

FUNCȚIA DIASTOLICĂ A VENTRICULULUI STÂNG ȘI ROLUL EI ÎN PERFORMANȚA CARDIACĂ

LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC FUNCTION AND ITS ROLE IN MYOCARDIAL PERFORMANCE

Nadejda SAPOJNIC

cercetător științific

IMSP „Institutul de Cardiologie”, laboratorul „Hipertensiuni arteriale”

Rezumat

Funcția diastolică a ventriculului stâng (VS) joacă un rol important în fiziologia cardiacă și performanța miocardică. Lusitropia este abilitatea cardiomiocitului de a se relaxa. Statutul lusitropic este determinat atât de influențe biochimice cât și biomecanice ale inimii. Stimularea β-adrenergică alterează funcția diastolică prin fosforilarea fosfolambanului. Troponina I, o proteină reglatorie a procesului de cuplare excitație-contrație, este vitală pentru menținerea statului diastolic. Colagenul extracelular determină rigiditatea camerală. Proprietățile pasive ale ventriculului stâng sunt evaluate în faza diastazei și contracției atriale. Disfuncția diastolică este responsabilă pentru 1/3-1/2 din toate cazurile de insuficiență cardiacă congestivă.

Examenul Doppler ecocardiografic este o metodă neinvazivă și sigură de evaluare a funcției diastolice și se realizează prin măsurarea presiunilor și volumelor cu obținerea unei curbe, care ilustrează relația presiune-volum sistolică și diastolică. Tratatamentul farmacologic este selectat în dependență de tipul și stadiul disfuncției diastolice.

Summary

Left ventricular diastolic function plays an important role in cardiac physiology and myocardial performance. Lusitropy, the ability of the cardiac myocytes to relax, is affected by both biochemical events within the myocyte and biomechanical events in left ventricle. β-Adrenergic stimulation alters **diastole** by enhancing the phosphorylation of phospholamban. Troponin I, a regulatory protein involved in the coupling of excitation to contraction, is vital to maintaining the diastolic state; depletion of troponin I can produce diastolic dysfunction. Extracellular collagen determines myocardial stiffness. The passive properties of the left ventricle are most accurately measured during the diastasis and atrial contraction phases of **diastole**. Diastolic dysfunction is responsible for more than 1/3 to 1/2 of congestive heart failure cases. Doppler echocardiography is the accepted, reliable method for diagnosing diastolic dysfunction. Diastolic abnormalities can be conceptualized by using pressure-volume loops that illustrate myocardial work and both diastolic and systolic pressure-volume relationships. Pharmacological therapy is tailored to the cause and type of diastolic dysfunction.

Introducere

Funcția diastolică a ventriculului stâng (VS) joacă un rol important în fiziologia cardiacă și performanța miocardică. Lusitropia este abilitatea cardiomiocitului de a se relaxa. Statutul lusitropic este determinat atât de influențe biochimice și biomecanice (relaxarea activă), cât și de proprietățile biofizice ale inimii (rigiditatea pasivă).

Conceptual, diastola ventriculară poate fi divizată în 4 faze [1]:

1. Relaxarea isovolumetrică – perioada de la închiderea valvei aortice (VAo) până la deschiderea valvei mitrale (VM). Este ergodependentă și nu contribuie la umplerea ventriculară.
2. Umplerea rapidă – survine imediat după deschiderea VM și este responsabilă pentru 80-85% din umplerea VS [1]. Este determinată de gradientul transmitral de presiune.
3. Umplerea lentă sau diastasis – determină doar 5% din capacitatea de umplere ventriculară.
4. Con tracția atrială – contribuția reprezintă doar 15% din volumul ventricular restant, dar rolul devine crucial în menținerea debitului cardiac în timpul efortului fizic, tahicardiei, funcției sistolice/diastolice compromise la

vârșnici, la care umplerea ventriculară pasivă precoce se alterează, dar umplerea globală este menținută datorită unei importante contribuții ale sistolei atriale. La ei, 30% din debitul cardiac depinde de această contracție.

Relaxarea miocardică are loc în mai multe etape ergodependente, care încep prin disocierea Ca²⁺ de la troponina C, detașarea actino-miosinică, fosforilarea fosfolambanului (inhibitor reversibil al pompei Ca²⁺-ATP-azei sarcoplasmice) cu sechestrarea Ca²⁺ în reticulul endoplasmatic (RE), urmată de extruzia Ca²⁺ din citoplasmă și revenirea sarcomerelor la starea de repaus. Stimularea β-adrenergică alterează diastola prin catalizarea fosforilării fosfolambanului. Troponina I, proteină reglatorie-cheie în cuplarea excitației-contrație, este vitală pentru realizarea normală a funcției diastolice; depleția de troponină I poate induce disfuncție diastolică. La nivel cameral, acest proces rezultă în declinul presiunii în VS la un volum constant al camerei ventriculare (relaxare isovolumetrică), apoi urmează umplerea ventriculară, care se realizează la presiuni variabile (relaxare auxotonică). Relaxarea auxotonică este influențată de rigiditatea pasivă. Relaxarea pasivă (rigiditatea) reprezintă modificarea presiunii intracamerale indusă de modificările

de volum (dp/dV), invers proporțional distensibilității. Ea este influențată de proprietățile viscoelastice ale miocardului. Matricea extracelulară include collagen, fibronectină și elastină, dar și mai este o sursă de factori de creștere. Adeziunea cardiomiocitului către matricea extracelulară este realizată via integrale, receptori membranari, care transduce excitația mecanică din ambianța celulei într-o cascadă de evenimente enzimatică intracelulare. Matricea de collagen este determinanta majoră a rigidității miocardului, iar excesul acesteia cauzează disfuncție diastolică.

Definiție și importanță clinică

Insuficiența cardiacă diastolică (ICD) este un sindrom clinic caracterizat prin semne și simptome ale IC în prezența unei FE păstrate (≥ 0.50) și funcției diastolice anormale [2].

Disfuncția diastolică (DD) este definită ca anomalii de umplere și relaxare ventriculară [2].

Deci, dacă DD descrie o anomalie a proprietăților mecanice ale cordului, ICD descrie un sindrom clinic.

DD este responsabilă pentru circa 40% din toate cazurile de insuficiență cardiacă congestivă (ICC) [2]. Prevalența este semnificativ mai înaltă la afro-americieni, femei și progresează odată cu vârsta, astfel că după 80 ani depășește pe cea a IC sistolice. O anchetă Framingham arată că 50% din pacienți cu IC au funcție sistolică păstrată, mortalitatea anuală fiind de 6,2%, comparativ cu 18,9% la pacienți cu IC prin disfuncție sistolică [3]. Rata anuală a mortalității prin ICD reprezintă 2-3% [4]. Studiile prospective, care examinează prevalența ICD printre pacienții spitalizați, au arătat că aceasta reprezintă aproximativ 50% printre pacienții cu vârstă peste 70 ani [3]. Dovezile demonstrează că la această categorie de pacienți rata mortalității prin ICD este virtual similară cu cea prin IC sistolică [2]. Costul estimat al tratamentului pacienților cu ICD reprezintă 25% din costul total al tratamentului ICC [2].

Tabloul clinic

Semnul cel mai precoce al ICD este dispneea la efort. Rigiditatea camerală sporită determină impotența creșterii volumului telediastolic la efort. Ca rezultat, volumul-bătăie nu va spori adecvat necesităților și se va instala congestia venoasă pulmonară, care poate să se manifeste prin dispnee paroxistică nocturnă, ortopnee în caz de puseu hipertensiv, tahidisritmii.

Examenul fizic evidențiază distensie venoasă cervicală (50%), fibrilație atrială (peste 75% din pacienți cu ICD), zgomotul III-IV cardiac, raluri pulmonare, deplasarea apexului cardiac [2].

Cauzele principale ale ICD sunt [3]:

1. Reducerea distensibilității diastolice VS prin:
 - diminuare primitivă a distensibilității camerei VS prin alterare intrinsecă a miocardului (cardiomiopatii restrictive prin hemocromatoză, fibroză și amiloidoză);
 - o îngroșare parietală prin remodelare concentrică a VS, întâlnită în HTA, stenoză aortică și cardiomiopatie hipertrofică. VS se contractă bine, dar rigid, se umple greu, antrenând o reducere a volumului telediastolic și o creștere importantă a presiunii telediastolice și a presiunii în amonte;
 - o prelungire ischemică a relaxării;
 - compresie extrinsecă (tamponada pericardică).
2. Încetinirea relaxării. Relaxarea VS poate fi prelungită în caz de remodelare concentrică a VS (HTA, cardiomiopatii

hipertrofice, ischemie miocardică, infiltrație parietală cu substanță nemusculară), când umplerea este încetinită și necesită pentru a fi optimă toată durata diastolei. Când aceasta e redusă, de ex. în tahicardie, umplerea este insuficientă cu condiționarea: creșterii presiunii în amonte în atrium stâng cu periclitarea golirii acestuia, rezamorarea VS cu reducerea volumului sistolic și oferind explicația absenței simptomelor funcționale între puseuri.

3. Dereglări de ritm. În tahidisritmii (fibrilație atrială), când relaxarea este încetinită, contracția atrială poate furniza 40% din umplere, iar dispariția ei duce la apariția unui puseu congestiv.

ICD se caracterizează printr-o creștere a presiunii de umplere a VS, coexistând cu o funcție sistolică păstrată. În primul timp, VS se umple prin creșterea presiunii în amonte (atrium stâng, apoi capilarul pulmonar) cu apariția semnelor congestive și riscului de disritmii atriale. Într-un stadiu mai evoluat, VS nu se poate umple complet în telediastolă, deoarece volumele telediastolic și sistolic sunt reduse.

Se cunosc 3 stadii ale DD [2]:

Stadiul I: reducerea umplerii ventriculare în protodiastolă în prezența unei presiuni normale în VS și AS cu complianță nealterată. Complianța reprezintă distensibilitatea VS sau modificările de volum față de variațiile de presiune (dV/dP). Clinic, pacientul este asimptomatic în repaus, dar poate prezenta reducerea capacității de efort, datorită umplerii ventriculare anormale.

Satadiul II (pseudonormalizare): presiunea de umplere a AS și VS sporesc, iar complianța VS scade semnificativ. Clinic pacienții prezintă dispnee de efort.

Stadiul III (final): alterare restrictivă severă a umplerii ventriculare și complianță ventriculară redusă sever. Clinic, pacienții prezintă diminuarea marcată a capacității funcționale, disritmii atriale (fibrilație atrială, aritmii supraventriculare). Acest stadiu reprezintă, de fapt, insuficiența cardiacă diastolică.

The European Study Group on Diastolic Heart Failure propune 3 condiții obligatorii pentru diagnosticarea ICD [5]:

- Semne sau simptome de ICC;
- Funcție sistolică normală sau ușor compromisă
- Dovezi ale anomaliei de relaxare, umplere, distensibilitate sau rigiditate diastolică.

Aceste criterii au fost supuse numeroaselor critici, astfel că Levi și Vasan înaintează criteriile proprii pentru diagnosticarea ICD [6]:

- Semne și simptome clinice certe de ICC, care răspund la tratament diuretic;
- Dovezi obiective ale funcției sistolice păstrate ($FE > 0.50$) timp de 72 ore de la un eveniment acut, asociat ICC;
- Dovezi obiective ale DD.

Explorări complementare

Examenul radiologic denotă stază venocapilară pulmonară perihilară, cardiomegalie sau indice cardiotoracic normal.

Măsurarea funcției diastolice

Cateterismul stâng permite evaluarea funcției diastolice pasive a VS prin calculul rigidității camerale, conținând presi-

unea telediastolică și volumul VS, presiunea diastolică minimă, presiunea diastolică cu/sau fără umplere rapidă și contribuția atrială. Metoda este considerată „standard de aur” în evaluarea funcției diastolice VS.

Examenul Doppler ecocardiografic este o metodă neinvazivă și sigură de evaluare a funcției diastolice și se realizează prin măsurarea presiunilor și volumelor cu obținerea unei curbe, care descrie în telesistolă o linie dreaptă, care caracterizează elastața maximă și în diastolă o curbă, care caracterizează complianța ventriculară. Alterarea funcției sistolice modifică curba elastaței, iar alterarea funcției diastolice modifică curba complianței. În ICD organismul are de ales între a restaura presiunile normale și a suporta un debit cardiac scăzut sau să mențină debitul cu prețul unei presiuni crescute, astfel că curba respectivă se deplasează în sus și la stânga.

Evaluarea funcției diastolice poate fi divizată în mod arbitrar în determinarea parametrilor relaxării active și rigidității pasive. Parametrii relaxării active sunt:

- Viteza maximă a fluxului mitral (E) – viteza fluxului transmitral în protodiastolă. Pe parcursul relaxării ventriculare, odată cu descreșterea presiunii VS, viteza fluxului transmitral crește, generând unda E la examenul Doppler ecocardiografic. În mod normal, viteza cea mai mare a fluxului transmitral se înregistrează în diastolă precoce (protodiastolă), imediat după deschiderea valvei mitrale (VM). Creșterea treptată a presiunii în VS determină descreșterea gradientului presional transmitral. Rata descreșterii gradientului presional este denumită timpul de decelerare a undei E (TD), care este un indicator al complianței ventriculare; cu cât presiunea în VS crește mai rapid, cu atât devine mai scurt TD.

- Con tracția atrială (unda A) – reprezintă gradientul presional transmitral în telediastolă, produs de contracția atrială. Presiunea în AS crește odată cu contracția atrială în faza IV a diastolei (telediastolă), sporind gradientul presional transmitral și producând o nouă deflecție la examenul Doppler ecocardiografic, determinând viteza undei A mitrale. Con tracția atrială depinde de complianța, volumul și contractilitatea AS, deoarece aceasta are loc în mod normal după relaxarea completă a VS. Dat fiind faptul, că contribuția contracției atriale la umplerea VS în diastolă reprezintă ~ 30%, la examenul ecocardiografic unda A mitrală are o amplitudine mai mică comparativ cu unda E mitrală, iar raportul $E/A > 1$.

Modificările ecocardiografice conform stadiilor de progresie a DD sunt:

Stadiul I – dimensiunile AS sunt normale, dar la examenul ecocardiografic poate apărea „hipocontractil”. Funcția sistolică este normală. Velocitatea fluxului transmitral în protodiastolă (unda E) e puțin redusă, viteza undei A puțin majorată, raportul $E/A \leq 1$ și TD prelungit.

Stadiul II – viteza undei E și diminuarea vitezei undei A, iar TD e normal din cauza sporirii presiunii în AS în contrapondere descreșterii presiunii în VS în protodiastolă. Această pseudo-normalizare poate condiționa erori de diagnostic ai DD. AS este mărit în dimensiuni, iar presiunea telediastolică în AS și VS sunt crescute.

Stadiul III – presiunile de umplere sunt marcat majorate, AS hipococontractil, mărit în dimensiuni. Presiunea în AS e mărită, dar viteza fluxului transmitral protodiastolic scade brusc din

cauza majorării rapide a presiunii în VS necompliant, astfel că telediastolă produce o umplere minimă sau chiar absența ei.

Mai recent, relaxarea activă isovolumetrică este cuantificată prin calculul

- peak-ului descreșterii instantanee a presiunii VS imediat după închiderea VAO ($-dp/dt$);
- timpului de relaxare isovolumetrică (TRIV) – intervalul de timp de la închiderea VAO și până la deschiderea VM;
- timpului descreșterii presiunii isovolumetrice a VS (τ). Acesta este cel mai utilizat parametru de evaluare a relaxării isovolumetrice și reflectă timpul necesar descreșterii presiunii în VS cu 2/3 de la inițial.

Distensibilitatea sau complianța VS (relaxarea auxotonică) (dV/dP) promovează dovezi diagnostice suplimentare pentru DD și se caracterizează prin creșterea presiunii telediastolice VS sau presiunii venopulmonare medii în prezența unui volum telediastolic normal sau scurtarea TD a undei A. Poate fi examinată atât prin examen Doppler ecocardiografic, cât și prin metode radionuclide și RMN.

Rigiditatea se contrapune distensibilității și e definită ca modificarea presiunii indusă de modificările de volum (dp/dV). Este de fapt, rezistența VS la presiunea sistolică înaltă; este mai mică la volume mici și sporește la volume mai mari.

Dopplerul tisular evaluează viteza de relaxare regională. Ventriculografia isotopică determină indicii de umplere ventriculară rapidă și e mai practică decât Dopplerul cardiac, datele furnizate fiind mai ușor de interpretat.

În final, determinarea nivelului seric al neurohormonului peptidului natriuretic B este un test sanguin important în evaluarea ICD. Peptidul natriuretic atrial (ANP) și peptidul natriuretic B (BNP) sunt sintetizați de către miocitele atriale și respectiv ventriculare. Sporirea presiunii în AS se soldează cu eliberarea imediată a ANP, în timp ce BNP reflectă o suprasolicitare cu volum sau presiune de durată. Ca răspuns la stresul hemodinamic, BNP este eliberat în circulația sangvină cu inducerea natriurezei, vasodilatației, inhibiției sistemului renin-angiotensină-aldosteron. BNP este un marker biochimic puternic al disfuncției diastolice atunci, când disfuncția sistolică este absentă. Activitatea plasmatică sporită a BNP este un predictor independent pentru ICC, este mai exact decât datele clinice pentru diferențierea cauzelor de dispnee.

Tratamentul DD

La fel ca și în IC sistolică, se recomandă evitarea efortului fizic marcat și dieta cu restricție de sare. Suprasolicitarea fizică determină creșterea frecvenței contracțiilor cardiace și scurtarea diastolei cu majorarea anormală a presiunii în AS.

Nu există un tratament farmacologic lusitrop specific ICD. Principiile generale de management, recomandate de ACC/AHA [7], prevăd controlul hipertensiunii arteriale, prezervarea ritmului sinusal, înlăturarea ischemiei miocardice și diminuarea suprasolicitării cu volum.

Reglatorii fluxului ionic includ blocantele canalelor de Ca^{2+} și agenți Ca^{2+} -sensibilizatori. Antagoniștii canalelor de Ca^{2+} ameliorează relaxarea miocardică și cresc umplerea ventriculară. Ele scad concentrația citosolică de Ca^{2+} și reduc postsarcina. Antagoniștii nondihidropiridinici (diltiazem, verapamil) pot fi benefici în această situație, deoarece nu

produc vasodilatație periferică și activare simpatică. Agenții Ca²⁺-sensibilizatori sporesc sensibilitatea miofilamentelor către Ca²⁺ cu efect inotrop pozitiv. Levosimendanul prezintă un inotropism moderat, iar la pacienții cu stadii finale de ICC acesta sporește rata relaxării miocardice. La concentrații înalte, levosimendanul inhibă fosfodiesteraza III.

Intervenții asupra sistemului nervos autonom. Agoniștii β-adrenergici, ca Xamoterolul, sporesc AMP-c intracelular și prin aceasta acționează direct asupra lusitropiei, prezentând o potență lusitropică de 4 ori mai înaltă decât inotropică. Totuși, utilizarea de durată a acestui grup de medicamente este însoțită de creșterea mortalității și morbidității prin IC. β-adrenoblocantele sunt recomandate pentru efectul lor bradicardisant, prelungesc diastola și ameliorează condițiile de umplere ventriculară și ale relaxării. Carvedilolul, β-blocant cu proprietăți de α1-antagonist, determină vasodilatație cu diminuarea postsarcinii și tensiunii parietale ale VS, ameliorează sensibilitatea baroreceptorilor cu devierea sistemului nervos autonom de la hiperreactivitate simpatică și micșorează stress-ul oxidativ. Datorită acestor efecte carvedilolul este recomandat în tratamentul IC.

Inhibitorii de fosfodiesterază, enzimă care catalizează degradarea ATP cu formarea AMP-c, amplifică contractilitatea miocardică. Milrinona pare să accelereze captarea Ca²⁺ de către reticulul endoplasmatic (RE) via creșterea activității

Ca²⁺-ATP-azei reticulare. Acest grup de medicamente poate fi utilizat în tratamentul pacienților cu exacerbări acute ale ICC, dar cu probabilitatea sporirii mortalității.

Agenți neurohumorali – inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei II (IEC), antagoniștii receptorilor de angiotensină II (ARA) și antagoniștii aldosteronului, sunt utilizați pentru ameliorarea relaxării ventriculare și încetinirea /reversia remodelării VS.

Astfel, cel mai bun tratament al DD/ICD este cel etiologic.

Concluzii

DD joacă un rol major în ICC și progresia majorității patologiilor cardiovasculare. Semnele și simptomele cele mai precoce ale ICD includ dispnee de efort și fibrilația atrială. Chiar dacă cateterismul cardiac rămâne a fi „standardul de aur” în evaluarea diagnostică a DD, ecocardiografia Doppler reprezintă o metodă practică și de încredere pentru stadializarea ICD.

În pofida absenței unor date certe referitoare la tratamentul specific al ICD, recomandările curente prevăd identificarea cauzelor, înlăturarea factorilor de risc modificabili, controlul semnelor și simptomelor și încetinirea progresiei proceselor cardiomiopatie.

Bibliografie

1. PENELOPE, S., VILLARS, SHANNAN K. HAMLIN et al. - Role of Diastole in Left Ventricular Function, I: Biocemical and Biomechanical Events. Am J of Critical Care. 2004; 13(5):394-402.
 2. PENELOPE S. VILLARS, SHANNAN K. HAMLIN et al. - Role of Diastole in Left Ventricular Function, II: Biocemical and Biomechanical Events. Am J of Critical Care. 2004; 13(6):453-468.
 3. RADU S., MĂDĂLINA RADU – Insuficiența cardiacă diastolică. EMC.ro/23.03.2004.
 4. ZILE M., DIRK L. – New concepts in Diastolic Dysfunction and Diastolic Heart Failure: Part I. Diagnosis, Prognosis and Measurements of Diastolic Function. Circulation. 2005; 105:1387-1393.
 5. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. Eur Heart J. 1998; 19:990-1003.
 6. VASAN R. S., LEVY D. – Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. Circulation. 2000; 101:2118-2121.
 7. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. Circulation. 2005; 112:e154-e235.
-