

Novi pristup u lečenju srčane insuficijencije sa očuvanom ejectionom frakcijom zasnovan na novom patofiziološkom konceptu

Slavica Radovanović¹, Svetlana Apostolović²

¹Kliničko-bolnički centar Bezanijska kosa, Beograd, Srbija, ²Klinika za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Niš, Srbija.

Sažetak

Prema vrednosti ejectione frakcije (EF) srčana insuficijencija (SI) se može podeliti u dve različite grupe: srčana insuficijencija sa očuvanom ili sa redukovanom ejectionom frakcijom, odnosno dijasolna (DSI) i sistolna (SSI) srčana insuficijencija. Studije objavljene u poslednjih nekoliko godina pokazale su da je stopa mortaliteta i morbiditeta skoro jednako povećana u obe ove grupe bolesnika. Što je još važnije, uprkos padu mortaliteta nakon lečenja u skladu sa važećim svetskim preporukama za lečenje bolesnika sa srčanom insuficijencijom i redukovanom EF, randomizovane studije još uvek nisu pokazale da lečenje bolesnika sa SI i očuvanom EF može uticati na smanjenje mortaliteta. Tako su novi patofiziološki mehanizmi i dalje u fazi izučavanja, a druga gledišta kao što je veći značaj komorbiditeta u nastanku nekardijalnih smrtnih ishoda kod bolesnika sa očuvanom EF, značaj hiperemijom izazvane endotel zavisne vazodilatacije (EZV) tek nedavno predstavljeni. Najzad treba ukazati na veliki značaj proinflammatory citokina u nastanku DSI. U ovom radu biće prikazan novi patofiziološki koncept i razmatrane nove terapijske strategije koje su trenutno u fazi istraživanja ili deluju obećavajuće.

Ključne reči srčana insuficijencija, očuvana ejectiona frakcija, patofiziologija, lečenje.

Uvod

Srčana insuficijencija sa očuvanom ejectionom frakcijom shvaćena je kao veliki izazov poslednje dve decenije.^{1,2} Studije pokazuju da je broj bolesnika sa srčanom insuficijencijom i očuvanom EF (u daljem tekstu SIpEF) sličan ili čak i veći u odnosu na broj onih sa srčanom insuficijencijom i smanjenom EF^{3,4} (u daljem tekstu SIrEF). Osim toga znamo da je smrtnost slična kod oba tipa SI,⁵ ali zahvaljujući lečenju koje je zasnovano na strogim dokazima iz velikih kliničkih studija beleži se određeni pad mortaliteta kod bolesnika sa SIrEF bez još uvek povoljnih rezultata kod bolesnika sa SIpEF.^{6,7} Nedavno, studije su pokazale da je broj nekardijalnih smrtnih ishoda veći kod bolesnika sa SIpEF u odnosu na iste kod SIrEF što bi moglo biti rezultat prisustva brojnih pridruženih bolesti komorbiditeta: kardijalnih (atrijalna fibrilacija, hipertenzija, koronarna bolest, plućna hipertenzija) i nekardijalnih (dijabetes, hronična bubrežna insuficijencija, anemija, nedostatak gvožđa, hronična opstruktivna bolest pluća i gojaznost) koje mogu da izazovu i dodatno komplikuju SI različitim mehanizmima.⁹

Patofiziologija

Uprkos velikom napretku u razumevanju patofizioloških procesa koji za posledicu imaju razvoj komorske hipertrofije, dilataciju leve pretkomore i dijasolnu dis-

funkciju koja je u osnovi dijasolne srčane insuficijencije, prognoza je i dalje loša, a smrtnost velika. Važnost dijasolne disfunkcije LK za razvoj SIpEF nedavno je potvrđena i u invazivnim studijama koje su pokazale stabilno postojanje spore relaksacije, sporog punjenja i povećane krutosti (stiffnes) leve komore u dijasoli u stanju mirovanja, ograničavajući tako doprinos atrijske kontrakcije (kao poslednje faze dijasole) i fizičke aktivnosti, dijasolnom punjenju.¹⁰ Prepoznavanje dijasolne disfunkcije leve komore kao važnog mehanizma u nastanku HFpEF ne znači da je ona jedini faktor koji doprinosi patofiziologiji oboljenja. Nedavno su identifikovani brojni drugi mehanizmi koji imaju važnu ulogu u nastanku SIpEF, a među kojima su sistolna disfunkcija u stanju mirovanja ali i fizičkom aktivnošću pogoršana, oslabljen komorsko vaskularni kuplung, poremećena naporom posredovana endotel zavisna vazodilatacija, hronotropska inkompetencija i plućna hipertenzija.

Zato je potrebno stalno traganje za dokazima o suptilnim poremećajima koji su u osnovi ovih strukturnih promena i predhode pojavi ili bar nastaju istovremeno sa razvojem simptomatske srčane insuficijencije. U tom traganju za suptilnim poremećajima postalo je jasno da je SI uopšte kompleksan sindrom koji nije samo rezultat preopterećenja, volumenom i/ili pritiskom (preload, afterload) već i rezultat složenih interakcija između genetskih, neurohormonalnih, inflamatornih i biohemijskih

mehanizama koji delujući na miocite i/ili srčani intersticijum onemogućavaju da srce održi fiziološku cirkulaciju kojom bi se zadovoljile potrebe organizma za kiseonikom. Istraživanja poslednje decenije sugerišu da se SI-pEF potencijalno može svrstati i u grupu tzv. oksidativnih oboljenja¹¹ u čijem nastajanju značajnu ulogu ima nekontrolisana produkcija slobodnih radikala za koje se smatra da utiču na osnovne procese koji su odgovorni za razvoj i progresiju DSI. Šta utiče na nekontrolisanu produkciju slobodnih radikala i koji je njihov značaj u patofiziologiji DSI u fokusu je interesovanja predhodne dve decenije, što potvrđuje veliki broj eksperimentalnih modela SI ali u poslednje vreme i kliničkih studija u kojima je proučavan oksidativni stres.¹² Tako da počinjemo bolje da razumevamo patofiziološke mehanizme oštećenja nastalih zbog slobodnih radikala.

Do sada je bilo više pokušaja da se opiše veza između, miokardne strukture i funkcije i oksidativnog stresa kod pacijenata sa SI. Međutim najviše rezultata je proisteklo iz eksperimentalnih modela, kardiomiopatskih hrčaka i miševa nakon eksperimentalno izazivanja hipertrofije i infarkta miokarda¹² Izučavan je fenomen remodelovanja subcelularnih organela i istraživači su ukazivali na moguće remodelovanje ekstracelularnog matriksa, citoskeleta i miofilamenata u SI^{13,14} u odmakloj fazi SI a da se predhodno značajno remodelovao sarkoplazmatski retikulum (SR), oksidacijom sulfidrilnih grupa na nivou Ca²⁺-ATPaze, u ranom stadijumu eksperimentalno izazvane SI. Isto tako poremećaj u transportu Ca²⁺ nastao usled remodelovanja SR i ćelijske membrane kao i promena u ekstracelularnom matriksu, uočene su i u dijasistolnoj i u sistolnoj, humanoj SI¹⁵ što vodi ka usporavanju relaksacije a konačno i padu kontraktilnosti miokarda.

S druge strane slobodni radikali izazvaju promene u membranski vezanim enzimima i menjaju permeabilnost membrane, menjaju membranske i akcione potencijale i tako povećavaju sklonost ka aritmijama a aktiviraju i niz neurohumoralnih mehanizama, adrenergički nervni sistem, sistem renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS). Koncentracije ostalih bioloških supstanci su takođe se značajno menjaju uključujući vazokonstriktorne: autokrine/parakrine peptide, endothelin-1 i vazodilatatorne kao atrijski-natriuretski peptid (ANP) i azot oksid (NO).

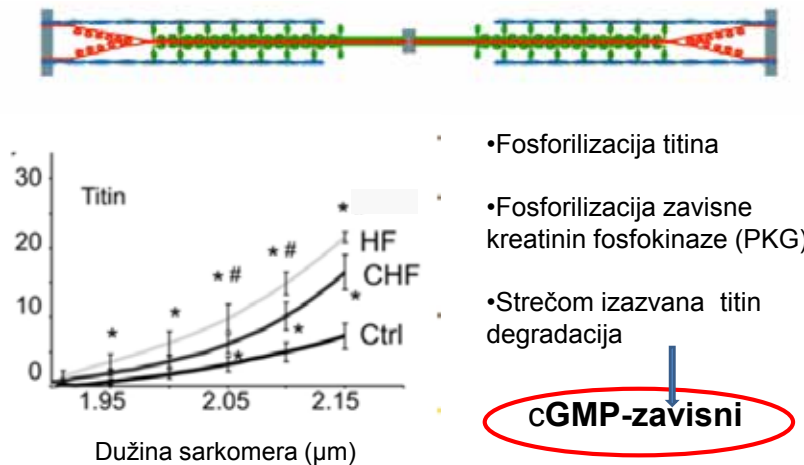
Najznačajniji su aktivacija kateholamina i RAAS sistema koji svaki na svoj način doprinose nastajanju slobodnih radikala.¹⁶ Ovi mehanizmi preko svojih prooksidativnih efekata na nivou miocita uzrokuju aktivaciju citokina, podstiču ćelijsku proliferaciju i hipertrofiju, pa u daljoj progresiji čak i apoptozu miocita kao i promene na nivou intercelularnog matriksa što dodatno remodeluje LK. Endomiokardnom biopsijom kod bolesnika sa SI-pEF, izolovan je veliki broj makrofaga i T-limfocita koji su parakrino aktivni. Gojaznost i prisustvo brojnih komorbiditeta, dijabetes, hipertenzija, metabolički sindrom, bubrežna insuficijencija kao pridružene bolesti kod bolesnika sa SI-pEF, povećavaju oksidativni stres ali i sistemski inflamatorni odgovor. Pokazano je da su kod bolesnika sa SI-pEF u odnosu na one sa SI-rEF, značajno povišene vrednosti interleukina-1 i hsCRP, dok su kod bolesnika sa SI-rEF značajno povećani hsTNF i nanatriuretski peptidi.

Povećan oksidativni stres i inflamacija su toksični za endotel¹⁷ dovode do gubitka integriteta i funkcije endotela, uz porast markera aktivacije endotela, plazma P-selektina, E-selektina i ICAM3, kao značajnih pokazatelja razvoja SI-pEF. Poremećaj endotel zavisne vazodilatacije i navedeni prooksidativni mehanizmi povećavaju perifernu vazokonstrikciju, remodeluju se periferni krvni sudovi ali uz promene i na nivou koronarne mikrocirkulacije u smislu »microvascular rarefaction« (smanjivanja broja malih krvnih sudova) uz posledični razvoj ishemijske. Tako redukovana vaskularna funkcija, oksidativni stres i ishemijska imaju konsekvence na ostale strukture srca i podstičući miokardnu fibrozu.

U odsustvu oboljenja endokarda i perikarda, dijasistolna disfunkcija leve komore nastaje usled povećane krutosti miokarda. Krutost miokarda u dijasstoli regulišu ekstracelularni matriks i kardiomiociti a oni su povezani putem matricelularnih proteina. Regulacija ukupne količine kolagena, relativno velika količina kolagena tipa I i nivo poprečnih veza kolagena u velikoj meri određuju krutost ekstracelularnog matriksa. Čini se da su sva tri faktora važna za nastanak SI-pEF. Skladištenje prevelikih količina kolagena tipa I nastaje iz disbalansa između preterane sinteze i smanjene razgradnje¹⁸ Međutim pokazano je da nema značajnije razlike u količini kolagena kod bolesnika sa SI-pEF u odnosu na one sa SI-rEF ali su kvalitet a posebno način povezivanja kolagena poprečnim (cross-linking)¹⁹ vezama specifičani i smatra se da su upravo na tom nivou nove terapijske mogućnosti u lečenju SI-pEF.

S druge strane u slučajevima endomiokardne biopsije LK, trećina pacijenata sa SI-pEF²⁰ ima normalan indeks zapremine kolagena. Međutim, njihove vrednosti pritiska leve komore na kraju dijasstole (EDPLK) i krutost LK su slični sa vrednostima kod pacijenata sa povišenim indeksom zapremine kolagena. Ovo navodi na zaključak da pored načina skladištenja kolagena poprečnim vezama i krutost kardiomiocita doprinosi razvoju dijasstolne disfunkcije kod SI-pEF. Unutrašnja krutost kardiomiocita jeste povećana kod pacijenata sa SI-pEF kao i kod pacijenata sa hipertrofijom desne ili leve komore usled urođenog srčanog oboljenja, što je dovedeno u vezu sa citoskeletalnim proteinom titinom. Titin je veliki elastični protein koji omogućava razdvajanje kontraktilnih elemenata što je neophodno za relaksaciju LK. U kardiomiocitima se javlja u dva osnovna oblika: N2B (čvršći niz) i N2BA (elastičniji niz).⁵³ Moguće je da odnos ova dva oblika bude izmenjen ali novija istraživanja su pokazala da povećana pasivna krutost u obolelom miokardu može nastati i usled promena u stanju fosforilacije titin²¹ ili usled oksidativnim stresom indukovanim formiranjem disulfidnih veza unutar molekula titina., (Slika 1)

Važno je naglasiti da usporena relaksacija leve komore, karakteristična za SI-pEF, može izazvati smanjenje udarnog volumena LV, u uslovima ubrzanog srčanog rada. Ovo je u suprotnosti sa ubrzanom relaksacijom leve komore kod tahikardije kod normalnog srca. Relaksacija leve komore zavisi od razdvajanja kontraktilnih filamenata na nivou Z linije i od ponovnog preuzimanja Ca²⁺ od strane sarkoplazmatskog retikuluma.²² Takođe, uključen je i azot oksid (NO) signaling u taj proces. Nje-



Slika 1. Krutost (stiffnes) kardiomiocita

cGMP-ciklični guanozin monofosfat

Modifikovano iz: Martin M, LeWinter and Markus Meyer. Mechanisms of Diastolic Dysfunction in HFpEF: If It's Not One Thing It's Another. *Circ Heart Fail* 2013;6:1112-1115.

gov nishodni medijator ciklični guanozin-monofosfat (cGMP) smanjuje miofilamentarnu osjetljivost na Ca^{2+} i tako omogućava poprečno razdvajanje filamenata.^{23,24} Kako je poprečno razdvajanje kontraktilnih filamenata proces koji zahteva dosta energije, može se zaključiti da spora relaksacija LK može biti posledica deficita enegije miokarda. U novijim studijama, koje su koristile miokardnu fosfornu magnetno-rezonantnu spektroskopiju, nađen je niži odnos srčanog kreatin-fosfata i adenozintrifosfata kod pacijenata sa SlpEF u poređenju sa kontrolnom grupom zdravih osoba, što je u skladu sa nalazima smanjene rezerve srčane energije. Ovo bi mogao biti najveći izazov za buduće nove terapijske strategije (primena donora NO bi mogla imati ključni značaj).

Lečenje srčane insuficijencije sa očuvanom ejekcionom frakcijom

Značaj terapije za uklanjanje simptoma kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom i očuvanom ejekcionom frakcijom

Pouzdanih kliničkih dokaza o lečenju koje dovodi do smanjenja mortaliteta ili morbiditeta kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom i očuvanom EF još uvek nema, pa je zbog toga medikamentno lečenje ovih bolesnika slično kao i kod bolesnika sa sniženom EF. Pošto su ovi bolesnici često stariji i visoko simptomatični sa lošim kvalitetom života, primena diuretika smanjuje dispneju i edem i preporučuju se kod bolesnika sa znacima i simptomima kongestije, nezavisno od EF leve komore.²⁵ Dve male studije sa po 30 pacijenata obe su pokazale da blokator kalcijumovih kanala (CCB), verapamil, može povećati kapacitet tokom fizičkog treninga i popraviti simptome kod ovih bolesnika.^{26,27} Verapamil može biti koristan u kontroli komorske frekvence kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom i u lečenju hipertenzije i miokardne ishemije (što nije slučaj kod SlrEF, gde negativnim inotropnim dejstvom, može izazvati pogoršanje SI). Dokazi da antagonisti mineralokortikoidnih receptora (MRA) popravljaju simptome kod bolesnika sa SlpEF su odsutni. Za lečenje blokatorima angiotenzinskih receptora, ARB (osim za candesartan za koji je pokazano da popravlja NYHA klasu)²⁸ i inhibitorima angiotenzin kon-

vertujućeg enzima (ACEi)²⁹ dokazi u pogledu popravljajnja simptoma kod ovih bolesnika su vrlo nekonzistentni. Lečenje komorbitideta koji su često udruženi sa ovim oblikom srčane insuficijencija, kao što su arterijska hipertenzija, miokardna ishemija, dijabetes melitus i atrijalna fibrilacija su od najvećeg kliničkog značaja

Uticao terapije na ponavljane hospitalizacije bolesnika sa srčanom insuficijencijom i očuvanom ejekcionom frakcijom

Za bolesnike sa SlpEF koji su u sinusnom ritmu postoje dokazi da nebivolol^{30,31}, digoxin,^{31,32} spironolacton³³ i kandesartan²⁸ mogu redukovati hospitalizacije zbog pogoršanja SI. Kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom, beta blokatori su bez uticaja na ponavljane hospitalizacije a značaj digoxina nije ispitivan. Za ARB³⁴ i ACEi²⁹ pokazano je da utiču na ponavljane hospitalizacije zbog pogoršanja SI.

Značaj terapije za mortalitet bolesnika sa srčanom insuficijencijom i očuvanom ejekcionom frakcijom

Studije o ACEi, ARB, beta blokatorima i MRA nisu dokazale njihov značaj za smanjenje mortaliteta bolesnika sa SlpEF osim sto je za nebivolol dokazano da doprinosi smanjenju smrtnih ishoda i broja hospitalizacija³⁰ kod starijih osoba, kod svih tipova srčane insuficijencije nezavisno od EFLK, mada je u istraživanje uključen mali broj bolesnika sa EF > 50%. Ključne studije koje su ispitivale značaj terapije za smrtnost bolesnika sa SlpEF su: za ACEi, "PEP-CHF" sa 850 uključenih bolesnika "I-Preserve", najveća studija sa 4.128 bolesnika, pokazala je da perindopril nije uticao na smanjenje mortaliteta ili broja hospitalizacija zbog pogoršanja SI, IM, nestabilne angine, aritmija ili moždanog udara.³⁵ Za ARB "CHARM-Preserve" studija sa 3.023 bolesnika, pokazala je da kandesartan nije doveo do smanjenja mortaliteta ni broja hospitalizacija zbog pogoršanja SI²⁷

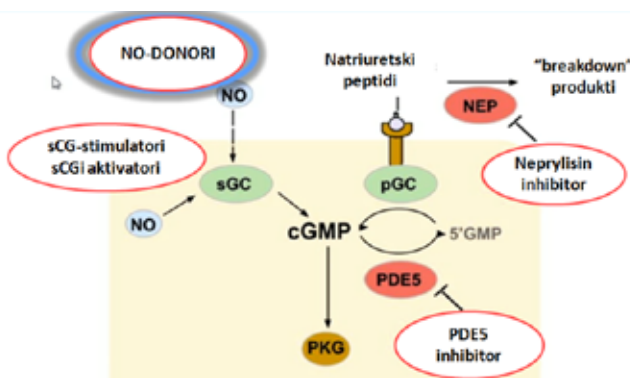
Nove strategije u lečenju bolesnika sa srčanom insuficijencijom i očuvanom ejekcionom frakcijom

Zbog ovakvih činjenica, novi patofiziološki koncept iskristalisao je jedan novi pristup dijastolnoj srčanoj insuficijenciji predhodne decenije. Da su struktura mio-

karda, funkcija kardiomiocita i intramiokardni signalni putevi značajno izmenjeni u SIpEF. Povećana sistemska inflamacija, uzrokovana prisustvom komorbiditeta se smatra najznačajnijim razlogom ovih strukturnih i funkcionalnih promena. Tako se poslednje decenije tokom izučavanja SIpEF polazi od sledećih saznanja da: Visoka učestalost komorbiditeta³⁶ kao što su gojaznost, dijabetes, HOBP, hipertenzija indukuju povećanje sistemske inflamacije koja dalje uzrokuje koronarnu mikrovaskularnu inflamaciju što dovodi do smanjenja raspoloživosti azot oksida, cGMP i aktivnosti zavisne protein kinaze (PKG) u susjednim kardiomiocitima. Nizak nivo aktivnosti PKG podstiče hipertrofiju i povećava napetost zbog hipofosforilacije titina što dalje povećava krutost kardiomiocita i intersticijsku fibrozu, sa posledičnim povećanjem krutosti LK i razvojem SIpEF.

Novi pristup srčanoj insuficijenciji sa očuvanom EF radi preciznije dijagnoze i lečenja smatra neophodnim antropometrijska merenja (obim struka zbog često udružene centralne gojaznosti), razmatranje komorbiditeta,³⁶ merenje endotel zavisne vazodilatacije i procenu endotelne funkcije što ima dijagnostički značaj i određivanje markera oksidativnog stresa i inflamacije što daje koji mogu dati značajne informacije u pogledu nastanka i prognoze DSI^{37,38} Saznanje da je smanjena bioraspoloživost NO u SIpEF i da izostaju korisni efekti NO kao što su inhibitorno delovanje na adheziju monocita i leukocita, agregaciju i adheziju trombocita a posebno izostanak antiproliferativnog efekta, ima važne terapijske implikacije kod ovih bolesnika. Tako buduće strategije u lečenju SIpEF treba da imaju za cilj lečenje hipertenzije i endotelne disfunkcije. To je moguće lečenjem komorbiditeta i upotrebom donora NO, inhibitora PDE5 i antioksidanasa kao što su statini i resveratrol. Dugotrajna primena izosorbid dinitrata sa antioksidansima kao što su statini, popravili su prognozu kod bolesnika sa SI i očuvanom EF što su pokazali rezultati V-HEFT (Vasodilator-Heart Failure Trials) i A-HEFT (African-American Heart Failure Trial) studija.^{39,40}

Postignutim napretkom u razumevanju patofiziologije SIpEF veruje se da će biti moguća primena novih strategija u lečenju, (Slika 2) posebno onih koje pospešuju ćelijsko cGMP signaliziranje. Natriuretski peptide



Slika 2. Različiti putevi aktivacije cGMP i zavisne protein kinaze (PKG).

cGMP-ciklični guanozin monofosfat, NEP-neprilizin, PDE5-fosfodiesteraza 5, NO-azot oksid

Modifikovano iz: Michel Komajda, Carolyn S.P. Lam. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Eur Heart J. 2014;35:1022-1032.

(NP) i NO povećavaju sintezu cGMP aktivirajući cGMP-zavisne protein kinaze. PKG-zavisna fosforilacija pozitivno utiče na nekoliko ključnih faktora transkripcije, kao i na sarkomerične proteine uključene u signalizaciju hipertrofije, dijastolnu relaksaciju i dijastolnu krutost, vazorelaksaciju, što obezbeđuje pozitivan efekat kod SIpEF.

Inhibitori fosfodiesteraze 5 (PDE5I) povećavaju nivoe cGMP blokirajući njenu razgradnju, što doprinosi smanjenju adrenergične stimulacije i komorsko-vaskularne krutosti, usporavanju remodelovanja leve komore, popravljanju endotelne funkcije, smanjenju plućnog vaskularnog otpora i povećanju osetljivosti bubrega na NP, RELAX studija (Evaluating the effectiveness of sildenafil at improving health outcomes and exercise ability in people with diastolic heart failure) se bavila ispitivanjem PDE5I, sildenafili i pokazano je da sildenafil doveo do popravljanja dijastolne disfunkcije i kod SIpEF i kod SIEF, popravljanje kliničkog statusa ovih bolesnika i smanjivanja plućne hipertenzije ali nije povećao toleranciju napora i maksimalnu potrošnju kiseonika (max VO₂) tokom napora.^{41,42} Međutim pokazano je da redovno vežbanje popravilo simptome i kvalitet života kod bolesnika sa SI i očuvanom EF verovatno preko popravljanja endotelne funkcije odnosno naporom (shear stress) izazvane endotel zavisne vazodilatacije.

U eksperimentalnim modelima srčane insuficijencije pokazano je da razgradnja azot-oksida sintaze (NOS) pospešuje patološko remodelovanje komore i dijastolnu disfunkciju pored uticaja na razvoj endotelne disfunkcije. Razgradnja NOS posledica je delimično oksidativne deplacije njenog kofaktora tetra-hidrobiopterina (BH4). Pre-klinička istraživanja su pokazala da primena BH4 kod animalnih modela SI, smanjuje hipertrofiju zbog porasta EDPLK, fibrozu, razgradnju NOS i oksidativni stress a popravlja sistolnu i dijastolnu funkciju. Aktiviranje cGMP primenom NP⁴³ ili nitroglicerina,⁴⁴ takođe može da ublaži patološko povećanje EDPLK tokom vežbanja.

U cilju povećavanja produkcije NO koji dalje doprinosi sintezi cGMP kod bolesnika sa SI i očuvanom EF značajno mesto zauzima redovna sportska aktivnosti zbog povećanja shear stresa i popravljanja naporom izazvane endotel zavisne vazodilatacije (endotelne funkcije) što doprinosi smanjenju kardiorespiratorne krutosti. U uslovima normoksije, NO se sintetiše iz L-arginina pod uticajem azot oksida sintaze uz prisustvo njenog kofaktora, BH4. Drugi put za sintezu NO je u uslovima hipoksije iz nitrata preko nitrita uz posredovanje nitrit reduktaze do stvaranja NO. Pokazano je da je kod zdravih studenata koji su mirovali 15 dana invazivnim putem izmeren povećan EDV_{LK}, plućni kapilarni pritisak uz povećanu krutost LK. Nakon toga bavljenje sportskim aktivnostima i povećanje shear stresa pokazali su se kao izuzetno korisni.

Natriuretski peptide takođe preko NO, povećavaju sintezu cGMP aktivirajući cGMP-zavisne protein kinaze. U prisustvu komorbiditeta i povećanog oksidativnog stresa i inflamacije aktiviraju se brojni neurohumoralni mehanizmi (adrenergički nervni sistem, RAA) koji imaju za cilj da kompenzuju efekte SI ali mogu delovati i obrnuto. Neki peptide kao što su natriuretski peptide, mogu imati pozitivan efekat na vazokonstrikciju i retenciju natrija i usporiti vaskularno i kardijalno remodelovanje, hipertrofiju i na

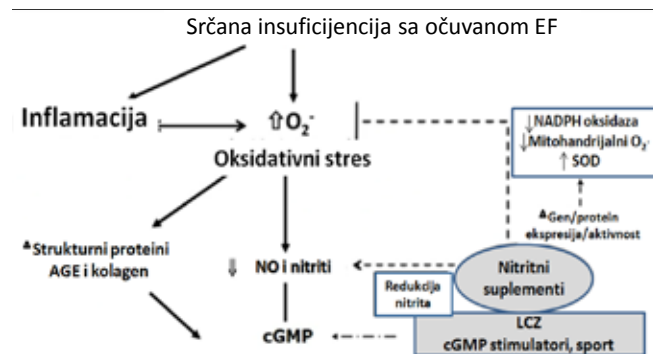
taj način ublažiti mnoge patofiziološke poremećaje u SI. Neprilizin (NEP) je ključni enzim (endotelne ćelije) odgovoran za razgradnju tih peptida, a njegova aktivnost se može povećati u SI i tako mogu biti blokirani pozitivni efekti ovih vazodilatatornih peptida. Inhibicija neprilizina pojačava te efekte i pokazuje povoljne učinke u bolesnika sa SI u kombinaciji s postojećim sredstvima koja djeluju na štetne neurohormonalne sisteme.⁴⁵ Sa druge strane primenom NEP inhibitora, inhibira se sinteza angiotenzina i njegovih efekata ali ako se to ostvaruje inhibicijom angiotenzin konvertujućeg enzima onda se blokira i degradacija bradikininina pa primena inhibitora NEP, može da dovede do ozbiljnih angioedema. Zato se koristi pristup paralelne modulacije tih neurohormonalnih sistema i kombinovano korištenje inhibitora NEP sa blokatorima angiotenzinskih receptora, ARB.

Podnet je zahtev za patent leka koji sadrži kombinaciju blokatora angiotenzinskih receptora (valsartana) i NEP inhibitora (označenog kao LCZ696). To je supramolekularni kompleks koga čini 6 molekula ARB (valsartana) i 6 molekula NEP inhibitora (LCZ696), stvarajući predlek sacubitil (AHU 377), novi kristalni kompleks koji ima molekularnu težinu od 5,748 i prvi je u ARNI klasi, (inhibitora angiotenzinskih receptora i neprilizina). Nakon gutanja sacubitril se rapidno metabolizuje u aktivni NEP inhibitor. Koncentracija oba, valsartana i aktivnog NEP-inhibitora dostiže se 3 sata nakon oralne upotrebe. Efekat ARB se ogleda u naglom porastu koncentracije renina i angiotenzina II u plazmi. Istovremeno porast cGMP se ogleda u povećanju koncentracije atrijalnog natriuretskog peptida, kao rezultat NEP inhibicije. Potencijalni klinička korist od NEP inhibicije može postojati samo ako je istovremeno blokiran RAA sistem.^{45,46}

U Paramount studiji, (prospektivnoj komparaciji upotrebe ARNI kompleksa (blokatora angiotenzinskih receptora i NEP inhibitora sa upotrebom samo ARB kod SI-pEF), pokazani su povoljni efekti ARNI na natriuretske peptide i veličinu leve pretkomore. Ispitivani su sigurnost i efekat LCZ696 u bolesnika s SI-pEF i pokazano značajno smanjenje N-terminalni pro-B-natriuretski peptid (NT-proBNP) nakon 12 nedelja i značajano smanjenje veličine LA kao i popravljane NYHA klase kod bolesnika randomizovanih za LCZ696 u odnosu na one koji su bili samo na Valsartanu nakon 36 nedelja.⁴⁷

Paradigma-HF sudija, prospektivno komparirajući ARNI sa ACEi i ispitujući njihov značaj za ukupnu mortalitet i morbiditet zbog SI-pEF sa blagim i umereno teškim simptomima pokazala je superiornost LCZ696 nad enalaprilom. LCZ696 je dovela do smanjenja smrtnosti i hospitalizacija zbog pogoršanja SI za 20% i za 16 % smanjenje smrtnosti bilo kog uzroka tokom 3,5 godine praćenja.^{48,49} Upoređujući efikasnost preporučenih doze ACE inhibitora sa kombinovanim inhibicijom ARB i NEP bio je ne samo značajnije redukovano mortalitet (i KV i bilo kog uzroka) već i rizik od pogoršanja HF i brojnih manifestacija koje prate to pogoršanje. Značaj LCZ696 u stabilizovanju SI verovatno utiče i na kvalitet života. Prošireno je kliničko ispitivanje dugotrajne primene (ispitivanje efikasnosti i bezbednosti) angiotenzin receptor-neprilysin inhibitora (ARNi) ili kompleksa LCZ696 i samo valsartana, kod bolesnika sa SI-pEF u PARAGON-HF studiji.

Makromolekularni titin je glavni pokazatelj pasivne krutosti kardiomiocita. Kao što je rečeno, vezivanje titina može biti modifikovano zbog izmenjenog odnosa dva oblika titina, ali su novija istraživanja pobudila nadu da akutna modifikacija titinskih mesta PKG fosforilacije može dinamički modulirati vezivanje titina.^{50,51} Krutost komore takođe može biti izmenjena putem ekstracelularne matrice—uključujući kvalitativne i kvantitativne promene kolagena. Alagebrium-hlorid (ALT-711) je novo jedinjenje koje razbija glukozne poprečene veze kod životinja, a takođe smanjuje krvni pritisak i vaskularnu krutost kod ljudi sa hipertenzijom.⁵² Malo istraživanje je našlo da je ALT-711 povezan sa smanjenjem mase LK i poboljšavanjem dijasolnog punjenja. Transformišući faktor rasta-beta (TGF- β) spada u grupu pro-fibrotičkih citokina i ustanovljeno je da infuzija TGF- β neutralizujućeg antitela kod pacova smanjuje fibrozu i usporava razvoj dijasolne disfunkcije.⁵³ Primenom magnetne rezonance u kardiologiji, sada je moguće da se vizualizuje i kvantifikuje fibroza miokarda koja je povezana sa dijasolnom disfunkcijom, što nam daje nadu za nove terapijske mogućnosti.



Slika 3. Novi pristup lečenja SI-pEF u skladu sa novim patofiziološkim konceptom

cGMP—ciklični guanozin monofosfat, NO—azot oksis, SOD—superoksid dismutaza O₂⁻—superoksid anjon
Modifikovano iz: Amy L. Sindler et al. Proposed mechanisms for the detrimental effects of aging on the vasculature and possible beneficial effects of nitrite. J Appl Physiol 2014.

Zaključak

Srčana insuficijencija sa očuvanom EF je veliki i rastući zdravstveni problem u Evropi i SAD i trenutno obuhvata polovinu pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Uprkos rasućim saznanjima i razumevanju ovog oboljenja i dalje ne postoji specifična terapija koja bi smanjila mortalitet i morbiditet kod ovih bolesnika pa nema ni jasnih preporuka za lečenje. Napredak u dijagnostičkim algoritmima, imidžing tehnikama i invanzivnoj proceni, omogućice nam ranije i preciznije dijagnostifikovanje SI-pEF, tako da se lečenje može primeniti u ranijim stadijumima razvoja bolesti, što pruža veće mogućnosti za napredak u lečenju (Slika 3). Iako postoji značajan pomak u razumevanju hemodinamske i ćelijske patofiziologije dijasolnih i ne-dijasolnih mehanizama bolesti, neophodna su dalja istraživanja da bi se ustanovilo kako da što bolje targetiramo ove abnormalnosti i tako smanjimo značajni morbiditet i mortalitet koji za ovaj oblik SI poprimaju oblike epidemije.

Reference

- Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006;355:251-259.
- C. S. P. Lam, E. Donal, E. Kraigher-Krainer, et al. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2011;13:18-28.
- F. P. Brouwers, R. A. de Boer, P. van der Harst, et al. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *Eur Heart J* 2013;34:1424-1431.
- B. A. Steinberg, X. Zhao, P. A. Heidenreich, et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation* 2012;126:65-75.
- Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure. The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 2012; 33:1750-1757.
- J. J. McMurray, S. Adamopoulos, S. D. Anker, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33:1787-1847.
- C. W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt, et al. ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation*, 2013.
- M. M. Chan and C. S. Lam. "How do patients with heart failure with preserved ejection fraction die?" *Eur J Heart Fail* 2013;15:604-613.
- W. J. Paulus and C. Tschope. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 263-271.
- Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med* 2004; 350:1953-1959.
- Sies H. Oxidative stress from basic research to clinical application. *Am J Med* 1991; 91:31-38.
- Wang J, Liu X, Ren B, et al. Modification of myosin gene expression by imidapril in failing heart due to myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 2002;34:847-857
- Hein S, Scholz D, Fujitani Net, et al. Altered expression of titin and contractile proteins in failing human myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 1994; 26:1291-1306.
- Kinugawa S, Tsutsui H, Satoh S, et al. Role of Ca²⁺ availability to myofilaments and their sensitivity to Ca²⁺ in myocyte contractile dysfunction in heart failure. *Cardiovasc Res* 1999;44:398-406.
- Periasamy M, Janssen PM. Molecular basis of diastolic dysfunction. *Heart Fail Clin* 2008;4:13-21.
- Pueyo ME, Arnal JF, Rami J, et al. Angiotensin II stimulates the production of NO and peroxynitrite in endothelial cells. *Am J Physiol* 1998; 274: C214-220.
- Li D, Tomson K, Yang B, et al. Modulation of constitutive nitric oxide synthase, bcl-2 and Fas expression in cultured human coronary endothelial cells exposed to anoxia-reoxygenation and angiotensin II: role of ATI receptor activation. *Cardiovasc Res* 1999; 41: 109-115.
- Weber KT, Brilla CG, Janicki JS. Myocardial fibrosis: functional significance and regulatory factors. *Cardiovasc Res* 1993;27:341-348.
- Felicitas Escher, Dirk Westermann, Begoña Lopez, et al. Diastolic tissue Doppler indexes correlate with the degree of collagen expression and cross-linking. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 0735-1097.
- Borbely A, van der Velden J, Paulus WJ, et al. Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure. *Circulation* 2005;111:774-781.
- Kruger M, Kotter S, Grutzner A, et al. Protein kinase G modulates human myocardial passive stiffness by phosphorylation of the titin springs. *Circ Res* 2009;104:87-94.
- Ramirez-Correa GA, Murphy AM. Is phospholamban or troponin I the "primadonna" in beta-adrenergic induced lusitropy? *Circ Res* 2007;101:326-327.
- Walter J. Paulus, Pascal J. Vantrimpont, Ajay M, et al. Acute effects on nitric oxide on left ventricular relaxation and diastolic distensibility in humans: assessment by bicoronary sodium nitroprusside infusion. *Circulation* 1994;89:2070-2078.
- Smith CS, Bottomley PA, Schulman SP, et al. Altered creatine kinase adenosine triphosphate kinetics in failing hypertrophied human myocardium. *Circulation* 2006;114:1151-1158.
- Faris RF, Flather M, Purcell H, et al. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD003838
- Setaro JF, Zaret BL, Schulman DS, et al. Usefulness of verapamil for congestive heart failure associated with abnormal left ventricular diastolic filling and normal left ventricular systolic performance. *Am J Cardiol* 1990;66: 981-986.
- Hung MJ, Cherng WJ, Kuo LT, et al. Effect of verapamil in elderly patients with left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. *Int J Clin Pract* 2002;56:57.
- Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777-781.
- Cleland JGF, Tendera M, Adams J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006; 27:2338-2345.
- Mulder BA, van Veldhuisen DJ, Crijns HJGM, et al. Effect of nebivolol on outcome in elderly patients with heart failure and atrial fibrillation: insights from SENIORS. *Eur J Heart Fail* 2012;14:1171-1178.
- Edelmann F, Musial-Bright L, Gelbrich G. Tolerability and Feasibility of Beta-Blocker Titration in HFpEF Versus HFrEF: Insights From the CIBIS-ELD Trial. CIBIS-ELD Investigators and Project Multicenter Trials in the Competence Network Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2016; Feb;4:140-9.
- Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation* 2006;114:397-403.
- Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014;370:1383-1392.
- McMurray JJ V, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767-771.
- Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008; 359:2456-2467.
- Shah SJ, Gheorghide M. Heart failure with preserved ejection fraction: treat now by treating comorbidities. *JAMA* 2008;300:431-3.
- Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, Psaty BM, et al. Inflammatory markers and incident heart failure risk in older adults: the Health ABC (Health, Aging, and Body Composition) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2129-37.
- Collier P, Watson CJ, Voon V, et al. Can emerging biomarkers of myocardial remodelling identify asymptomatic hypertensive patients at risk for diastolic dysfunction and diastolic heart failure? *Eur J Heart Fail* 2011;13:1087-95.
- Cohn J.N., Archibald D.G., Ziesche S. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. *New Engl J Med*. 1986;314:1547-1552.
- Taylor A.L. Ziesche S. Yancy C. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med*. 2004;351:2049-2057.
- Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, et al. PDE-5 inhibition with sildenafil improves left ventricular diastolic function, cardiac geometry and clinical status in patients with stable systolic heart failure: results of a 1-year prospective, randomized, placebo controlled trial. *Circ Heart Fail* 2011;4:8-17.
- Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study. *Circulation* 2011;124: 164-74.
- Clarkson PB, Wheeldon NM, MacFadyen RJ, et al. Effects of brain natriuretic peptide on exercise hemodynamics and neuro-

- hormones in isolated diastolic heart failure. *Circulation* 1996;93:2037–2042.
44. McCallister BD, Yipintsoi T, Hallermann FJ, et al. Left ventricular performance during mild supine leg exercise in coronary artery disease. *Circulation* 1968;37:922–931.
 45. Braunwald E, The Path. Angiotensin Receptor Antagonist-Nepriylsin Inhibitor in the Treatment of Heart Failur. *J Am Coll Cardiol* 2015;1029-41
 46. Ruilope LM, Dukat A, Bohm M, et al. Bloodpressure reduction with LCZ696, a novel dualacting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet* 2010; 375:1255–66.
 47. Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failUre with preserved ejectionN fracTion (PARAMOUNT) Investigators. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2012;380:1387–95.
 48. PARADIGM-HF trial of Novartis LCZ696 for chronic heart failure closes early based on strength of interim results, Novartis press release 2014; Available at: <http://www.novartis.Com.1772754>.
 49. Packer M, McMurray JJV, Desai AS, et al. For the PARADIGM-HF Investigators and Coordinators. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation* 2015;131:54–61.
 50. Phan TT, Abozguia K, Nallur Shivu G, et al. Heart failure with preserved ejection fraction is characterized by dynamic impairment of active relaxation and contraction of the left ventricle on exercise and associated with myocardial energy deficiency. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:402–409.
 51. Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, et al. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation* 2006;114:2138-2147.
 52. Kass DA, Shapiro EP, Kawaguchi M, et al. Improved arterial compliance by a novel advanced glycation endproduct crosslink breaker. *Circulation* 2001;104:1464–1470.
 53. Kuwahara F, Kai H, Tokuda K, et al. Transforming growth factor-beta function blocking prevents myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in pressure-overloaded rats. *Circulation* 2002;106:130–135.

Abstract

New therapy approach in heart failure with preserved ejection fraction based on new pathophysiological concept

Slavica Radovanovic¹, Svetlana Apostolovic²

¹Clinical Hospital Centre Bezanijska Kosa, Belgrade, Serbia; ²Clinic for cardiovascular disease, Clinical Centre Nis

According to the ejection fraction (EF) patients with heart failure may be divided into two different groups: heart failure with preserved (HFpEF) or reduced (HFrEF) ejection fraction. In recent years, accumulating studies showed that increased mortality and morbidity rates of these two groups are nearly equal. More importantly, despite decline in mortality after treatment in regard to current guideline in patients with heart failure with reduced ejection fraction, there are still no trials resulting in improved outcome in patients with heart failure with preserved ejection fraction so far. Thus, novel pathophysiological mechanisms are under development, and other new viewpoints, such as multiple comorbidities resulting in increased non-cardiac deaths in patients with heart failure and preserved ejection fraction, and forearm hyperemic responses were presented recently. Finally, proinflammatory cytokines are increased in HFPEF and predict future HFPEF development. In this review, new pathophysiological mechanisms, and clinical trials are reviewed, along with a discussion of novel treatment strategies that are currently under investigation or hold promise for the future.

Key Words: heart failure, preserved ejection fraction, pathophysiology, treatment.