

Pasaules novitātes sirds mazspējas diagnostikā un ārstēšanā (2017–2018)

Ginta Kamzola,

kardioloģe, Paula Stradiņa klīniskā universitātes slimnīca, Latvijas Kardioloģijas centrs

Lekcija par šo tēmu nolasīta LĀB starpdisciplinārajā konferencē *Novitātes pasaules medicīnā 2017–2018* 2019. gada 26. janvārī.

Īsumā

Pieaugot iedzīvotāju vidējam dzīves ilgumam, kā arī uzlabojoties sirds slimību diagnostikai un ārstēšanai, visā pasaulē pieaug sirds mazspējas izplatība. Līdz ar to agrīna miokarda disfunkcijas diagnostika un efektīva sirds mazspējas ārstēšana, lai novērstu atkārtotas sirds mazspējas pacientu hospitalizācijas un uzlabotu pacientu prognozi, ir viena no aktuālākajām tēmām kardioloģijā. Gan Latvijas Kardiologu biedrības, gan Eiropas Kardiologu biedrības (EKB) Sirds mazspējas diagnostikas un ārstēšanas vadlīnijas, kurās apkopoti tā brīža pierādījumi sekmīgai sirds mazspējas ārstēšanai, ir iznākušas pirms vairākiem gadiem, taču pētījumi šajā jomā turpinās un jaunu atziņu netrūkst.

Sirds funkcijas novērtēšana

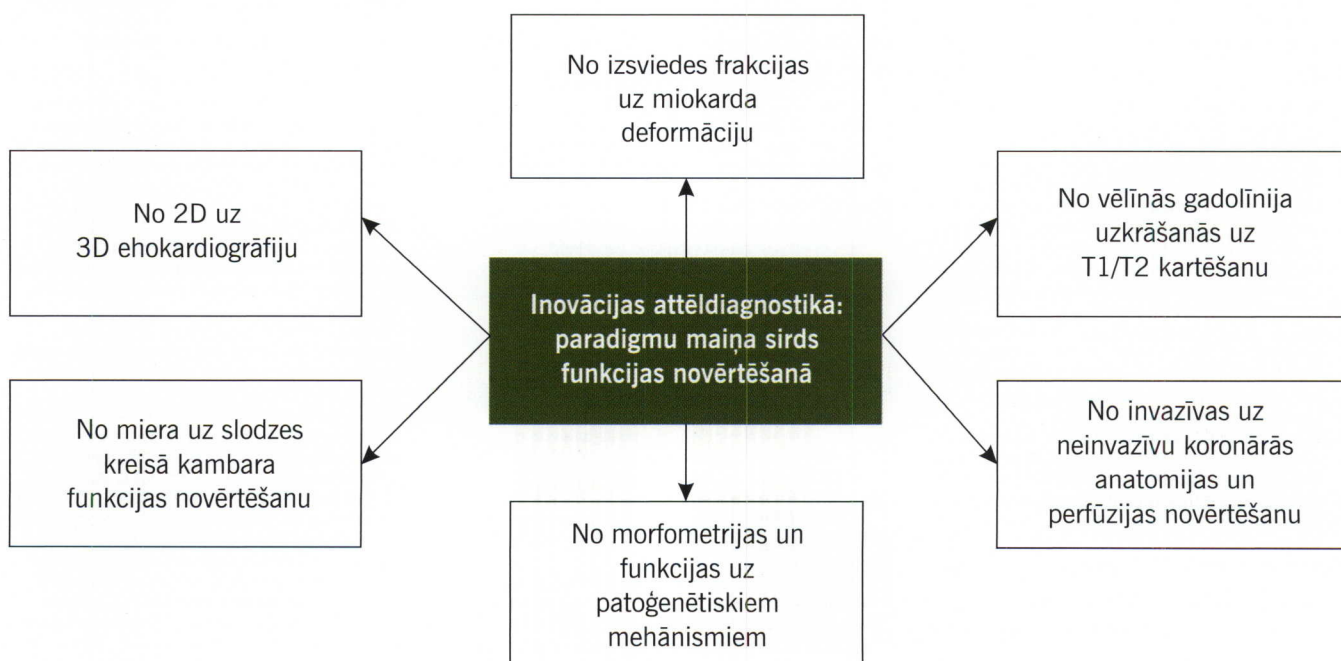
Runājot par sirds mazspējas diagnostiku un sirds funkcijas novērtēšanu, kur viens no pamatzmeklējumiem ir transtorakāla ehokardiogrāfija, arvien lielāka loma ir arī citām attēldiagnostikas metodēm, un notiek zināma paradigmu maiņa – no divdimensiju attēla uz trīsdimensiju attēlu ar precīzāku sirds tilpumu novērtēšanu, no kreisā kam-

bara izviedes frakcijas uz miokarda deformācijas analīzi, kas ļauj atklāt miokarda sistolisku disfunkciju, vēl pirms samazinājusies kreisā kambara izviedes frakcija, no sirds funkcijas novērtēšanas miera stāvoklī uz stresa ehokardiogrāfiju, no morfometrijas un funkcijas uz patoģenēzes mehānismiem, no invazīvas uz neinvazīvu koronāro artēriju anatomijas un perfūzijas novērtēšanu (skat.

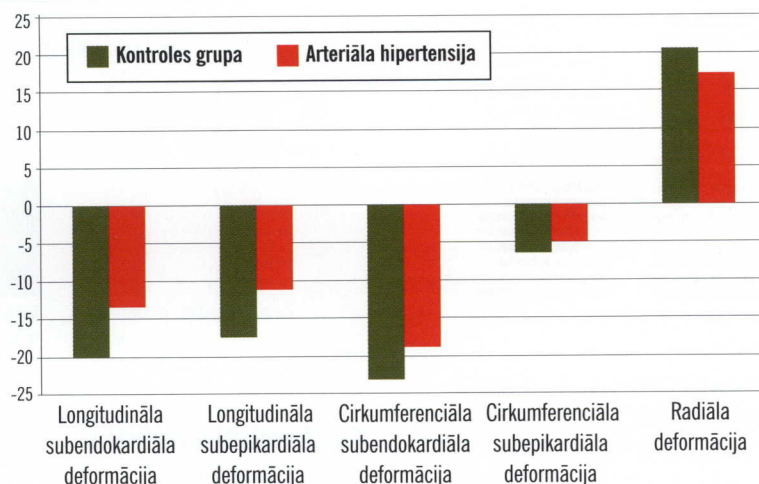
1. attēlu). Tāpat attīstība notiek arī magnētiskās rezonanses izmeklējumos – no vēlīnās gadolīnija uzkrāšanās uz T1/T2 kartēšanu. [1]

Kreisā kambara (KK) izviedes frakcija (EF – no angļu val. *ejection fraction*) ir nozīmīgs ehokardiogrāfijas parametrs, uz kuru balstās sirds mazspējas klasifikācija un pacientu riska izvērtējums. Taču, kā zināms, normāla kreisā kambara izviedes frakcija, ko vairāk nosaka kreisā kambara tilpuma izmaiņas sirds cikla laikā, nenozīmē normālu kreisā kambara funkciju, tāpēc ir skaidrs, ka mūsdienās ir nepieciešama daudz dziļāka miokarda mehānikas izpratne. Liela nozīme sirds funkcijā ir gan priekšslodei, gan pēcslodei, gan kreisā kambara remodelācijas tipam (dilatācijai vai hipertrofijai). Piemēram, palielināta pēcslode, pieaugot spiedienam aortā, samazina sirds muskuļšķiedru saīsināšanos un sekojoši arī sistoles tilpumu, savukārt samazināts sistoles tilpums

1. attēls | Paradigmu maiņa sirds funkcijas novērtēšanā [1]



2. attēls | Kreisā kambara mehānika pacientiem ar arteriālu hipertensiju un veseliem indivīdiem [2]



1. tabula | Ehokardiogrāfijas parametri, kas norāda uz miokarda subklīnisku bojājumu [3]

EhoKG parametrs	Miokarda bojājuma veids	Uz bojājumu norāda
KK masa/augums ($g/m^{2.7}$)	KK hipertrofija	> 47 siev., > 50 vīr.
KK masa/BSA (g/m^2)	KK hipertrofija	> 95 siev., > 115 vīr.
RWTd	KK koncentriska hipertrofija	$\geq 0,43$
Mediālā mitrālā vārstuļa septālā fibrozā gredzena kustības ātrums (E') diastolē (cm/s)	KK diastoliska disfunkcija	< 7
Mediālā mitrālā vārstuļa laterālā fibrozā gredzena kustības ātrums (E') diastolē (cm/s)	KK diastoliska disfunkcija	< 10
E/E'	Paaugstināts KK pildīšanās spiediens	> 14
LAVI (ml/m^2)	Paaugstināts KK pildīšanās spiediens	> 34
GLS (%)	KK sistoliska disfunkcija	< 20

BSA – ķermeņa virsmas laukums

GLS – miokarda longitudinālā deformācija

LAVI – kreisā priekškambara tilpuma indekss (no angļu val. *left atrium volume index*)

RWTd – relatīvais KK sienas biezums diastoles beigās

pie tā paša kreisā kambara beigu diastoliskā tilpuma samazina izsviedes frakciju, tādējādi, izmantojot KK EF kā diagnostisku parametru ir svarīgi novērtēt arī kreisā kambara beigu sistolisko un diastolisko tilpumu. [1]

Hemodinamikas parametri, kreisā kambara pildīšanās spiediens un diastoliskās disfunkcijas pakāpe ir svarīgas jebkuram sirds mazspējas tipam neatkarīgi no kreisā kambara izsviedes frakcijas.

Lai nodrošinātu normālu sirds sūkņa funkciju, dažādos virzienos novietotās muskuļšķiedras saīsinās, izraisot kreisā kambara savērpšanos jeb torsiju (kreisā kambara pamatnes daļa izsviedes laikā rotē pulksteņrādītāja virzienā, bet galotne – pretēji pulksteņrādītāja virzienam) un nodrošinot efektīvu kreisā kambara iztukšošanu. Kontrakcijas laikā visvairāk deformējas miokarda longitudinālās šķiedras, kas atrodas subendo-

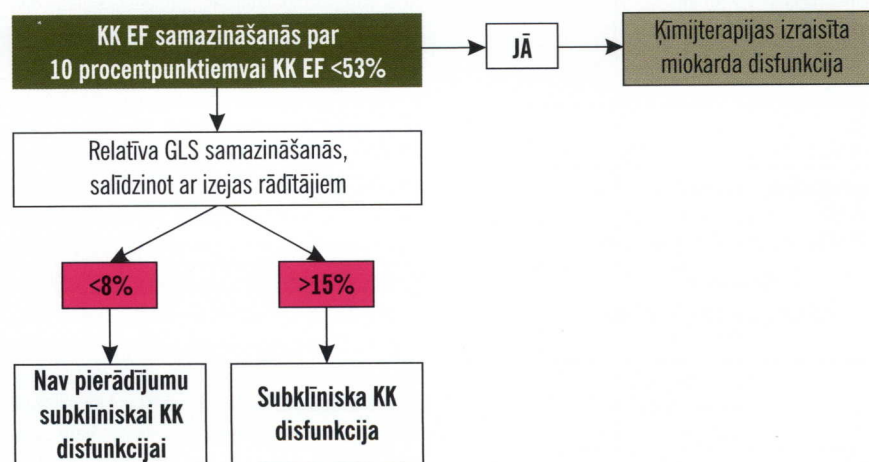
kardiālajā slānī. To deformācijas samazināšanās norāda uz agrīnu miokarda sistolisku

disfunkciju, pat ja izsviedes frakcija ir saglabāta. Par normālu miokarda deformāciju tiek uzskatīta longitudinālo šķiedru saīsināšanās par aptuveni 20%. Tā kā muskuļšķiedras deformācijas rezultātā kļūst īsākas, šī vērtība ir ar negatīvu zīmi, proti, -20%. Pirmie pētījumi, vērtējot miokarda longitudinālās deformācijas (GLS – no angļu val. *global longitudinal strain*) izmaiņas, tika veikti pacientiem ar paaugstinātu asinsspiedienu. Pat salīdzinoši neliels pētījums ar 59 iekļautiem pacientiem (34 pacienti ar arteriālu hipertensiju un 25 praktiski veseli indivīdi kontroles grupā) uzrādīja longitudinālās deformācijas samazināšanos hipertensijas pacientiem gan subendokardiālajos, gan subepikardiālajos slāņos, kamēr cirkumferenciālā deformācija statistiski ticami samazinājās tikai subendokardiālajos slāņos (skat. 2. attēlu!). [2]

Miokarda longitudinālās deformācijas izmaiņas kā agrīns sistoliskas disfunkcijas rādītājs tiek pētīts arī pacientiem ar vārstuļu patoloģijām, 2. tipa cukura diabētu un jo īpaši pacientiem, kuri saņem potenciāli kardiotoksisku ķīmijterapiju, taču tikai pacientiem ar arteriālu hipertensiju kopš 2017. gada GLS tiek ieteikts kā viens no parametriem miokarda subklīniska bojājuma identificēšanai. 1. tabulā apkopoti visi ehokardiogrāfijas parametri, kurus var izmantot hipertensijas radīta miokarda bojājuma diagnostikā. [3]

2018. gada Eiropas Sirds mazspējas un Pasaules Akūtas sirds mazspējas kongresā Vinē vairākas sesijas tika veltītas kardioloģijai. To mērķis bija veicināt izpratni par ķīmijterapijas kardiotoksiskumu, attīstības mehānismiem, agrīnas diagnostikas iespējām un ārstēšanas stratēģiju. Modernai

3. attēls | Algoritms ķīmijterapijas izraisīta subklīniska miokarda bojājuma diagnostikai [5]



mūsdienu attēldiagnostikai ir ne tikai milzīga loma pacientu riska izvērtēšanā jau pirms terapijas sākšanas, bet arī agrīnā miokarda disfunkcijas diagnostikā (3D ehokardiogrāfija, magnētiskās rezonanses izmeklējumi precīzai kambaru tilpumu un kreisā kambara izviedes frakcijas novērtēšanai dinamiskā, miokarda longitudinālā deformācija), kā arī pacientu monitorēšanai pēc terapijas pārtraukšanas. [4] Ir vairāki pētījumi, kas parāda, ka, saņemot kardiotoksisku ķīmijterapiju, miokarda longitudinālā deformācija 6 mēnešu laikā statistiski ticami samazinās, kamēr kreisā kambara izviedes frakcija būtiski nemainās.

Visus ķīmijterapijas medikamentus no kardiotoksiskuma viedokļa var iedalīt divās grupās – I tipa (piemēram, doksorubicīns, epirubicīns, mitoksantrons u.c.), kuru efekts ir devas atkarīgs un parasti nereversibls, un II tipa (piemēram, trastuzumabs, pertuzumabs, bevacizumabs), kuru ietekme parasti nav atkarīga no medikamenta devas, un tā ir reversibla. Jau 2014. gadā izdotajā Amerikas Ehokardiogrāfijas asociācijas un Eiropas Kardiovaskulārās Attēldiagnostikas asociācijas vienotajā dokumentā par pacientu novērtēšanu ķīmijterapijas laikā ir dotas rekomendācijas pacientu regulārai apsekošanai, kurā noteikti būtu iekļaujama gan regulāra ehokardiogrāfijas veikšana, gan miokarda bojājuma marķieru (troponīns I) noteikšana. Agrīnai subklīniskas miokarda disfunkcijas diagnostikai tiek ieteikta arī mio-

2. tabula | Kvantitatīvi ehokardiogrāfijas kritēriji primārai un sekundārai mitrālai regurgitācijai [7, 8]

	Primāra (organiska) MR	Sekundāra (funkcionāla) MR
EROA	> 0,4 cm ²	>0,2 cm ²
Regurgitācijas tilpums	> 60 ml	> 30 ml
Regurgitācijas frakcija	> 50%	> 50%
Vena contracta	> 0,7	-
Regurgitācijas plūsmas laukums	Centrāla plūsma vairāk nekā 40% no kreisā priekškambara laukuma vai holosistoliska ekscentriskā plūsma	-

EROA – efektīvais regurgitācijas atveres laukums

karda longitudinālās deformācijas (GLS) analīze (skat. 3. attēlu). [5]

Ja pacientam KK EF < 53% (priekšroka dodama 3D mērījumiem) un GLS ir zemāka par normas rādītājiem, kā arī ir pozitīvi miokarda bojājuma marķieri, tiek ieteikta kardiologa konsultācija, lai arī dati par turpmāko terapijas stratēģiju šobrīd ir visai limitēti.

Galvenās klīniskās situācijas, kad, veicot ehokardiogrāfiju, būtu **ieteicams (apsverams) novērtēt arī miokarda longitudinālo deformāciju**, balstoties uz publicētajiem datiem, ir šādas:

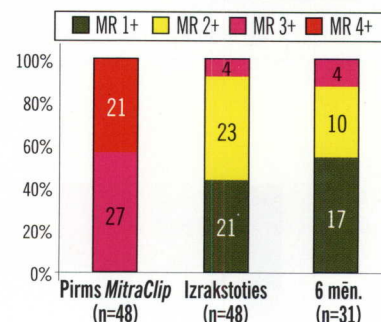
- arteriāla hipertensija;
- asimptomātiska izteikta aortas stenoze/ aortāla regurgitācija ar saglabātu KK EF;
- ķīmijterapijas pacienti ar saglabātu KK EF;
- cukura diabēts.

3D ehokardiogrāfija šobrīd arvien plašāk tiek izmantota arī labā kambara tilpuma un funkcijas izvērtēšanai, īpaši ņemot vērā labā kambara visai sarežģīto ģeometrisko formu, kas apgrūtina precīzu mērījumu veikšanu, izmantojot 2D ehokardiogrāfiju. Savukārt labā kambara sistoliska disfunkcija ir prognostiski slikts rādītājs jebkuram sirds mazspējas pacientam.

3. tabula | Rekomendācijas mitrālā vārstuļa intervencēm pacientiem ar hronisku sekundāru mitrālu regurgitāciju [11]

Rekomendācijas	Rekomendāciju klase	Pierādījumu līmenis
Ķirurģiska ārstēšana ir indicēta pacientiem ar sekundāru MR, kuriem tiek veikta koronārās artērijas (vainagartērijas) šuntēšana (KAŠ) un kreisā kambara EF > 30%	I	C
Ķirurģisku ārstēšanu vajadzētu apsvērt simptomātiskiem pacientiem ar izteiktu sekundāru mitrālo regurgitāciju, KK EF < 30%, bet ar revaskularizācijas iespējām un dzīvotspējīgu miokardu	Ila	C
Ja revaskularizācija nav indicēta, ķirurģisku ārstēšanu var apsvērt pacientiem ar izteiktu sekundāru mitrālo regurgitāciju un KK EF > 30%, kuri ir simptomātiski, par spīti optimālai medikamentozai terapijai (ieskaitot sirds resinhronizācijas terapiju, ja indicēta), un kuriem ir zems operācijas risks	Ilb	C
Ja revaskularizācija nav indicēta un ķirurģiskas ārstēšanas risks nav zems, perkutāna <i>edge-to-edge</i> procedūras var apsvērt pacientiem ar izteiktu sekundāru mitrālo regurgitāciju un KK EF > 30%, kuri ir simptomātiski, par spīti optimālai medikamentozai terapijai (ieskaitot sirds resinhronizācijas terapiju, ja indicēta), un kuriem ehokardiogrāfijā ir piemērota mitrālā vārstuļa anatomija	Ilb	C
Pacientiem ar izteiktu sekundāru MR un KK EF < 30%, kuri ir simptomātiski, par spīti optimālai medikamentozai terapijai (ieskaitot sirds resinhronizācijas terapiju, ja indicēta), un kuriem nav nepieciešama revaskularizācija, Sirds komanda var apsvērt perkutānu <i>edge-to-edge</i> intervenci vai ķirurģisku ārstēšanu pēc rūpīgas pacienta izvērtēšanas sirds kambaru palīgierīces (VAD) implantācijai vai sirds transplantācijai	Ilb	C

4. attēls | Mitrālās regurgitācijas pakāpes izmaiņas 6 mēnešus pēc **Mitra-Clip** implantācijas [12]



Funkcionāla mitrāla regurgitācija

Lielai daļai sirds mazspējas pacientu kreisā kambara remodelācijas un mitrālā vārstuļa viru apozīcijas un koaptācijas traucējumu dēļ attīstās sekundāra jeb funkcionāla mitrāla regurgitācija (MR). Pacientiem pēc miokarda infarkta funkcionālas mitrālās regurgitācijas prevalences sasniedz 20–50%. Mērena vai izteikta mitrāla regurgitācija ir saistīta ar 3 reizes augstāku sirds mazspējas un 1,6 reizes augstāku nāves risku 5 gadu laikā. [6] Būtiski, ka saskaņā ar mitrālās re-

gurgitācijas novērtēšanas rekomendācijām par nozīmīgu (izteiktu) sekundāru mitrālu regurgitāciju liecina daudz mazāks regurgitācijas tilpums (mitrālās regurgitācijas tilpums > 30 ml), nekā tas ir primāras jeb organiskas mitrālās regurgitācijas gadījumā (mitrālās regurgitācijas tilpums > 60 ml) (skat. 2. tabulu). [7, 8]

Pirms vairāk nekā desmit gadiem publicēta neliela pētījuma, kurā tika iekļauti 175 ambulatori sirds mazspējas pacienti ar kreisā kambara EF < 40% un funkcionālu mitrālu regurgitāciju, rezultāti rāda, ka pacientu viena gada mirstība tieši korelē ar mitrālās regurgitācijas smaguma pakāpi. 3. pakāpes mitrālās regurgitācijas gadījumā viena gada mirstība bija 45%, 4. pakāpes mitrālās regurgitācijas gadījumā viena gada mirstība bija 57%, kamēr 1. pakāpes gadījumā tikai 7% un 2. pakāpes gadījumā – 15%. Līdzīgi rezultāti tika iegūti arī ilgtermiņa novērojumā Austrijā, kura rezultāti tika publicēti 2018. gadā. 576 sirds mazspējas pacienti ar EF < 40% tika novēroti vidēji 62 mēnešus. 47% pacientu novērojuma laikā nomira. Pētījuma rezultāti rāda, ka mitrālās regurgitācijas izteiktība tieši korelēja gan ar sirds mazspējas funkcionālo klasi (NYHA), gan mirsti-

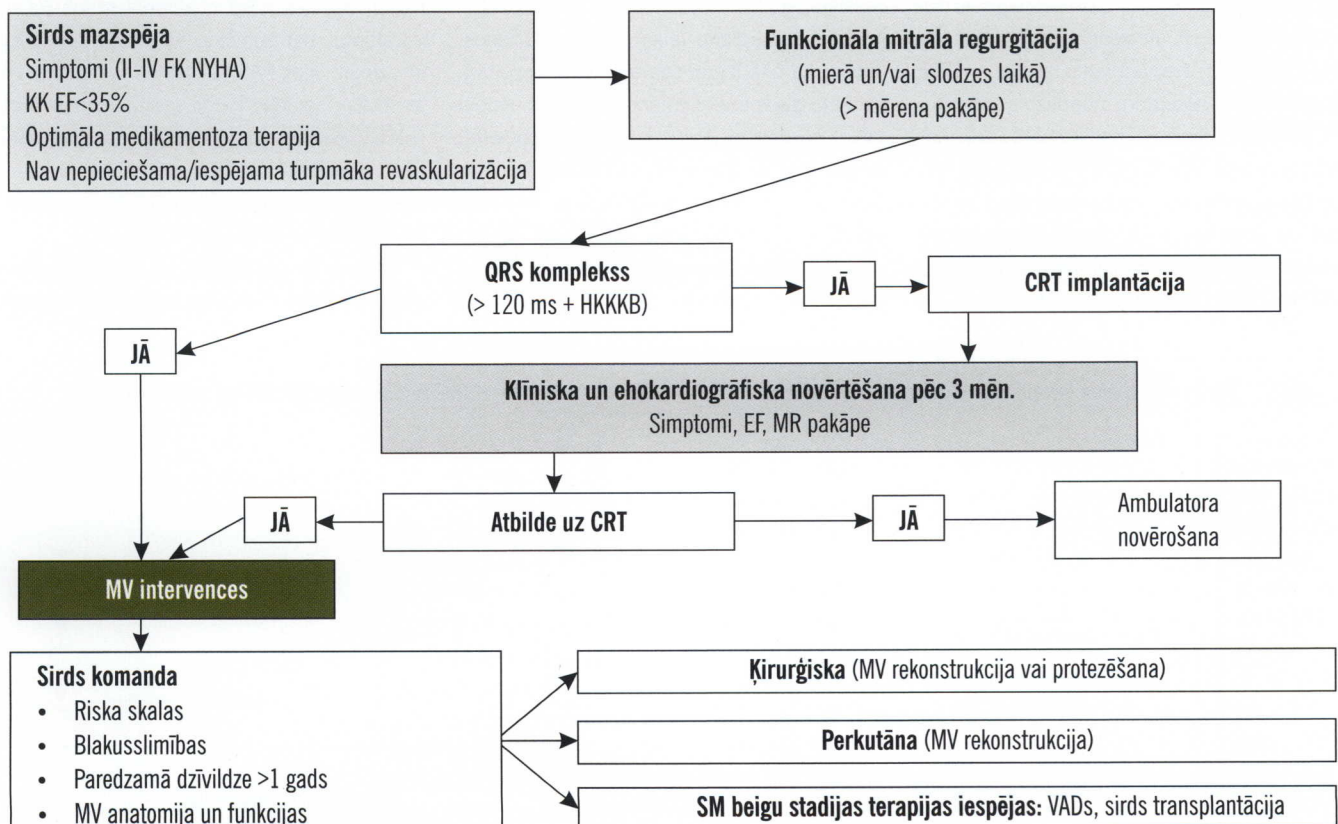
bu. [10] Tomēr jāteic, ka saskaņā ar 2017. gadā iznākušajām Eiropas Kardiologu biedrības vadlīnijām vārstuļu slimību ārstēšanā ķirurģiska funkcionālas mitrālās regurgitācijas korekcija tiek rekomendēta tikai pacientiem, kuriem tiek veikta koronāro artēriju šuntēšana un kreisā kambara EF > 30%. Ķirurģisku ārstēšanu vajadzētu apsvērt arī simptomātiskiem pacientiem ar izteiktu sekundāru mitrālu regurgitāciju, KK EF < 30%, bet ar revascularizācijas iespējām un dzīvotspējīgu miokardu (skat. 3. tabulu). [11]

Jau vairāk nekā piecpadsmit gadus pasaulē ir pazīstama *Mitra-Clip* ierīce, kuru izmanto funkcionālas mitrālās regurgitācijas ārstēšanai pacientiem ar augstu konvencionālas ķirurģiskas ārstēšanas risku, lai arī plaši pētījumi par tās ietekmi uz pacientu prognozi līdz šim nav veikti. Jau pirmie rezultāti rādīja, ka pacientiem pēc *Mitra-Clip* implantācijas ievērojami samazinās mitrālās regurgitācijas pakāpe (skat. 4. attēlu). [12]

EVEREST (*Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study*) pētījumā tika salīdzināta ķirurģiska mitrālā vārstuļa rekonstrukcija ar *Mitra-Clip* ierīces implantāciju, bet jāteic, ka šajā pētījumā tikai vienai trešdaļai pacientu (N-279) bija sekundāra jeb funk-

nāla mitrālā regurgitācija. Viena gada kopējā mirstība abās grupās bija līdzīga (6%), taču ķirurģiskās ārstēšanas grupā bija augstāka perioperatīvā mirstība. [13] 2018. gadā uzziņājām arī divu jaunu pētījumu rezultātus, kuros tika salīdzināta *Mitra-Clip* implantācija ar optimālu medikamentozu sirds mazspējas terapiju. Un rezultāti, domāju, pārsteidza ne vienu vien. Eiropas Kardiologu biedrības kongresā Minhenē (Vācija) ziņotie MITRA-FR pētījuma rezultāti rādīja, ka intervences (N-152) un kontroles (152) grupās nav statistiski ticamas atšķirības primārajā galapunktā (nāve vai neplānota hospitalizācija sirds mazspējas dēļ 12 mēnešu laikā) – 54,6% vs. 51,3%. [14] Savukārt *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics* 2018. gada kongresā Sandjego (ASV) dažas nedēļas vēlāk ziņotie rezultāti COAPT pētījumam, kurā bija iekļauts lielāks sirds mazspējas pacientu skaits (N-614) ar mērenu vai izteiktu sekundāru mitrālu regurgitāciju 78 centros ASV un Kanādā, uzrādīja mirstības (46,1% kontroles grupā vs. 29,1% *MitraClip* grupā) un atkārtotu hospitalizāciju skaita (67,9% kontroles grupā vs. 35,8% *MitraClip* grupā) statistiski ticamu samazināšanos *Mitral-Clip* grupā. [15] Šie pretru-

5. attēls | Ieteicamā stratēģija sirds mazspējas pacientiem ar funkcionālu mitrālu regurgitāciju [16]



HKKKB – Hisa kūlīša kreisās kājiņas blokāde

nīgie rezultāti acīmredzot norāda, ka, lai rastu atbildes, nepieciešams turpināt klīniskos pētījumus un rūpīgi analizēt jau veikto pētījumu rezultātus.

Funkcionālas mitrālas regurgitācijas gadījumā ārkārtīgi liela loma ir optimālai sirds mazspējas medikamentozai terapijai, kā arī revaskularizācijai. Ja pacientam elektrokardiogrammā ir arī vadīšanas traucējumi (QRS > 130 ms) un jo īpaši, ja QRS morfoloģija atbilst Hisa kūliša kreisās kājiņas bloķēdei, tad pacientam, ja vismaz 3 mēnešu optimāla medikamentozā terapija nav devusi uzlabošanās, ir indikācijas sirds resinhronizācijas terapijai, kura nereti, novēršot kambaru starpsienas paradoksālās kustības, arī samazina funkcionālas MR pakāpi. Savukārt, ja tas nenotiek, pacients būtu nosūtāms uz specializētu centru (sirds mazspējas klīniku), kur turpmākās pacientam vispiemērotākās ārstēšanas metodes izvēle ir sirds komandas kompetencē. Ieteicamā stratēģija sirds mazspējas pacientu ar funkcionālu mitrālo regurgitāciju ārstēšanai attēlota 5. attēlā.

Aktualitātes sirds mazspējas medikamentozā terapijā

2016. gadā izdotajās Eiropas Kardiologu biedrības Sirds mazspējas diagnostikas un ārstēšanas vadlīnijās sirds mazspējas ar samazinātu KK EF ārstēšanas algoritmā bija iekļauta jauna medikamentu grupa – ARNI (angiotensīna receptoru neprilizīna inhibitori), kuru pārstāvošais medikaments sakubitrils/valsartāns PARADIGM-HF pētījumā bija uzrādījis pārkāpumu kardiovaskulāras mirstības un atkārtotu sirds mazspējas hospitalizāciju mazināšanā pacientiem ar II–III FK (NYHA) sirds mazspēju ar samazinātu KK

EF, salīdzinot ar enalaprilu. Šis pētījums pārliecinošu rezultātu dēļ pat tika pārtraukts priekšlaikus. [17, 18] 57 pētījumu metaanalīze (1987–2015) parāda, ka praktiski katras jaunas grupas pievienošana esošajai terapijai samazina kopējo mirstību pacientiem ar sirds mazspēju ar samazinātu KK EF (skat. 6. attēlu), un jo īpaši ARNI pievienošana. [19]

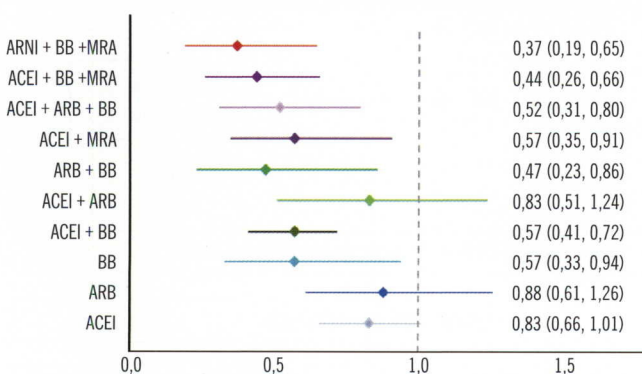
Šobrīd *FortiHFy* pētījumu programmā iekļauti vairāk nekā 30 dažādi pētījumi ar jaunās medikamentu grupas medikamentu. 2018. gadā tika ziņoti rezultāti diviem pētījumiem, kuros atšķirībā no PARADIGM-HF tika iekļauti pacienti, kas stacionēti sirds mazspējas dekompensācijas dēļ. TRANSITION pētījumā 19 valstīs (156 centros) tika iekļauti 1002 pacienti, kuri tika stacionēti ar sirds mazspējas dekompensāciju (ar zināmu vai pirmreizēju sirds mazspēju). Pētījuma mērķis bija noskaidrot, vai sakubitrilu/valsartānu ir droši sākt lietot stacionētam pacientam un vai 10 nedēļu laikā ir iespējams sasniegt mērķa devu (97/103 mg divas reizes dienā). Interesanti, ka 24% pētījumā iekļauto pacientu iepriekš nebija saņēmuši ne angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitorus (AKEI), ne angiotensīna recepturu blokatorus (ARB). Pacienti tika nejaušināti divās grupās – vieni sakubitrils/valsartāns tika sākts vēl stacionārā pirms izrakstīšanas (N = 493), otrai grupai (N = 490) – dažu dienu laikā pēc izrakstīšanas. Jāteic, ka tika iegūti samērā līdzīgi rezultāti. Primāro galapunktu (mērķa devu 10 nedēļu laikā) sasniedza 45% pacientu to pacientu grupā, kuri sāka sakubitrila/valsartāna lietošanu vēl stacionārā, un 50,4% to pacientu grupā, kas medikamentu sāka lietot pēc izrakstīšanas no stacionāra. Vismaz divas nedēļas kādu no devām saņēma 86,4% pir-

majā grupā un 88,8% otrajā grupā. Pavisam pārtraukt sakubitrila/valsartāna lietošanu šī pētījuma laikā nevēlamu notikumu dēļ nācās 4,5% to pacientu grupā, kuri medikamentu sāka lietot jau stacionārā, un 3,5% grupā, kuriem lietošanu sāka pēc izrakstīšanas. [20] Savukārt TITRATION pētījumā sakubitrila/valsartāna lietošana attiecīgi tika pārtraukta 5,6% konservatīvās tīrēšanas grupā un 8,1% intensīvākas tīrēšanas grupā. Biežākie nevēlamie notikumi abās grupās bija hiperkaliēmija un hipotensija bez statistiski ticamām atšķirībām starp grupām. [20]

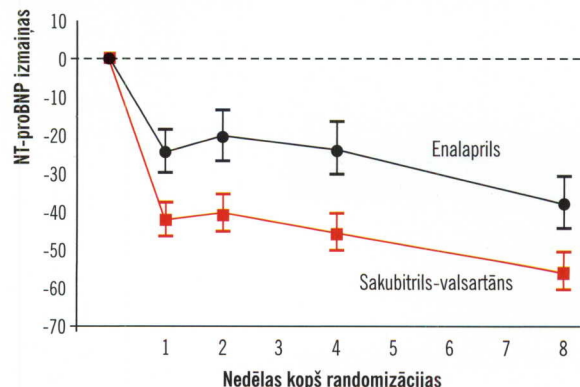
Otrajā pētījumā PIONEER-HF, kurš tika veikts ASV un par kura rezultātiem tika ziņots 2018. gada Amerikas Sirds asociācijas ikgadējā kongresā, galvenokārt tika analizēta sakubitrila/valsartāna ietekme uz sirds mazspējas biomarķieriem. Pētījumā tika iekļauts 881 pacients, kas arī tika stacionēti sirds mazspējas dekompensācijas dēļ un bija klīniski stabilizēti (sistoliskais asinsspiediens ≥ 100 mm Hg vismaz 6 h, pēdējo 6 h laikā nav mainīta diurētisko līdzekļu deva, pēdējās 6 h nav saņemti intravenozi vazodilatatori un pēdējo 24 h laikā nav saņemti inotropi medikamenti). 440 pacienti bija randomizēti sakubitrila/valsartāna grupā un 441 – enalapriļa grupā. Pēc 8 nedēļu terapijas NT-proBNP līmenis sakubitrila/valsartāna grupā bija ievērojami zemāks nekā enalapriļa grupā (skat. 7. attēlu), bet zemāks NT-proBNP līmenis, kā zināms no PARADIGM-HF pētījuma, ir saistīts ar zemāku kardiovaskulāru notikumu risku. Savukārt nieru funkcijas pasliktināšanās, hiperkaliēmija, simptomātiska hipotensija vai angioedēma abās pētījuma grupās tika novērota vienlīdz bieži. [21]

Pašlaik ir noslēdzies arī PARAGON-HF pētījums, kurā tika iekļauti pacienti ar sirds

6. attēls | Sirds mazspējas terapijas evolūcija un efektivitāte



7. attēls | NT-proBNP izmaiņas PIONEER-HF pētījumā [21]



mazspēju ar saglabātu KK EF. Par pētījuma rezultātiem tiks ziņots šīs vasaras nogalē Eiropas Kardiologu biedrības kongresā Parīzē.

Sirds mazspēja 2. tipa cukura diabēta pacientiem

Ilgstoša hiperglikēmija, pat ja pacientam anamnēzē nav koronāras sirds slimības vai arteriālas hipertensijas, ietekmē miokarda struktūru un funkciju. Šīs izmaiņas apzīmē ar jēdzienu *diabētiska kardiomiopātija*. Diabētiskas kardiomiopātijas patoģenēzes pamatā ir glikēšanas produktu akumulācija, kolagēna veidošanās un intersticiālas fibrozes attīstība. Epidemioloģiski pētījumi rāda, ka 2. tipa cukura diabēta pacientiem ir 6–8 reizes lielāka sirds mazspējas attīstības iespēja nekā vidēji populācijā, tāpēc agrīna 2. tipa cukura diabēta diagnostika un efektīva glikēmijas līmeņa kontrole uzskatāma arī par sirds mazspējas profilaksi. [22, 23] Par tēmas aktualitāti liecina arī 2018. gada nogalē Sirds mazspējas asociācijas (HFA – *Heart Failure Association*) publicētais jaunākais (*state of the art*) pārskats par metabolajām izmaiņām un intervences iespējām pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu. [24]

Kopš EMPA-REG OUTCOME pētījuma rezultātu publicēšanas, kas parādīja ka nātrija-glikozes kotransportvielas-2 (SGLT2 – no angļu val. *sodium glucose cotransporter-2*) selektīvais inhibitoris empagliflozīns ir efektīvs kardiovaskulārās mirstības un sirds mazspējas hospitalizāciju samazināšanā augsta kar-

diovaskulārā riska pacientiem un tādējādi ļāva medikamentam nonākt arī Eiropas Kardiologu biedrības Sirds mazspējas diagnostikas un ārstēšanas vadlīnijās, ir publicēti arī citi pētījumi par šīs grupas medikamentiem. Gan CANVAS programmas pētījumu, gan DECLARE TIMI-58 pētījuma rezultāti norāda, ka arī citiem šīs grupas medikamentiem ir pozitīva ietekme uz kardiovaskulāro notikumu profilaksi. Interesanti, ka CANVAS programmā tika iekļauti gan pacienti virs 30 gadu vecuma ar jau zināmu kardiovaskulāru slimību (N – 6656, 66%), gan pacienti virs 50 gadu vecuma ar ≥ 2 riska faktoriem (N – 3486, 34%). Primārais (saliktais) galapunkts (kardiovaskulāra nāve, nefatāls miokarda infarkts, nefatāls insults) kanagliflozīna grupā bija statistiski ticami zemāks nekā placebo grupā sekundārajā profilaksē, kamēr primārajā profilaksē statistiski ticamas atšķirības nebija. Kardiovaskulāras nāves biežums statistiski ticami abās grupās neatšķīrās ne primārajā, ne sekundārajā profilaksē. Sirds mazspējas hospitalizācijas līdzīgi primārajam galapunktam kanagliflozīna grupā statistiski ticami bija retāk pacientiem ar jau zināmu kardiovaskulāru slimību, kamēr nieru galapunkti (aGFĀ samazināšanās par 40%, nieru aizstājterapija vai nāve nieru mazspējas dēļ) kanagliflozīna grupā bija statistiski ticami mazāk gan primārajā, gan sekundārajā profilaksē. [25, 26] Savukārt DECLARE TIMI-58 pētījumā dapagliflozīns, salīdzinot ar placebo, statistiski ticami samazināja kardiovaskulāro nāvi vai sirds maz-

spējas hospitalizācijas pacientiem ar zināmu kardiovaskulāru slimību. [27]

Kopsavilkums

Pēdējos gados arvien lielāka loma sirds funkcijas izvērtēšanā ir jaunām attēldiagnostikas modalitātēm. Miokarda longitūdinālās deformācijas novērtēšana īpaši svarīga ir pacientiem, kuri saņem potenciāli kardiotsisku ķīmijterapiju. Tāpat precīzākai sirds dobumu tilpumu, kā arī abu kambaru funkcijas novērtēšanai priekšroka dodama 3D ehokardiografijai.

Funkcionālas mitrālās regurgitācijas mazināšanai ir nozīmīga loma atkārtotu sirds mazspējas hospitalizāciju un mirstības mazināšanā, taču, lai atrastu piemērotāko metodi tās korekcijai, nepieciešami turpmāki pētījumi.

Angiotensīna receptoru neprilizīna inhibitori ir labi panesami un droši arī pacientiem, kas hospitalizēti sirds mazspējas dekompensācijas dēļ.

Pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu ir ievērojami augstāks sirds mazspējas attīstības risks. Pacientiem ar jau zināmu kardiovaskulāro slimību vai augstu kardiovaskulāro notikumu risku glikēmijas kontrolei ir jo īpaši svarīgi izvēlēties drošus medikamentus, kas ir efektīvi arī kardiovaskulāro notikumu profilaksē. Līdzšinējie pētījumi rāda, ka sirds mazspējas hospitalizāciju samazināšanā visefektīvākā hipoglikēmisko medikamentu grupa ir SGLT2 inhibitori.

Literatūra

- Čelutkienė J et al. Innovative imaging methods in heart failure: a shifting paradigm in cardiac assessment. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J of Heart Fail*, 2018; 20: 1615-1633.
- Sengupta SP et al. Early impairment of left ventricular function in patients with systemic hypertension: New insights with 2-dimensional speckle tracking echocardiography. *Indian Heart Journal*, 2013; 48-52.
- Perrone-Filardi P et al. Non-invasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: A consensus paper from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), the European Society of Cardiology Council on Hypertension, and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J Cardiovasc Imag*, 2017, 18: 945-960.
- Anker MS et al. Modern-day cardio-oncology: a report from the "Heart Failure and World Congress on Acute Heart Failure 2018. ESC Heart failure, 2018; 5:1083-1091.
- Plana JC et al. Expert Consensus for Multimodality Imaging Evaluation of Adult Patients during and after Cancer Therapy: A Report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 2014; 27:911-39.
- Silbiger JJ et al. Novel Pathogenetic Mechanisms and Structural Adaptations in Ischemic Mitral Regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr*, 2013, 10: 1107-1117.
- Zoghbi WA et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 2003; 16(7):777-799.
- Asgar AW et al. Secondary mitral regurgitation in heart failure: pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1231-48.
- Cioffi G. et al. Functional mitral regurgitation predicts 1-year mortality in elderly patients with systolic chronic heart failure. *Eur J of Heart Fail*, 2005; 7:1112-1117.
- Goliash G. et al. Refining the prognostic impact of functional mitral regurgitation in chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2018; 39-46.
- Baumgartner H et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*, 2017; 00-1-53.
- Franzen O. et al. MitraClip® therapy in patients with end-stage systolic heart failure. *Eur J of Heart Fail*, 2011; 13, 569-576.
- Lavall D et al. Mitral valve interventions in heart failure. *ESC Heart Failure*, 2018; 5:552-561.
- Obadia JF et al. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*, 2018; 379:2297-2306.
- Stone GW et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*, 2018; 379: 237-18.
- Spartera MR et al. Role of cardiac dyssynchrony and resynchronization therapy in functional mitral regurgitation. *Eur Heart J Cardiovasc Imag*, 2016; 17:471-480.
- McMurray JVK et al. Angiotensin-Nephrilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med*, 2014; 371:993-1004.
- Packer M et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition Compared with Enalapril on the Risk of Clinical Progression in Surviving Patients With Heart Failure. *Circulation*, 2015;131.
- Burnett H et al. Thirty Years of Evidence on the Efficacy of Drug Treatments for Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction, A Network Meta-Analysis. *Circ Heart Fail*, 2017 Jan;10(1). pii: e003529.
- Wachter R et al. (P886) ESC Congress 2018.
- Velazquez EJ et al. Angiotensin-Nephrilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med*, 2019; 380:539-548.
- Lee WS and Kim J. Diabetic cardiomyopathy: where we are and where we are going. *Korean J Intern Med*, 2017; 32: 404-421.
- Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: An Update of Mechanisms Contributing to this Clinical Entity. *Circ Res*, 2018; 122:624-638.
- Maack C et al. Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions: a state-of-the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association-European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2018; 39: 4243-4254.
- Neal B et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2017; 377: 644-57.
- Mahaffey KW et al. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events. *Circulation*, 2018; 137: 323-334.
- Wiviott SD et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2019; 380: 347-357.