuficiență cardiacă ACCA/AHA: "insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție păstrată" (ICFEP) [2].

DD reprezintă o etapă în evoluția unor patologii, precedând instalarea disfuncției sistolice: HTA, stenoza aortică, cardiomiopatia hipertrofică obstructivă, cardiopatia ischemică (CI) [5].

DD este definită ca o rezistență crescută la umplerea ventriculului stâng, de cauze variabile: obstrucția mecanică a umplerii (fibroza miocardică), afectarea relaxării și a complianței ventriculare (HVS, CI).

Conform studiului OLMSTED COUNTY, DD a fost depistată la 20% dintre subiecții aparent sănătoși și la mai mult de 45% din pacienți cu HTA sau CI [3].

#### *Mecanismele fiziopatologice în disfuncția diastolică și insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție păstrată*

Mecanismele ce stau la baza anomaliilor din cadrul disfuncției diastolice pot fi divizate în 2 categorii: factori intrinseci, proprii miocardului și factori extrinseci miocardului. Factorii intrinseci sunt factori legați de cardiomiocite și matricea

extracelulară, iar cei extrinseci se referă la activarea neuro-hormonală și endotelială [1].

În cardiomiocit au loc modificări ale homeostazei calciului intramiocitar, prin anomalii ale canalelor sarcolemale de calciu, anomaliile ale recaptării calciului în reticulul sarcoplasmatic, prin scăderea activității Ca ATP-azei, anomalii ale fosforilării unor proteine care influențează activitatea Ca ATP-azei (calmodulina, fosfolamban). Astfel, toate aceste anomalii conduc la creșterea concentrației de  $Ca^{2+}$  și întârzierea scăderii calciului citosolic în diastolă. Aceste schimbări influențează atât procesul de relaxare activă, cât și rigiditatea pasivă a miocardului [4].

Relaxarea ventriculară este un proces dinamic, care este cauzat de relaxarea izovolumetrică și de umplerea ventriculară timpurie. Miofilamentele proteice contractile conțin filamente dense de miozină și filamente subțiri de actină. Atașarea de actină se efectuează prin intermediul tropomiozinei și troponinei (Tn) T, C și I. Procesul de relaxare miocardică activă este consumator de energie, hidroliza ATP, permițând prin energia eliberată detașarea miofilamentelor de miozină și cele de actină, disocierea calciului de pe troponina C și recaptarea activă a calciului în reticulul sarcoplasmatic [6,1]. Funcția diastolică normală necesită concentrații scăzute ale produșilor de hidroliză ai ATP în citosol (ADP și fosfat anorganic). Creșterea concentrațiilor produșilor de hidroliză ai ATP sau scăderea raportului ADP/ATP conduce la DD. Aceste modificări sunt cauzate de capacitatea scăzută de reciclare a ADP în ATP prin deficit de fosfocreatină [9].

Sinteza colagenului și degradarea sa reprezintă condiția fiziologică optimală în menținerea echilibrului matricei extracelulare. Deformarea structurii tisulare, modificările ce au loc în citoscheletul miocitului și al matricei extracelulare au un rol important în determinismul disfuncției diastolice [7].

Matricea extracelulară a miocardului este compusă din 3 constituenți [8,1]:

1. proteine fibrilare (colagen tip I, colagen tip III și elastina)
2. proteoglicani
3. substratul membranei proteice (colagenul tip IV, laminina și fibronectina).

Modificările proteinelor fibrilare, alterarea colagenului fibrilar, cum ar fi cantitatea, distribuția, geometria, raportul dintre colagenul tip I și cel de tip III, contribuie la dezvoltarea DD. Reglarea sintezei colagenului este influențată de factori mecanici (pre- și post-sarcină); factori neuro-hormonali (activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) și a sistemului nervos simpatic (SNS)); factori de creștere și citokine (factor de creștere al țesutului conjunctiv- TGF, factor de creștere epidermal, interleukin 1- IL 1, tumor necrosis factor- TNF). Degradarea colagenului are loc sub influența enzimelor proteolitice, metalo-proteinaze zinc-dependente. În acest context, se poate menționa că orice modificare privind balanța producției și degradării colagenului fibrilar determină alterarea funcției diastolice și poate să condiționeze în timp apariția DD [9,10].

Fibroza miocardică este un factor ce contribuie la DD la pacienții hipertensivi și este exprimată prin creșterea cantității de colagen fibrilar din interstițiul miocardic. Trialurile clinice efectuate până în prezent au evidențiat o corelație strânsă între rigiditatea miocardului VS și cantitatea de colagen, respectiv cu nivelele plasmatiche ale markerilor fibrozei [11]. Studiul HyperGen a raportat o relaxare alterată la 18% dintre subiecții

hipertensivi cu geometrie normală a VS și la 31% dintre cei cu remodelare concentrică a VS [12].

Este necesar de menționat că propeptida carboxi-terminal al procolagenului tip I (PICP) este eliberată în timpul sintezei colagenului tip III din precursorul său

(procolagen tip I). Evaluările clinico-experimentale realizate au adus evidențe certe privitor la corelația între fibroza miocardică și concentrația în ser de PICP în HTA. Astfel, nivelul ridicat de PICP reprezintă un prognostic nefavorabil în IC cronică și un risc major de mortalitate cardiovasculară la pacienții după infarct miocardic [13,14].

Produșii finali ai procesului de glicozilare sunt responsabili de creșterea activității proinflamatorii, creșterea producerii anionilor superoxizi și a stresului oxidativ, de îmbătrânirea prematură a celulelor endoteliale, astfel contribuind la fibroza ventriculară și DD [10].

Criterii de diagnostic

Consensul Societății Europene de Cardiologie propune 3 criterii simultan obligatorii pentru diagnosticul insuficienței cardiace cu fracția de ejeție păstrată (ICFEP) [2,5]:

- semne și simptome de IC congestivă (criteriile Framingham)
- funcția sistolică a VS normală sau ușor alterată ( FE  $\geq$  45-50%)
- elemente obiective de alterare a relaxării VS, a umplerii, distensibilității și rigidității miocardului.

Diagnosticul ICFEP se poate realiza prin mijloace invazive sau non-invazive. Cateterismul cardiac se consideră metodă „standard de aur” în evaluarea funcției diastolice prin măsurarea directă a presiunilor telediasolice, dar presupune experiență și complexitate, precum și asumarea unor riscuri de către pacient.

Ecocardiografia, prin dezvoltarea tehnicilor Doppler, este astăzi principala metodă non-invazivă de evaluare a funcției diastolice ventriculare. Evaluarea ecocardiografică se efectuează prin înregistrarea fluxului diastolic mitral, a fluxului venos pulmonar, a vitezelor miocardice la nivelul inelului mitral prin tehnica Doppler tisular și prin evaluarea vitezei de propagare a fluxului intraventricular în modul M-color.

#### **Strategii terapeutice în disfuncția diastolică și insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție păstrată**

Prezența DD identifică pacienții hipertensivi cu risc cardiovascular crescut (indiferent de valorile TA și de indexul masei VS), iar depistarea precoce a acestora poate ajuta la realizarea unei scheme de tratament ghidate de încadrarea hipertensivului în clasa de risc corespunzătoare și prevenirea afectării organelor țintă.

Managementul ICFEP are 2 obiective primordiale: reducerea consecințelor DD (congestia venoasă pulmonară și/sau sistemică, intoleranța la efort) și eliminarea factorilor cauzali ai disfuncției diastolice (HTA necontrolată, ischemia miocardică) [15].

Teoretic, orice agent terapeutic care scade TA și promovează regresia hipertrofiei ventriculare stângi poate avea beneficii în ameliorarea relaxării VS, însă nu există date concrete din trialurile randomizate privind efectele benefice ale anumitor clase de medicamente asupra reducerii morbidității și mortalității la această categorie de pacienți.

Tratamentul disfuncției diastolice implică următoarele obiective fiziopatologice [2, 16]:

- reducerea simptomatologiei congestive, a stazei pulmonare și sistemice ce are la bază utilizarea diureticilor;
- reducerea frecvenței cardiace pentru îmbunătățirea umplerii miocardului VS prin creșterea duratei diastolei, menținerea/restabilirea ritmului sinusal (antagoniști de calciu, beta-adrenoblocante)
- promovarea regresiei VS și ameliorarea complianței pereților ventriculari

(IEA, ARA II, antagoniștii aldosteronului)

Mecanismul fiziopatologic central în IC fiind remodelarea miocardică și activarea neuro-hormonală, blocanții SRAA sunt indispensabili în tratamentul ICFEP.

Studiile clinico-experimentale realizate au demonstrat că interacțiunea angiotensinei II (Ag II) cu receptorul său tip I (AT<sub>1</sub>) are un rol primordial în alterarea metabolismului de colagen tip I și dezvoltarea fibrozei miocardului. Fibroza cardiacă este responsabilă de creșterea rigidității miocardice intrinsece, condiționând ulterior alterarea proprietăților diastolice ale VS [16].

Antagoniștii canalelor de calciu au demonstrat un efect benefic direct asupra funcției diastolice prin micșorarea concentrației de Ca<sup>2+</sup> în citoplasmă și relaxarea miocardică și printr-un mecanism indirect manifestat prin reducerea valorilor TA, reducând ischemia miocardică și hipertrofia VS. Conform studiilor clinice, antagoniștii canalelor de calciu au sporit toleranța la efort fizic la pacienții cu ICFEP.

Întrucât aldosteronul promovează producția de colagen și fibroza cardiacă, antagoniștii aldosteronului au un efect benefic în tratamentul IC diastolice. Astfel, administrarea acestor remedii contribuie la încetinirea expansiunii de colagen și reducerea hipertrofiei VS. Conform unui studiu clinic s-a demonstrat că canrenon (principalul metabolit activ al spironolactonei) a îmbunătățit parametrii funcției diastolice la pacienții cu HTA [17].

Aprecierea eficacității spironolactonei a fost efectuată într-un studiu placebo, controlat, care a înrolat 30 pacienți cu DD izolată, durata tratamentului fiind de 4 luni. Spre finele perioadei de supraveghere s-a documentat o îmbunătățire semnificativă a raportului E/A și a timpului de decelerație [18].

Menținerea frecvenței cardiace normale și a ritmului sinusal are o importanță majoră pentru pacienții cu disfuncție diastolică. Pentru controlul frecvenței cardiace, tratamentul betablo-cant este de primă intenție, cu efectele cunoscute de scădere a consumului de oxigen, a cronotropismului, a postsarcinii și creșterea timpului de umplere în diastolă [19].

Creșterea rigidității miocardice este atribuită dezvoltării fibrozei prin acumulare de colagen în exces, dar și legăturilor încrucișate, care se formează între moleculele de colagen. Formarea acestor legături este favorizată de produșii finali ai glicozilării avansate (advanced glycosylation end-products, AGE) [20]. Studiile experimentale și clinice au studiat efectul unui inhibitor al formării AGE (advanced glycosylation end-products) asupra rigidității vasculare și miocardice. Alagebrium, inhibitorul formării AGE, (3-phenacyl-4,5-dimethyl-thiayolium chloride, ALT-711) este primul dintr-o nouă clasă de agenți terapeutici, care desfac legăturile încrucișate favorizate de AGE dintre proteinele din matricea interstițială. În studiile umane, alagebrium a redus semnificativ masa miocardului VS și a dus la o îmbunătățire evidentă a umplerii VS, concomitent cu creșterea toleranței la efort și a calității vieții pacienților cu IC cu FE >50% [21,22].

În consensul Societății Europene de Cardiologie din 2007, pe baza mai multor studii populaționale între anii 2003-2006 s-a concluzionat că prognosticul pacienților cu IC diastolică este același cu al celor cu IC sistolică. Odată spitalizați pentru decompensarea IC, pacienții cu IC diastolică au 50% șanse de reintrare în următoarele luni, rata mortalității anuale fiind de 5-6%, iar supraviețuirea la 5 ani este de 36%, aceeași cu cea a pacienților cu IC sistolică [2].

Se estimează că pacienții hipertensivi cu vârsta de 65 de ani și cu DD vor dezvolta IC pe parcursul următorilor 5 ani [41]. Astfel, tratamentul efektiv va stopa sau reduce potențialul număr de pacienți cu DD și va preveni dezvoltarea de IC [23].

## Concluzii

Insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție păstrată este o entitate clinică frecventă, asociată cu o rată crescută a morbidității și mortalității. Pentru diagnosticul DD și ICFEP sunt necesare criteriile specifice, confirmate prin investigații invazive sau non-invazive. Ecografia a adus informații importante legate de fiziopatologia DD și ICFEP, a rafinat metodele de diagnostic ale acestor entități, a devenit o modalitate curentă de cateterism cardiac non-invaziv, prin capacitatea sa de a determina parametrii funcției diastolice ventriculare.

Tratamentul ICFEP constă în identificarea cauzelor, ameliorarea simptomelor congestive și a factorilor precipitanți, neexistând un algoritm clar și o strategie ideală de tratament la acești pacienți.

## Bibliografia:

1. Zile MR., Brutsaert D.L. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure, part II: causal mechanisms and treatment. *Circulation*. 2002; 105: 1503-8
2. Paulus W. Et al. How to diagnose distolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis oh heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2007; 28(20):2539-2550
3. Redfield M.M., Jacobsen S.J, Burnett et al. Burden of sistolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the score of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003, J.Am. Med. Assoc. 289: 194-202
4. Apstein CS., Morgan JP. Cellular mechanism underlying left ventricular distolic dysfunction. *Left ventricular Diastolic Dysfunction and Heart Failure*. Philadelphia. Febiger. 1994: 3-24
5. Zile MR, Brutsaert D.L. New concepts in distolic dysfunction and diastolic heart failure, part I: diagnosis, prognosis and measuremets of diastolic function. *Circulation*. 2002; 105:1387-1393
6. Ingwell J.S. Energetics of the normal and failing human heart: focus on the creatine kinase reaction. *Adv. Org Biol*. 1998; 4: 117-141
7. Bronzweer J.G., Paulus WJ. Matrix cytoskeleton or myofilaments: which one to blame for diastolic left ventricular dysfunction? *Prog Cardiovasc Dis* 2005; 47(4): 276-84
8. Weber K.T, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin-angiotensin- aldosterone system. *Circulation*. 1991; 83: 1849-1865
9. Cooper G. Cardiocyte cytoskeleton in hypertrophied myocardium. *Heart Failure Rev*. 2000; 5, 187-201
10. Susic D., Frohlich E.D. The aging hypertensive heart: a brief update: *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5(2): 104-10
11. Muller- Brunotte R., Kahon T. et al. Myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in patients with hypertension: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA). *J Hypertens*. 2007; 25; 1958-1966

12. De Simone G., Kitzmann D.W., et al. Left ventricular concentric geometry is associated with impaired relaxation in hypertension: The Hyper Gen study. *Eur Heart J.* 2005; 26: 1039-1045
  13. Diez J., Querejeta R., Lopez B. et al. Losartan- dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. *Circulation* 2002; 2512-2517
  14. Lopez B., Gonzales A. et al. The use of collagen- derived serum peptides for the clinical assessment of hypertensive heart disease. *J Hypertens* 2005; 23: 1445-1451
  15. Linda Brookes MSc, Scott D., Solomon et.al. Diastolic Heart Failure and RAAS Inhibition, *Medscape Cardiology.* 2006; 10(2)
  16. Voors AA.,de Jong RM. Treating diastolic heart failure. *Heart* 2008; 94:971-972
  17. Grandi AM., Imperiale D, Santillo R. et al. Aldosterone antagonist improves diastolic function in essential hypertension. *Hypertension* 2002; 40: 647-652
  18. Roongsritong C., Sutthian P. et al. Spironolactone improves diastolic function in the elderly. *Clin Cardiol.* 2005; 484-487
  19. Bergstrom A., Andersson B., et al. Effect of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function. Results of the Swedish Doppler-echocardiographic study ( SWEDIC). *Eur J Heart Fail.* 2004; 6: 453-461
  20. Aronson D., Cross- linking of glycated collagen in the pathogenesis of arterial and myocardial stiffening of aging and diabetes. *J Hyperten* 2003; 21 (1): 3-12
  21. Bahlender JM., Franke S, Stein G, et al. Advanced glycation end-products and the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: F645-659
  22. Hartog JWL, Voors AA et al. Clinical and prognostic value of advanced glycation and-products in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2007; 28(23): 2879-2885
  23. Aurigemma GP, Gardin J., et al. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly. The Cardiovascular Health Study. *Am Coll Cardiol* 2001; 37:1042-8
-