
Nikola Bošković,¹ Srđan Dedić, Ana Đorđević, Vojislav Giga

ULOGA DIJASTOLNOG STRESEHOKARDIOGRAFSKOG TESTA U DIJAGNOSTICI SRČANE INSUFICIJENCIJE SA OČUVANOM EJEKCIONOM FRAKCIJOM LEVE KOMORE

Sažetak: Prikazujemo slučaj bolesnice stare 68 godina sa dispneom u naporu, blagim pretibijalnim edemima i ehokardiografski verifikovanom uvećanom levom pretkomorom, ali sa očuvanom sistolnom funkcijom leve komore i urednim pritiscima punjenja leve komore u miru. Vrednosti NT-proBNP-a su bile u granicama referentnih vrednosti. Dijastolni streshokardiografski test potvrđuje prisustvo srčane insuficijencije sa očuvanom ejeccionom frakcijom leve komore (HFpEF). Prikaz slučaja govori o kompleksnosti postavljanja dijagnoze HFpEF u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Ključne reči: srčana insuficijencija sa očuvanom ejeccionom frakcijom leve komore, dijastolni streshokardiografski test

Uvod

Dispnea može biti uzrokovana srčanim i nesrčanim oboljenjima. Najčešći uzrok dispneje kod srčanih bolesnika je srčana insuficijencija. Srčana insuficijencija (SI) je klinički sindrom koji se karakteriše kliničkim simptomima (najčešće dispnea i zamor) i kliničkim znacima kongestije (inspirijumski pukoti, povišen jugularni pritisak i periferni edemi). SI nastaje kao posledica različitih oboljenja koja dovode do strukturnih i/ili funkcionalnih poremećaja rada srca koja dovode do smanjenog udarnog volumena i/ili povišenog pritiska punjenja leve komore (2). Skoro polovina bolesnika sa srčanom insuficijencijom (SI) ima očuvanu sistolnu funkciju leve komore (EF) i to stanje se naziva srčana insuficijencija sa očuvanom ejeccionom frakcijom (Heart failure with preserved ejection fraction – HFpEF). Glavni uzrok SI kod ovih bolesnika je dijastolna disfunkcija koja se manifestuje povećanim pritiskom punjenja leve komore bilo u miru ili tokom napora. Međutim, jako je važno napraviti razliku

¹ Nikola Bošković, Srđan Dedić, Ana Đorđević, Vojislav Giga, Klinika za kardiologiju UKCS, belkan87@gmail.com, srdjandedic@gmail.com, skali.ana@gmail.com, voja2011@yahoo.com

između HFpEF i dijastolne disfunkcije, jer, iako je dijastolna disfunkcija glavni patofiziološki mehanizam nastanka HFpEF, nemaju svi bolesnici sa dijastolnom disfunkcijom i klinički manifestnu srčanu slabost. I pored očuvane sistolne funkcije leve komore prognoza ovih bolesnika je isto toliko ozbiljna kao i kod bolesnika sa smanjenom EF (2).

Dijastolna disfunkcija predstavlja stanje kada odgovarajući volumen leve komore (LK), koji je potreban da se održi normalan udarni volumen LK tokom mira ili u naporu, zahteva abnormalno povećanje dijastolnog pritiska punjenja LK. Glavni patofiziološki mehanizmi koji dovode do dijastolne disfunkcije su: 1) poremećena relaksacija miokarda usled neadekvatnog otpuštanja sarkolemalnog kalcijuma, 2) povećana krutost LK usled remodelovanja LK i 3) gubitak dijastolne sukcije usled patološki promenjene relaksacije LK (3, 4).

U kliničkoj praksi, dijagnoza HFpEF-a se zasniva na kriterijumima postavljenim od strane EACVI-a, koji se pre svega zasnivaju na transtorakalnoj ehokardiografiji (TTE). (2) Međutim, veliki broj ovih bolesnika je asimptomatičan u miru, bez znakova hipertrofije LK i povišenog pritiska punjenja LK i ispoljavaju znake i simptome SI tek pri naporu. Kod takvih bolesnika, procena hemodinamskih i ehokardiografskih parametara tokom opterećenja može da pomogne u postavljanju dijagnoze (5). U tu svrhu može da se koristi dijastolni stres ehokardiografski test (SEHO). Nekoliko studija je pokazalo da su merenje E/e' odnosa na maksimumu opterećenja, kao i maksimalne brzine trikuspidne regurgitacije (TR) vrlo lako izvodljivi tokom testa i da su invazivno validirani za procenu povišenog dijastolnog punjenja LK (6, 7). Dijastolni SEHO test se najčešće izvodi na ergo biciklu, sa početnim opterećenjem od 25W, sa povećavanjem opterećenja za 25W na svaka 3 minuta, do dostizanja maksimalne frekvence (220 - godine života) ili postavljenih ehokardiografskih kriterijuma. Najbolji kandidati za ovu vrstu testa su bolesnici sa 1. stadijumom dijastolne disfunkcije sa normalnim pritiskom punjenja LK u miru i znacima usporene relaksacije. Dijastolni SEHO test se smatra pozitivnim za dijagnozu HFpEF-a ukoliko su zadovoljena 3 kriterijuma: 1. E/e' preko 15 tokom maksimuma opterećenja, 2. brzina TR $> 2,8$ m/s i 3. septalno $e' < 7$ cm/s. (2) Grupa autora iz multicentrične studije predložila je i SEHO test po ABCDE protokolu koji, pored normalne procene segmentne kinetike tokom testa, takođe istovremeno procenjuje dijastolnu funkciju (meranjem protoka nad mitralnim ušćem i septalnog i lateralnog e' i brzine TR pri maksimalnom opterećenju), koronarnu rezervu protoka kroz levu prednju descendentnu arteriju i plućnu kongestiju na maksimumu opterećenja (meranjem B linija) (8, 9).

Prikaz slučaja

U ovom radu vam predstavljamo slučaj 68-godišnje žene, koja je upućena kardiologu zbog dispnee u naporu. Bolesnica nema istoriju koronarne bolesti, bez poro-

dične anamneze o koronarnoj bolesti, bivši pušač (prestala pre 20 godina), leči se od hipertenzije poslednjih 8 godina i ima povišene masnoće. Od tegoba navodi nedostatak vazduha u naporu, koje se javlja već pri penjanju na prvi sprat, negira bolove u grudima, lupanje, preskakanje srca, gubitke svesti. Spava na višem uzglavlju. Bolesnica ima indeks telesne mase (ITM) 31,4 kg/m², TA u miru 140/80mmHg uz postojanje blagih pretibijalnih edema. Ostali fizikalni nalaz je uredan. Vrednost LDL-holesterola je bila 3,48 mmol/L, bez odstupanja ostalih laboratorijskih parametara, uključujući i bubrežnu funkciju. Elektrokardiografski se registruje sinusni ritam, frekvence 82/min, bez promene u ST segmentu i T talasu. Trenutno je na terapiji Ramipril 5mg 1x1, Nebivolol 2.5mg 1x1, Atorvastatin 10mg 1x1. Bolesnica je upućena na TTE pregled koji je pokazao da je leva komora normalnih unutrašnjih dimenzija (EDD 51mm, ESD 33mm), normalne debljine zidova (10mm), bez ispada u segmentnoj kinetici. Ukupna sistolna funkcija leve komore je očuvana EF 67%. Protok nad mitralnim ušćem pokazuje usporenu relaksaciju 0,75/0,96 m/s, septalno e' 8 cm/s, lateralno e' 9 sm/s, E/ e' 8,8. Uočava se MR 1+ u uvećanu levu pretkomoru (4.2x5.1x5.4cm, LA volume 42ml/m²). Protoci nad ostalim ušćima su uredni. Bolesnici je uzeta laboratorija radi određivanja NT-proBNP-a koji je bio uredan (98 pg/L). Koronarnom angiografijom je isključeno postojanje značajne epikardne koronarne stenoze.

Bolesnici je potom urađen dijastolni SEHO test po ABCDE protokolu (8). Test je prekinut na 2. minutu II stepena zbog gušenja nakon dostizanja SMF pri Fr 142/min. Subjektivno bez bolova u grudima tokom testa. U naporu i oporavku bez značajne denivelacije ST segmenta i bez poremećaja ritma. Tokom testa nije bilo poremećaja segmentne kinetike. Vrednost koronarne rezerve protoka bila je 2.1. Septalno e' iznosilo je 6 cm/s na maksimumu opterećenja, lateralno e' 7 cm/s, protok kroz mitralnu valvulu se povećao na 0,98/1,12 m/s. E/ e' je iznosio 15.1, brzina TR na maksimumu opterećenja bila je 3,1 m/s. U miru izmerena je 1 B linija, dok je nakon testa bilo 3 B linije, što ukazuje na blagu pulmonalnu kongestiju.

Imajući u vidu nalaz testa bolesnici je dijagnostikovao HFpEF. U terapiju je uveden empagliflozin 10mg 1x1. Na kontroli za 3 meseca bolesnica navodi da bolje podnosi fizički napor, da se dispnea javlja tek nakon većeg fizičkog napora.

Diskusija

U ovom radu smo prikazali bolesnicu sa dipsneom u naporu i normalnim pritiskom punjenja LK u miru, kojoj je nakon dijastolnog SEHO testa dijagnostikovao HFpEF.

HFpEF predstavlja sindrom koji je dosta čest u opštoj populaciji, naročito kod starijih ljudi. Sa normalnim starenjem dolazi do smanjenja end-dijastolnog volumena LK i kod naizgled zdravih starijih ljudi značajno se povećava krutost LK, naročito posle 60-ih godina života, što značajno doprinosi nastanku dijastolne difunkcije LK,

mada nije jasno da li ovi procesi doprinose nastanku HfpeEF-a. (10) Bolesnici sa HFpeEF-om predstavljaju jako raznovrsnu populaciju sa različitim patofiziološkim mehanizmima i komorbiditetima. Pored toga, simptomi i znaci SI mogu se često pripisati HFpeEF-u, kada zapravo mogu biti uzrokovani nekardiološkim uzrocima. Zbog svega toga dijagnoza HFpeEF-a je dosta otežana, naročito kod bolesnika sa komorbiditetima koji mogu oponašati simptome i znake SI, kao što su hronična respiratorna oboljenja i gojaznost. Plućna oboljenja su prisutna kod čak 40% bolesnika sa HFpeEF-om (2).

Osnova dijagnoze HFpeEF-a se zasniva na TTE. Međutim, kao i kod naše bolesnice, pritisak punjenja LK kod HFpeEF-a može biti normalan u miru i bolesnici nemaju simptome, iako na TTE pokazuju znake dijastolne disfunkcije. Upotrebom dijastolnog SEHO testa značajno se povećava mogućnost otkrivanja HFpeEF-a kod ovakvih bolesnika. U studiji Burges i sar. uključeno je 37 bolesnika koji su upućeni na selektivnu koronarnu angiografiju iz klinički indikovanih razloga. Svi bolesnici su bili u sinusnom ritmu, i bolesnici sa nestabilnom anginom, značajnom valvularnom bolešću ili sa prethodnom operacijom srčanih zalistaka su isključeni. Svim bolesnicima je rađen TTE u miru, potom dijastolni SEHO test i potom dijagnostička koronarna angiografija sa kateterizacijom levog srca. Pokazano je da kod bolesnika sa povišenim parametrima punjenja LK odnos E/e' tokom opterećenja jako dobro pozitivno koreliše sa povišenim pritiskom punjenja LK dobijenim invazivnim putem tokom kateterizacije levog srca. Izračunato je da vrednost $E/e' > 13$ odgovara srednjem pritisku punjenja leve komore od >15 mmHg. Štaviše, bolesnici koji su imali odnos $E/e' > 10$ tokom opterećenja su imali funkcionalni kapacitet manji od 8 MET-a i češće su ispoljavali dispneu kao limitirajući simptom testa (6).

U studiji Obokata i sar. u ispitivanje je uključeno 74 konsektivna bolesnika koji su upućeni na test opterećenja zbog dispnee. Iz ove studije su isključeni bolesnici sa poznatom koronarnom bolešću, značajnom valvularnom bolešću, kao i drugi uzroci kliničkog sindroma SI (primarne kardiomiopatije, konstriktivni perikarditis, plućna embolija, kardiomiopatije desnog srca, plućna hipertenzija). Svim bolesnicima je rađen TTE u miru, kao i NT-proBNP. Potom je bolesnicima rađen dijastolni SEHO test sa istovremenim invazivnim merenjem pritiska u desnom srca. Takođe, protokol za test koji je korišćen podrazumevao je povećanje opterećenja za 10W tokom 3 minuta. Invazivnim merenjem je dokazan HFpeEF kod 50 bolesnika, dok je kod ostala 24 potvrđen nekardijalni uzrok dispnee. U odnosu na bolesnike sa nekardijalnim uzrokom dispnee, bolesnici sa dokazanim HFpeEF-om imali su značajno više vrednosti prosečnog E/e' , veću brzinu TR, kao i povećane pritiske punjenja i levog i desnog srca i to na maksimalnim stepenima opterećenja. Takođe, u ovoj studiji je pokazano da je nivo NT-proBNP-a bio normalan kod 18% bolesnika sa dokazanim HFpeEF-om. Samo 34–60% bolesnika kojima je postavljena dijagnoza HFpeEF-a na osnovu parametara TTE u miru imalo je i invazivno potvrđen HFpeEF. Dodatak dijastolnog SEHO testa,

odnosno odnos $E/e' > 14$ tokom opterećenja, povećao je ovu senzitivnost na 90%, ali je i smanjio specifičnost na 71% (11).

Pored poteškoća u postavljanju dijagnoze HFpEF-a, veliki problem predstavlja i terapija. Upravo zbog veoma širokog dijapazona kardiovaskularnih fenotipova koji dovode do HFpEF-a, većina studija koja se bavila terapijom ovog sindroma nije pokazala uspeha, jer različiti fenotipovi ne reaguju na istu terapiju. Međutim, pojedini fenotipovi, kao što su hipertrofična kardiomiopatija, amiloidoza srca i druge imaju specifične terapije i zato je jako bitno postaviti pravu dijagnozu (2). U poslednjim studijama se pokazalo da SGLT-2 inhibitori mogu da pomognu ovim bolesnicima. Nedavno su dve studije sa SGLT-2 inhibitorima pokazale povoljan klinički efekat kod bolesnika sa HFpEF, kao i kod bolesnika sa blago sniženom sistolnom funkcijom LK. Naime, EMPEROR-PRESERVED i DELIVER studija su pokazale smanjenje kombinovanog primarnog ishoda kardiovaskularnog mortaliteta i hospitalizacije zbog SI, uz značajno poboljšanje kvaliteta života (12, 13).

Zaključak

HFpEF može nastati usled mnogo različitih uzroka. Iako ovi bolesnici imaju očuvanu ejekcionu frakciju, njihova prognoza je loša kao i kod bolesnika sa HFrEF. Dijagnoza samog HFpEF-a predstavlja jako veliki izazov. Iako je, prema preporukama, TTE prvi izbor u dijagnostikovanju ovog sindroma, vrlo često nije dovoljna, jer mnoštvo bolesnika u miru su asimptomatski sa normalnim pritiskom punjenja LK. Dodatak dijastolnog SEHO testa nam može pomoći u postavljanju dijagnoze kod ovih bolesnika, bez potrebe za korišćenjem invazivne dijagnostike.

Literatura

1. Segar MW, Patel KV, Berry JD, Grodin JL, Pandey A. Generalizability and Implications of the H₂FPEF Score in a Cohort of Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2019 Apr 9; 139(15): 1851–1853.
2. Smiseth OA, Morris DA, Cardim N, Cikes M, Delgado V, Donal E, Flachskampf FA, Galderisi M, Gerber BL, Gimelli A, Klein AL, Knuuti J, Lancellotti P, Mascherbauer J, Milicic D, Seferovic P, Solomon S, Edvardsen T, Popescu BA. Reviewers: This document was reviewed by members of the 2018–2020 EACVI Scientific Documents Committee. Multimodality imaging in patients with heart failure and preserved ejection fraction: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022 Jan 24; 23(2): e34–e61.
3. Opdahl A, Remme EW, Helle-Valle T, Lyseggen E, Vartdal T, Pettersen E et al. Determinants of left ventricular early-diastolic lengthening velocity: independent contributions

- from left ventricular relaxation, restoring forces, and lengthening load. *Circulation* 2009; 119: 2578–86.
4. Opdahl A, Remme EW, Helle-Valle T, Edvardsen T, Smiseth OA. Myocardial relaxation, restoring forces, and early-diastolic load are independent determinants of left ventricular untwisting rate. *Circulation* 2012; 126: 1441–51.
 5. Kasner M, Sinning D, Lober J, Post H, Fraser AG, Pieske B, Burkhoff D, Tschöpe C. Heterogeneous responses of systolic and diastolic left ventricular function to exercise in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2015 Sep; 2(3): 121–132.
 6. Burgess MI, Jenkins C, Sharman JE, Marwick TH. Diastolic stress echocardiography: hemodynamic validation and clinical significance of estimation of ventricular filling pressure with exercise. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1891–900.
 7. Hammoudi N, Laveau F, Helft G, Cozic N, Barthelemy O, Ceccaldi A et al. Low level exercise echocardiography helps diagnose early stage heart failure with preserved ejection fraction: a study of echocardiography versus catheterization. *Clin Res Cardiol* 2017; 106: 192–201.
 8. Picano E, Ciampi Q, Cortigiani L, Arruda-Olson AM, Borguezan-Daros C, de Castro E Silva Pretto JL, Cocchia R, Bossone E, Merli E, Kane GC, Varga A, Agoston G, Scali MC, Morrone D, Simova I, Samardjieva M, Boshchenko A, Ryabova T, Vrublevsky A, Palinkas A, Palinkas ED, Sepp R, Torres MAR, Villarraga HR, Preradović TK, Citro R, Amor M, Mosto H, Salamè M, Leeson P, Mangia C, Gaibazzi N, Tuttolomondo D, Prota C, Peteiro J, Van De Heyning CM, D'Andrea A, Rigo F, Nikolic A, Ostojic M, Lowenstein J, Arbucci R, Haber DML, Merlo PM, Wierzbowska-Drabik K, Kasprzak JD, Haberka M, Camarozano AC, Ratanasit N, Mori F, D'Alfonso MG, Tasseti L, Milazzo A, Olivotto I, Marchi A, Rodriguez-Zanella H, Zagatina A, Padang R, Dekleva M, Djordjevic-Dikic A, Boskovic N, Tesic M, Giga V, Beleslin B, Di Salvo G, Lorenzoni V, Cameli M, Mandoli GE, Bombardini T, Caso P, Celutkiene J, Barbieri A, Benfari G, Bartolacelli Y, Malagoli A, Bursi F, Mantovani F, Villari B, Russo A, De Nes M, Carpeggiani C, Monte I, Re F, Cotrim C, Bilardo G, Saad AK, Karuzas A, Matuliasukas D, Colonna P, Antonini-Canterin F, Pepi M, Pellikka PA, The Stress Echo Study Group Of The Italian Society Of Echocardiography And Cardiovascular Imaging Siecvi. Stress Echo 2030: The Novel ABCDE-(FGLPR) Protocol to Define the Future of Imaging. *J Clin Med.* 2021 Aug 17; 10(16): 3641.
 9. Simonovic D, Coiro S, Deljanin-Ilic M, Kobayashi M, Carluccio E, Girerd N, Ambrosio G. Exercise-induced B-lines in heart failure with preserved ejection fraction occur along with diastolic function worsening. *ESC Heart Fail.* 2021 Dec; 8(6): 5068–5080.
 10. Cheng S, Fernandes VR, Bluemke DA, McClelland RL, Kronmal RA, Lima JA. Age-related left ventricular remodeling and associated risk for cardiovascular outcomes: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009; 2: 191–8.
 11. Obokata M, Kane GC, Reddy YN, Olson TP, Melenovsky V, Borlaug BA. Role of Diastolic Stress Testing in the Evaluation for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Simultaneous Invasive-Echocardiographic Study. *Circulation.* 2017 Feb 28; 135(9): 825–838.

12. Anker SD, Butler J, Fiipatos Get al. EMPEROR-Preserved Trial Investigators . Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2021; 385: 1451–1461.
13. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Lam CSP, Martinez F, Shah SJ, Desai AS, Jhund PS, Be-lohlavek J, Chiang CE, Borleffs CJW, Comin-Colet J, Dobreanu D, Drozd J, Fang JC, Alcocer-Gamba MA, Al Habeeb W, Han Y, Cabrera Honorio JW, Janssens SP, Katova T, Kitakaze M, Merkely B, O’Meara E, Saraiva JFK, Tereshchenko SN, Thierer J, Vадuganathan M, Vardeny O, Verma S, Pham VN, Wilderäng U, Zaozerska N, Bachus E, Lindholm D, Petersson M, Langkilde AM; DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2022 Sep 22; 387(12): 1089–1098.