

Szívizom hipertrófia és szívelégtelenség

Borbély Attila

E-mail: borbelya@med.unideb.hu



Debreceni Egyetem, Kardiológiai Intézet,
Kardiológiai Tanszék és
Klinikai Fiziológiai Tanszék



Bal kamrai (LV) remodelling: definíció és patofiziológia

1. a szívizomzat **kóros strukturális** (méret, alak) és **funkcionális átépülése**
2. a megnövekedett **elő- és utóterhelés** hatására jön létre
3. a kezdeti, kompenzált remodelling során a kamrai méret, alak és falvastagság csak kismértékben változik

Szívelégtelenségben a remodelling a *neurohumorális rendszer tartós aktiválódásának* következtében jön létre.

Makroszkóposan:

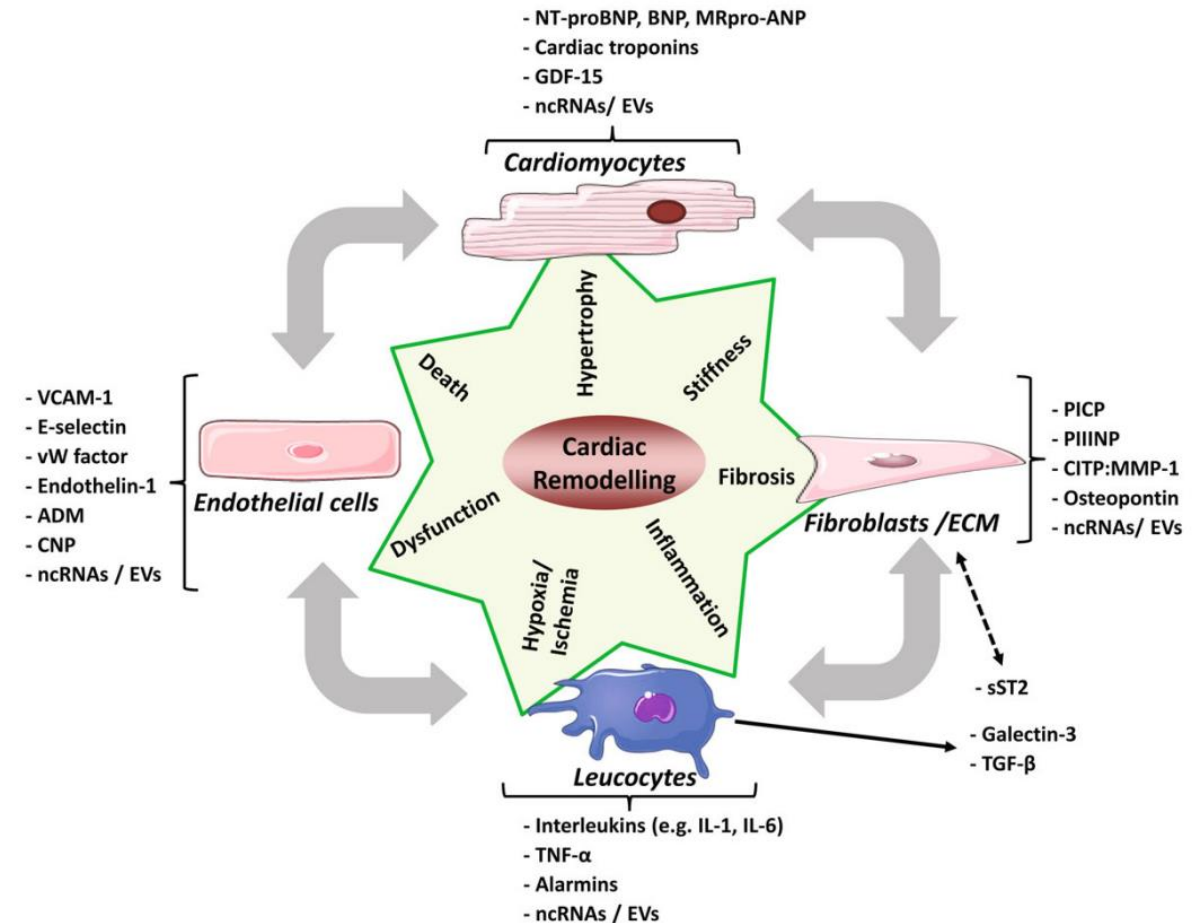
- balkamra dilatáció, szférikusátépülés
- a szisztolés BK funkció romlása
- ritmuszavarok

Szövettanilag:

- szívizomsejt hypertrophia
- kötőszöveti átépülés (reaktív vagy reparatív)
- szívizomsejt pusztulás

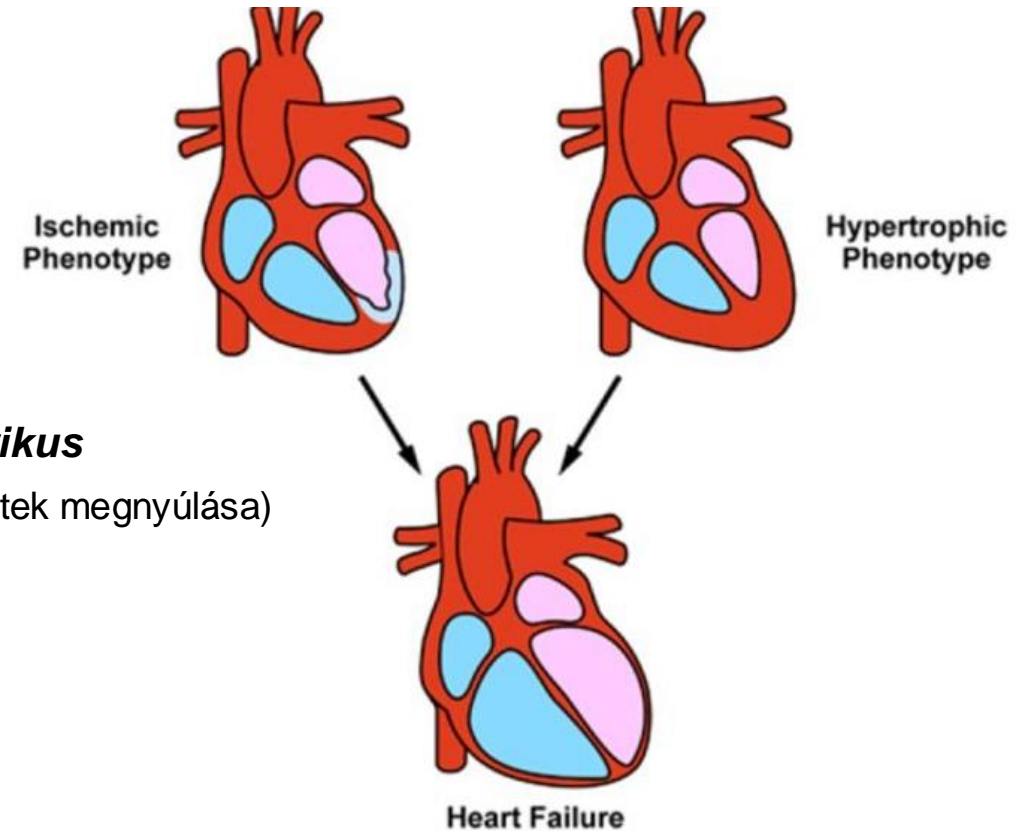
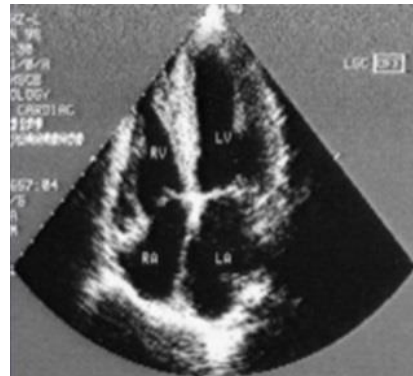
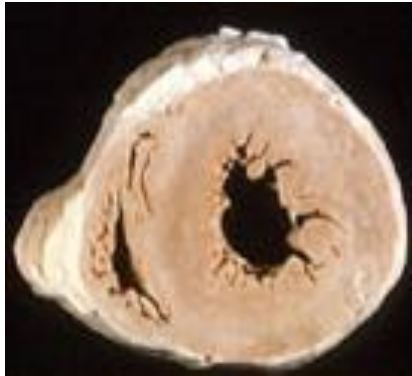
Sejt/subcelluláris szinten:

- főtájis génprogram reaktiválódása
- ionháztartás megváltozása
- mitokondriális energetika

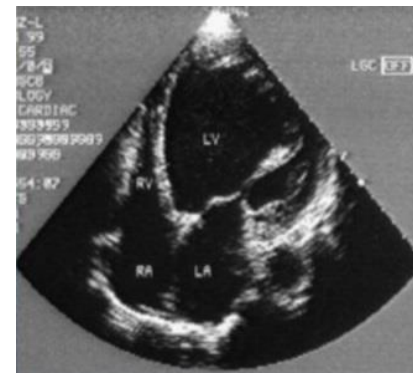


Bal kamra hipertrófia, remodelling „fenotípusok”

- a szisztolés falfeszülés fenntartására első lépésként bal kamra **hipertrófia** alakul ki
- tartós **nyomás-túlterhelés** (hipertónia, aorta sztenózis) hatására **koncentrikus** bal kamra hipertrófia alakul ki (miofibrillumok felszaporodása, szívizomsejtek megvastagodása)



- tartós **térfogat-túlterhelés** (aorta és mitralis regurgitáció) hatására **excentrikus** bal kamra tágulat jön létre (szarkomerek hosszanti irányú osztódása, a szívizomsejtek megnyúlása)



A szívelégtelenség definíciója

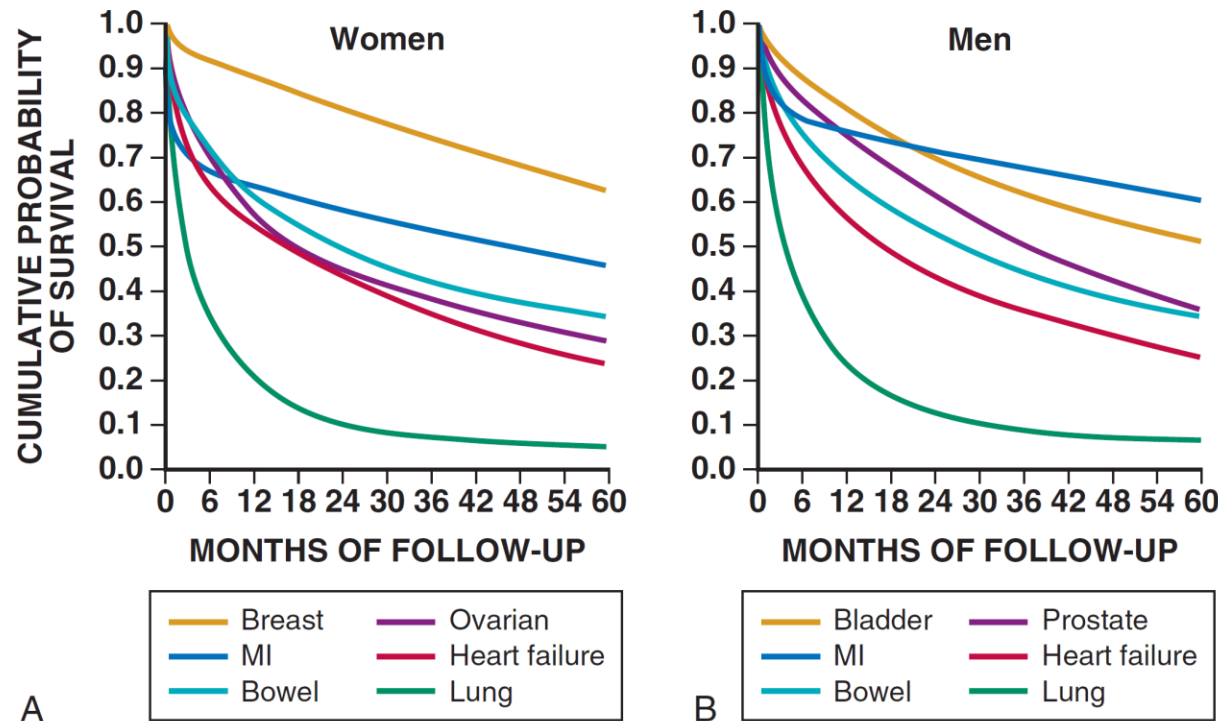
Európai Kardiológiai Társaság/Szívelégtelenség Társulat (ESC/HFA, 2021):

A szívelégtelenség a szív struktúrális és/vagy funkcionális károsodása következtében létrejövő komplex **klinikai szindróma**, mely során a betegnek a szívelégtelenségre jellemző típusos panaszai és tünetei vannak.

A tünetek nyugalomban vagy terhelés hatására az *alacsony perctérfogat* és/vagy az *emelkedett intrakardiális nyomás* következtében jönnek létre

A szívelégtelenség epidemiológiája és prognózisa

- 64 millió szívelégtelen beteg világszerte
- prevalencia 2% (65 év feletti populációban 6-10%)
- akut kórházi felvételek 5%-a SzE miatt történik (USA-ban 1 millió beteg/év)
- egészségügyi kiadás 2%-a (USA-ban 5,4%, 38 milliárd USD/év)
- incidenciája 10 évenként megduplázódik
- magas halálozási arány (20-80%) (USA-ban 300,000 beteg/év)



Szívelégtelenség miatt bekövetkező első kórházi felvételt követően várható öt éves túlélés.
(összehasonlítás a miokardiális infarktusz és a négy leggyakoribb női és férfi daganattípusok várható túlélésével)

A szívelégtelenség etiológiája I.

Cause	Examples of presentations
CAD	Myocardial infarction Angina or “angina-equivalent” Arrhythmias
Hypertension	Heart failure with preserved systolic function Malignant hypertension/acute pulmonary oedema
Valve disease	Primary valve disease e.g., aortic stenosis Secondary valve disease, e.g. functional regurgitation Congenital valve disease
Arrhythmias	Atrial tachyarrhythmias Ventricular arrhythmias
CMPs	All Dilated Hypertrophic Restrictive ARVC Peripartum Takotsubo syndrome Toxins: alcohol, cocaine, iron, copper
Congenital heart disease	Congenitally corrected/repai red transposition of great arteries Shunt lesions Repaired tetralogy of Fallot Ebstein’s anomaly
Infective	Viral myocarditis Chagas disease HIV Lyme disease

A szívelégtelenség etiológiája II.

Cause	Examples of presentations
Drug-induced	Anthracyclines Trastuzumab VEGF inhibitors Immune checkpoint inhibitors Proteasome inhibitors RAF+MEK inhibitors
Infiltrative	Amyloid Sarcoidosis Neoplastic
Storage disorders	Haemochromatosis Fabry disease Glycogen storage diseases
Endomyocardial disease	Radiotherapy Endomyocardial fibrosis/eosinophilia Carcinoid
Pericardial disease	Calcification Infiltrative
Metabolic	Endocrine disease Nutritional disease (thiamine, vitamin B1 and selenium deficiencies) Autoimmune disease
Neuromuscular disease	Friedreich's ataxia Muscular dystrophy

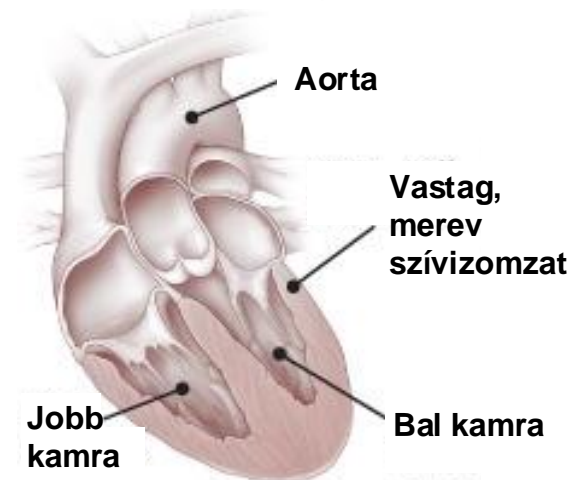
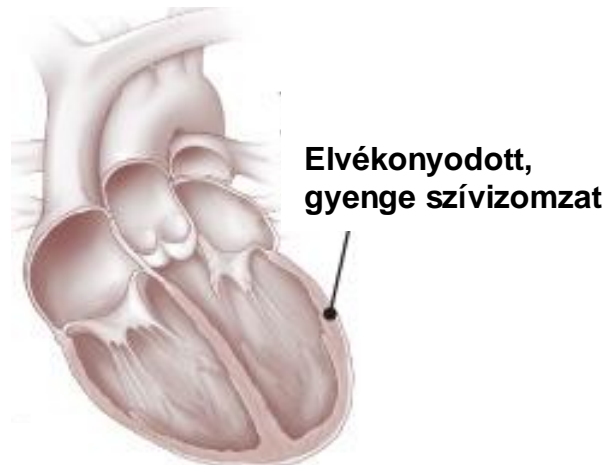
A szívelégtelenség klinikai formái

- Jobb és bal szívfél elégtelenség
- Akut és krónikus szívelégtelenség
- Szívelégtelenség csökkent (**HFrEF**), közepes mértékben csökkent (**HFmrEF**) és megőrzött (**HFpEF**) ejekciós frakcióval (EF) (2016-)

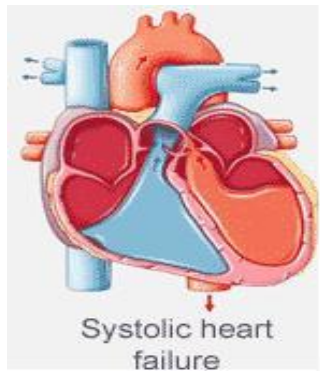
HFrEF
(EF ≤ 40%)

HFmrEF
(EF 41-49%)

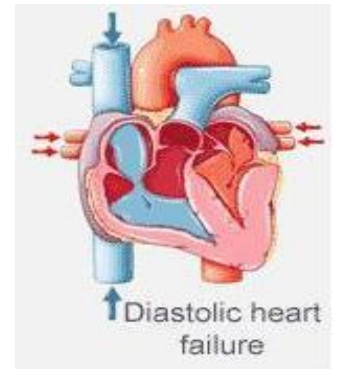
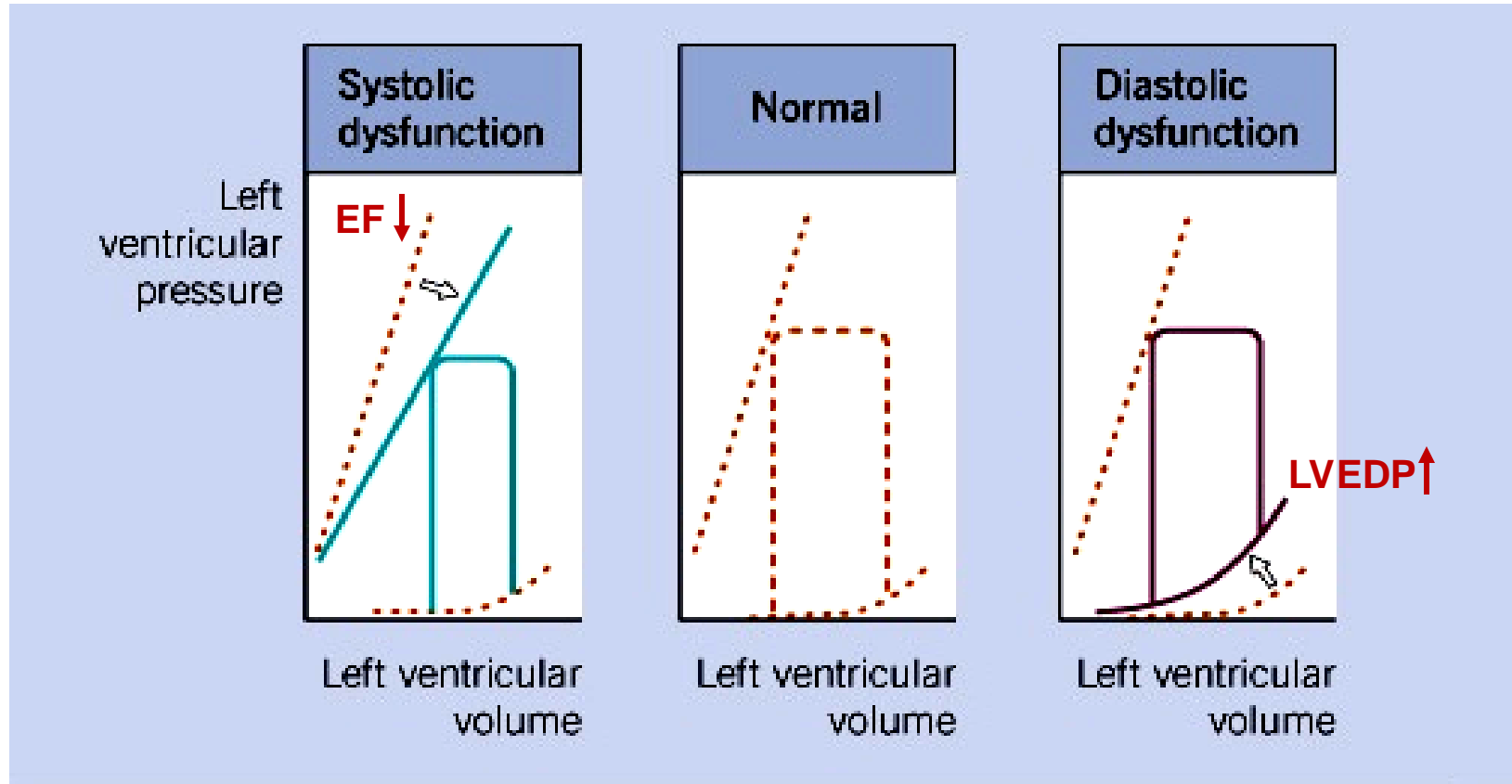
HFpEF
(EF ≥ 50%)



HFrEF és HFpEF: eltérő klinikai entitás



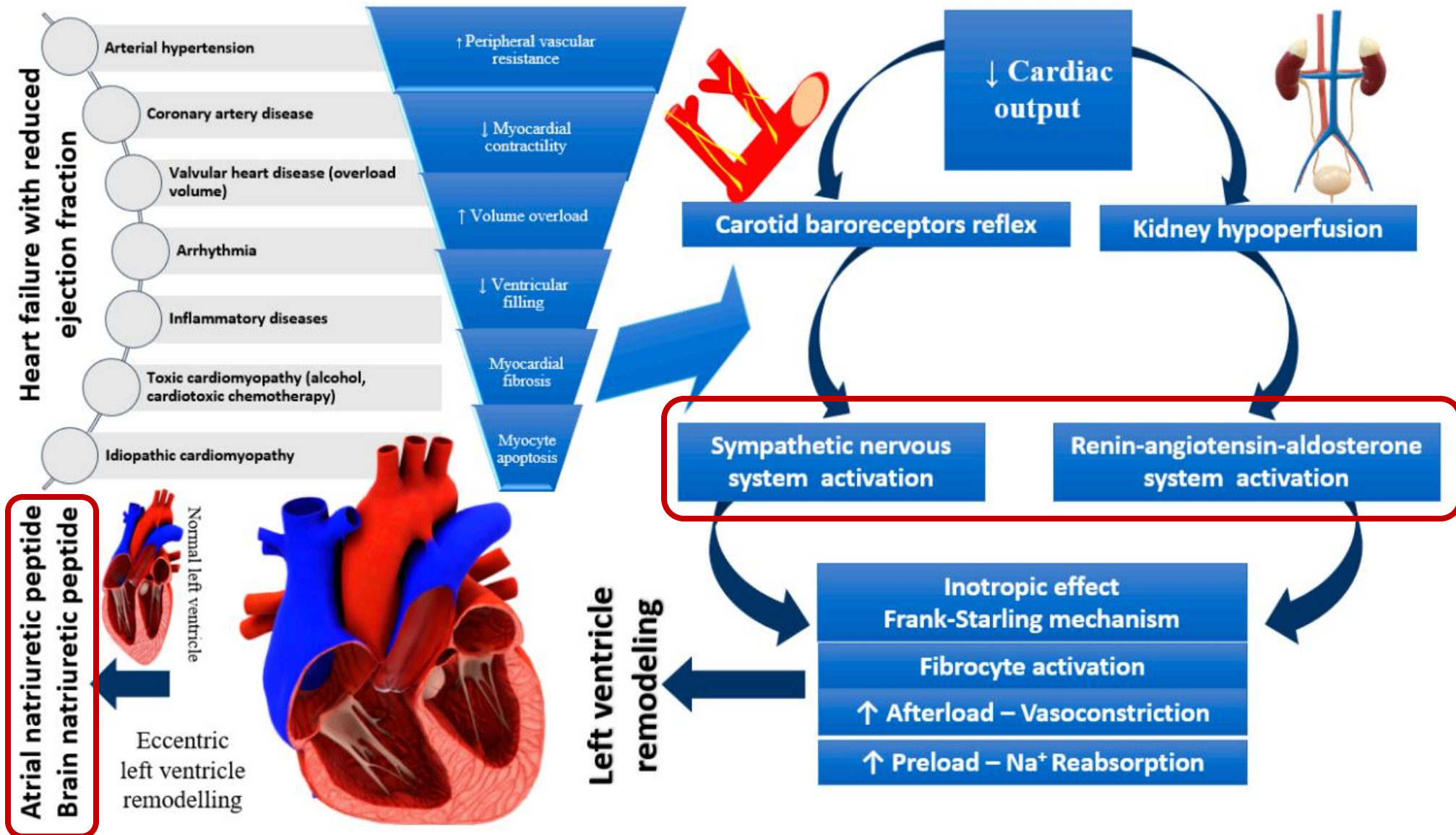
HFrEF



HFpEF

© 2004 Elsevier Ltd - Cardiology 2E, edited by Crawford, DiMarco and Paulus. All rights reserved.

Komplex biológiai változások HFrEF-ben



Pathofiziológiai változások HFrEF-ben

1. A szimpatikus idegrendszer aktivitációja
2. A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) aktivitációja
3. Változások a natriuretikus peptid rendszerben

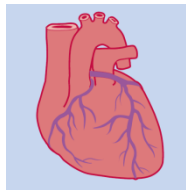
A szimpatikus idegrendszer és a neurohumorális rendszer aktivációja HFrEF-ben

1. *Frank-Starling* mechanizmus (heterometrikus autoreguláció törvénye)
 - a fokozódó előterhelés növeli a kontrakciós erőt → verőtérfogat növekedése

2. A neurohumorális rendszer aktivációja

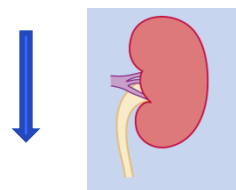
Az autonóm idegrendszer aktivációjának foka és az endogén hormon produkció szoros összefüggésben van a szívelégtelenség súlyosságával.

- Keringési reflexek (megnövekedett vazokonstrikció)
- **Szimpatikus idegrendszer aktivációja**



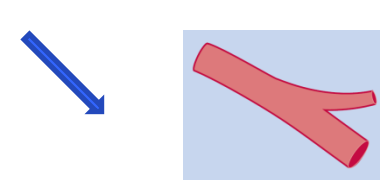
Szívizom

- β_1 -receptor „down-reguláció”
- ic. Ca^{2+} cc. növekedése
- Arrhytmiák
- Szívizomsejt apoptózis
- Intersticiális fibrózis



Vese

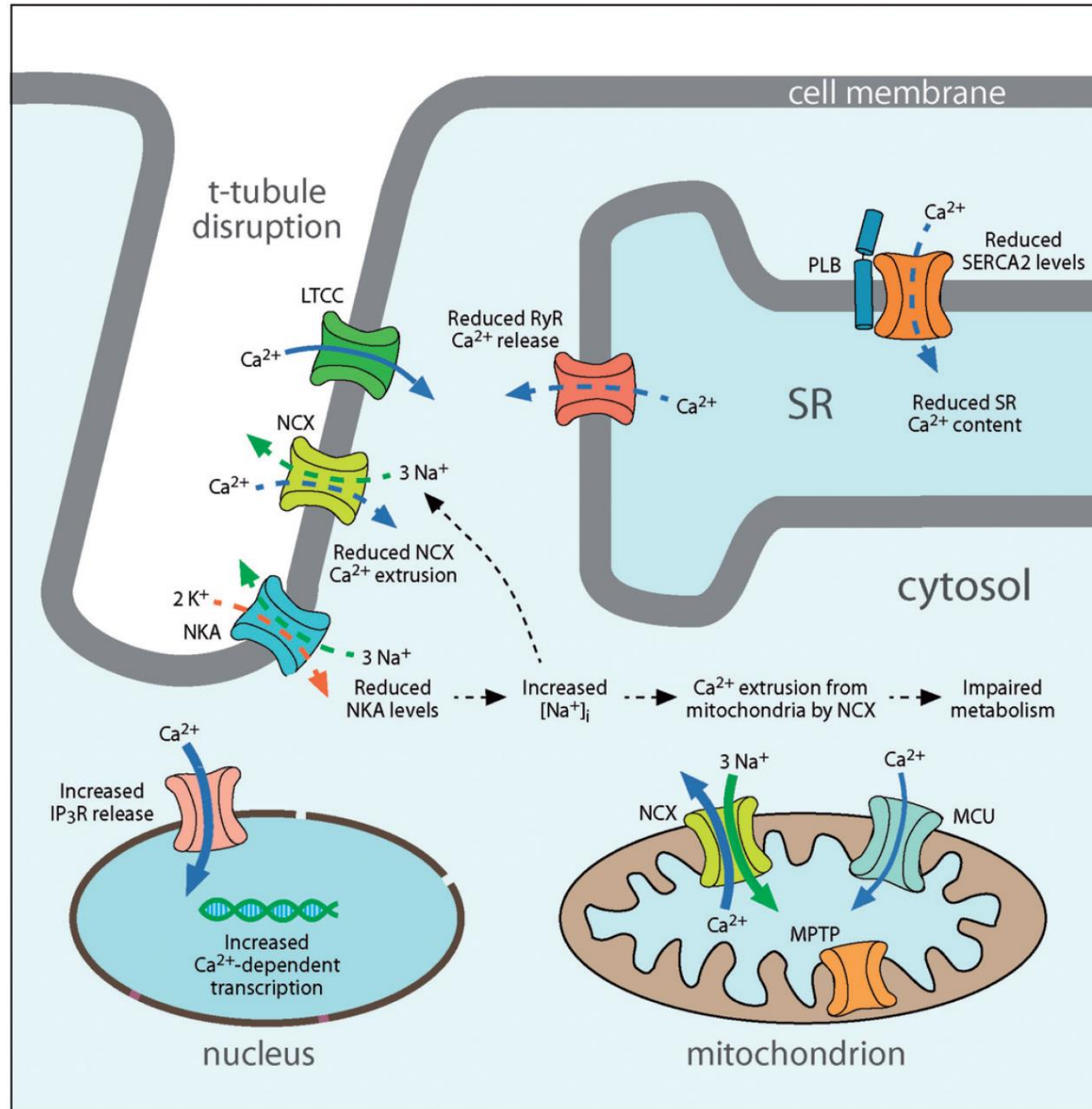
- RAAS aktiváció
- Vazokonstrikció
- Csökkent natriuresis



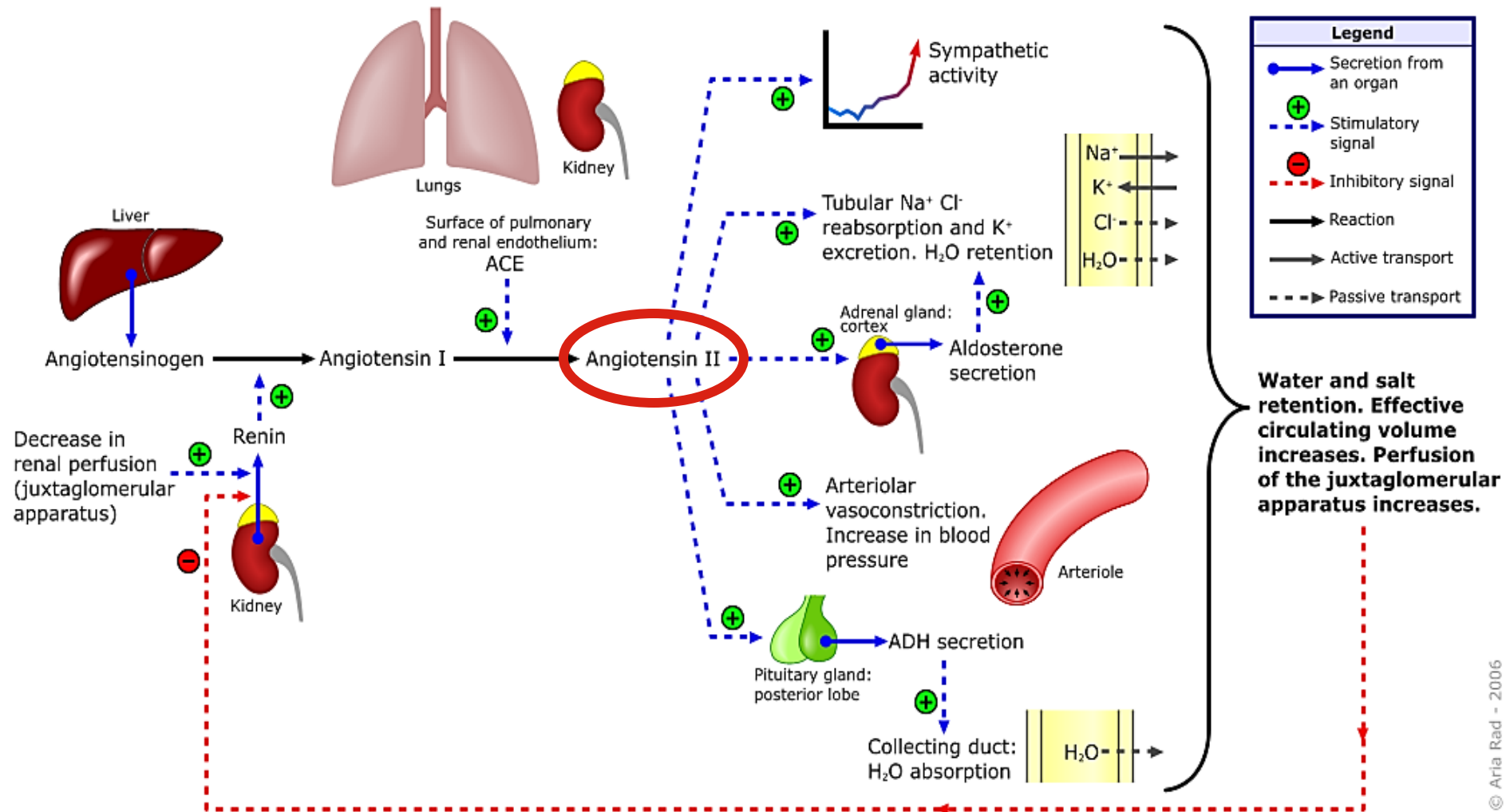
Érrendszer

- Perifériás (szisztémás) vazokonstrikció

A Ca^{2+} -szignalizáció zavara és kontraktilis diszfunkció HFrEF-ben



A RAAS kóros aktivációja HFrEF-ben

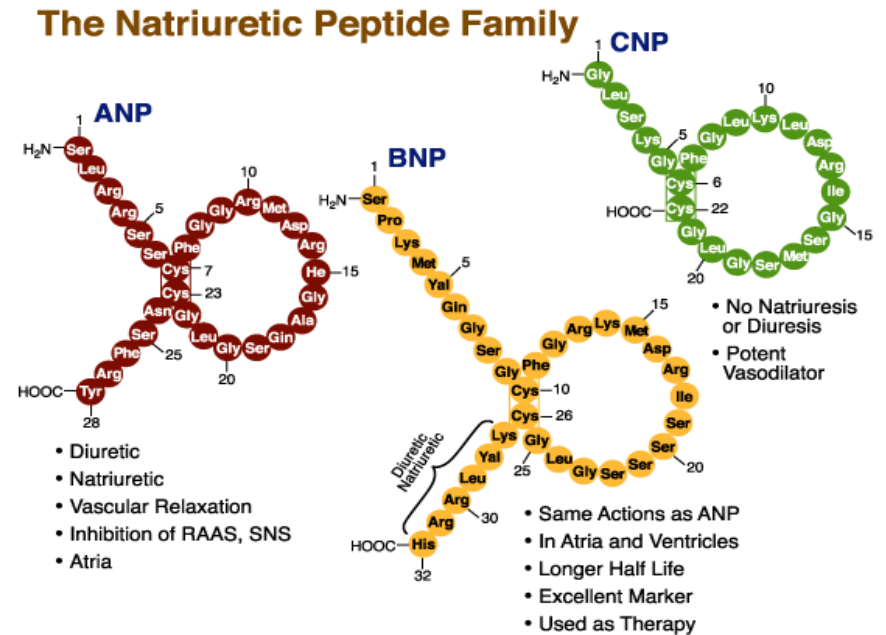
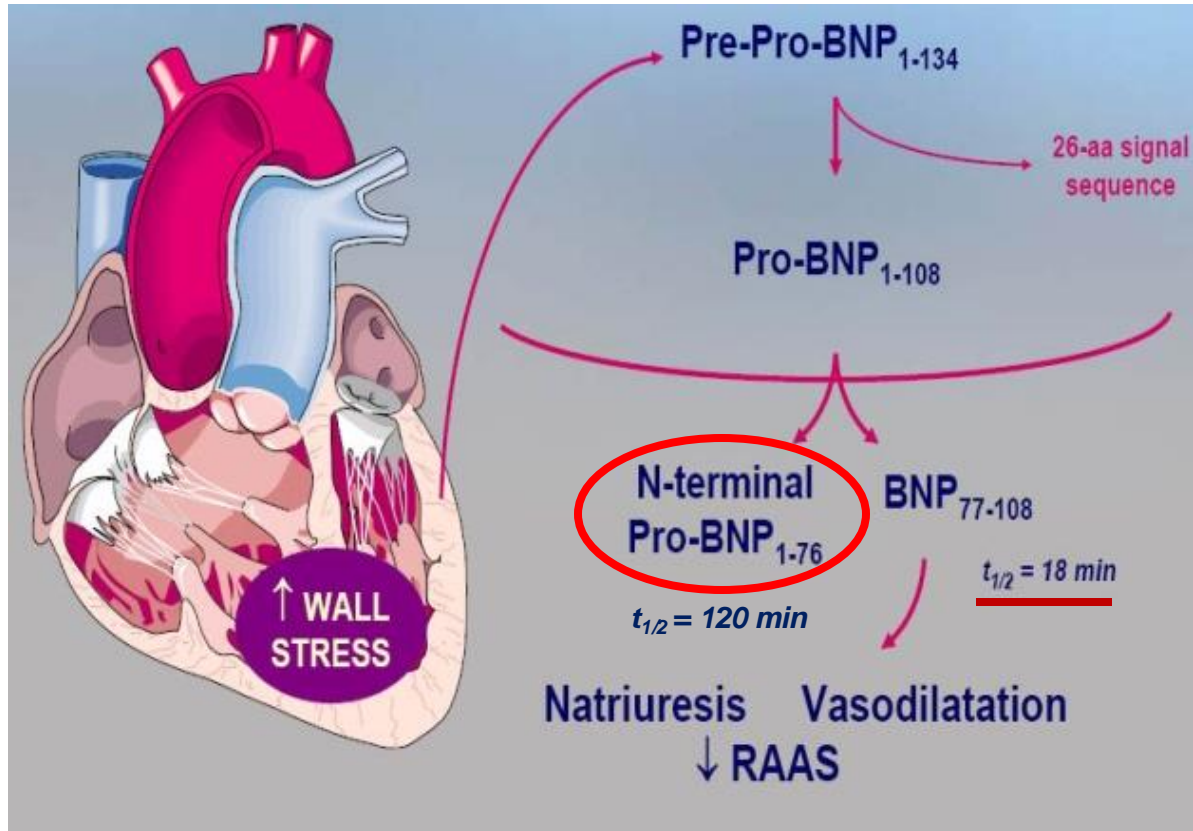


Az angiotenzin II patofiziológiai hatásai HFrEF-ben



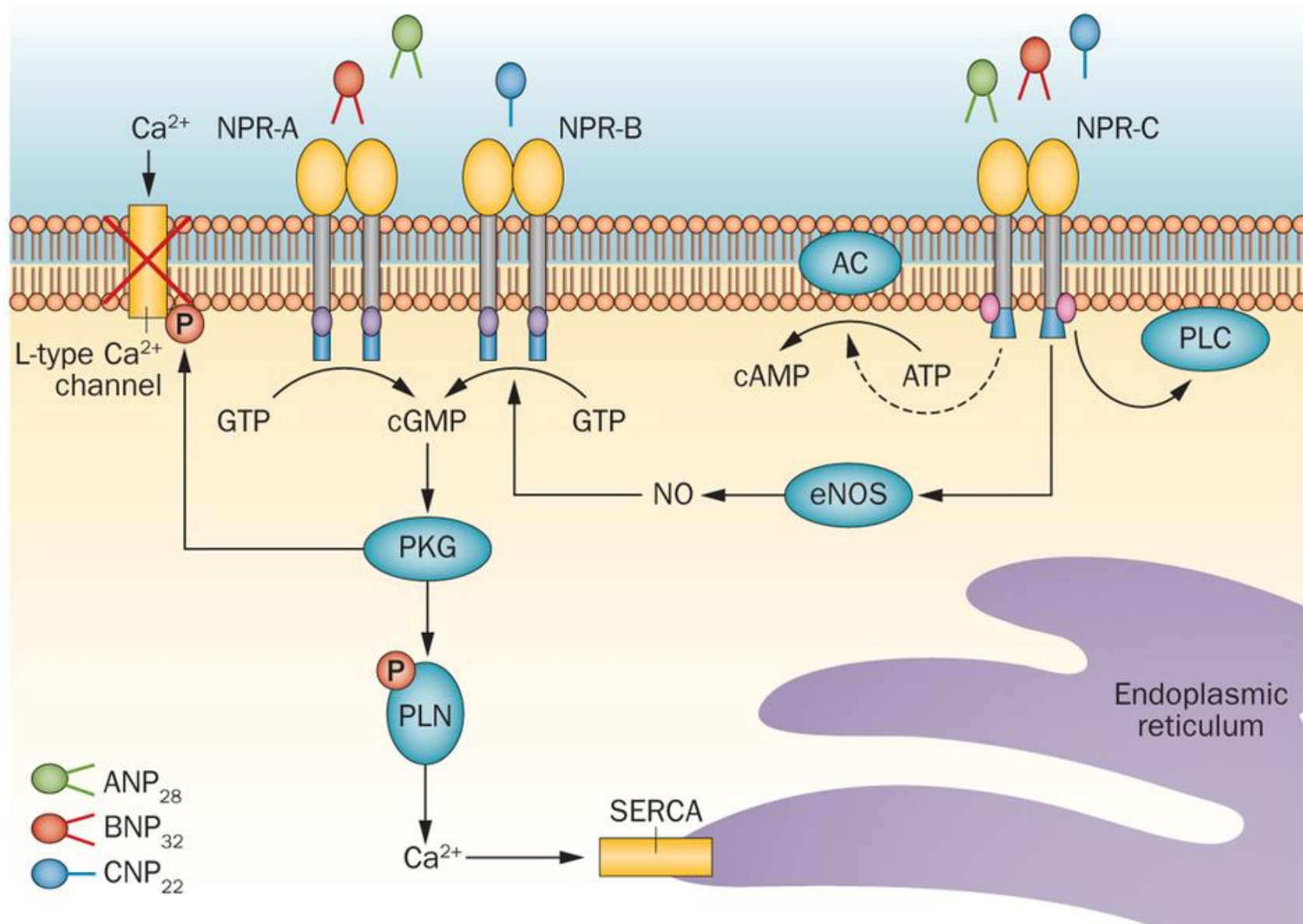
Natriuretikus peptidek

- szívműködésből szabadulnak fel mechanikai feszülés hatására
- ANP, BNP (NT-proBNP), CNP, DNP (dendroaspis), urodilatin



Egyéb hormonok: vazopresszin, prosztaglandinok, bradykinin, hisztamin, EDRF, endothelin-1, relaxin, adrenomedullin, urocortin, apelin, stb.

Natriuretikus peptidek: jelátviteli útvonalak



Natriuretikus peptidek: komplex hatásmechanizmus

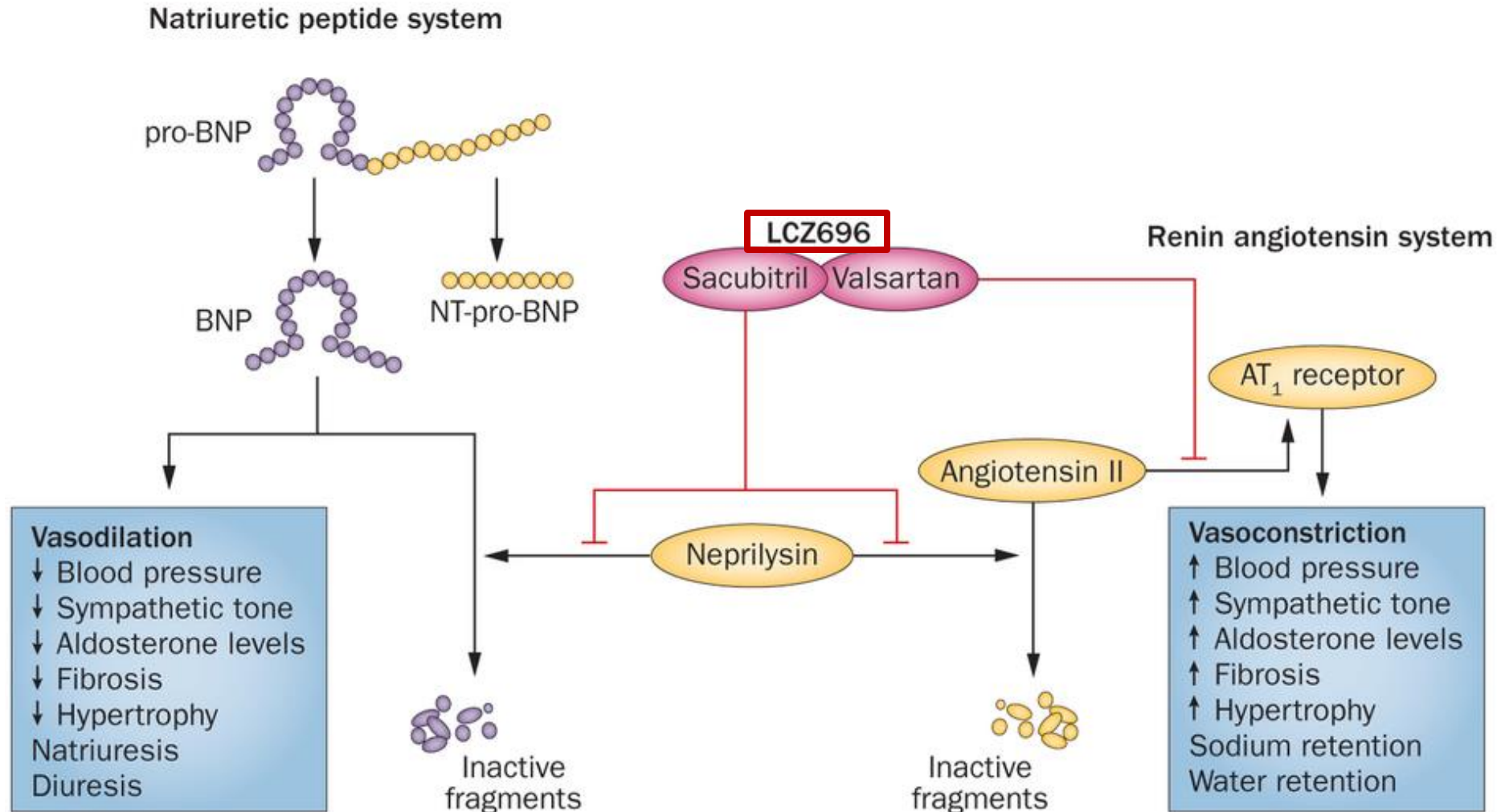
1. a szimpatikus idegrendszer és RAAS gátlása
2. natriuretikus és diuretikus hatás (vese és a distalis tubulusok)
3. vazodilatátor hatás, simaizom relaxáció (PVR csökkenése)
4. ér: antiproliferatív és antifibrotikus hatás, hipertrófia gátlása
5. szívizomzat: direkt luzitróp hatás (relaxáció)

A natriuritikus peptidek klinikai jelentősége szívelégtelenségben

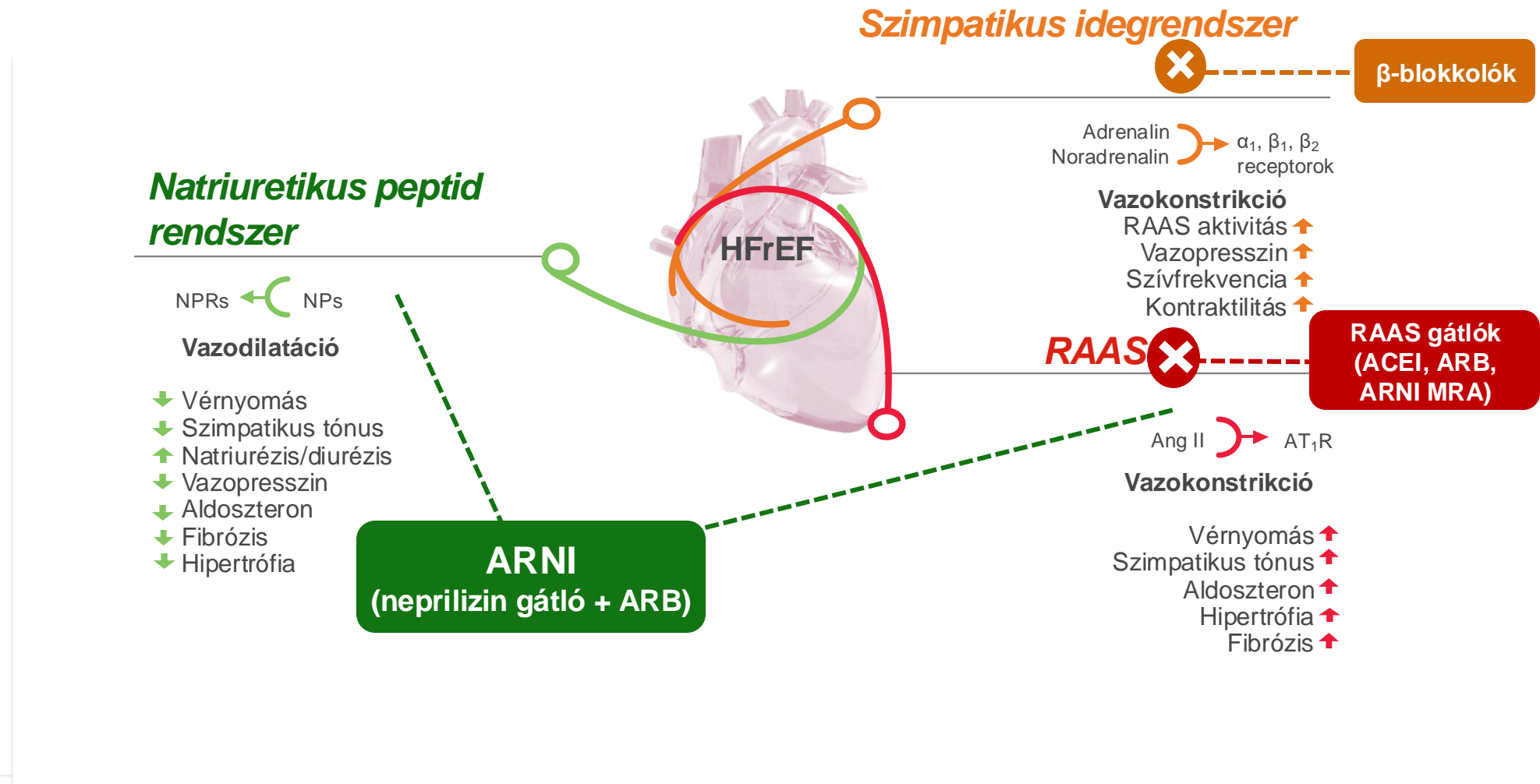
1. Diagnózis (BNP 35 pg/ml és/vagy NT-proBNP 125 pg/mL)
2. Prognózis
3. Terápia hatékonyságának követése
4. Terápia (rekombináns humán BNP (nesiritide), ARNI)

A natriuretikus peptidek, mint terápiás célpontok: ARNI

Az szakubitritil-valzartán (LCZ696) egy *ARNI* (Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor), mely csökkenti a kóros falfeszülést, növeli a natriuretikus és más endogén vazoaktív peptidek szintjét, valamint gátolja a RAAS-t.



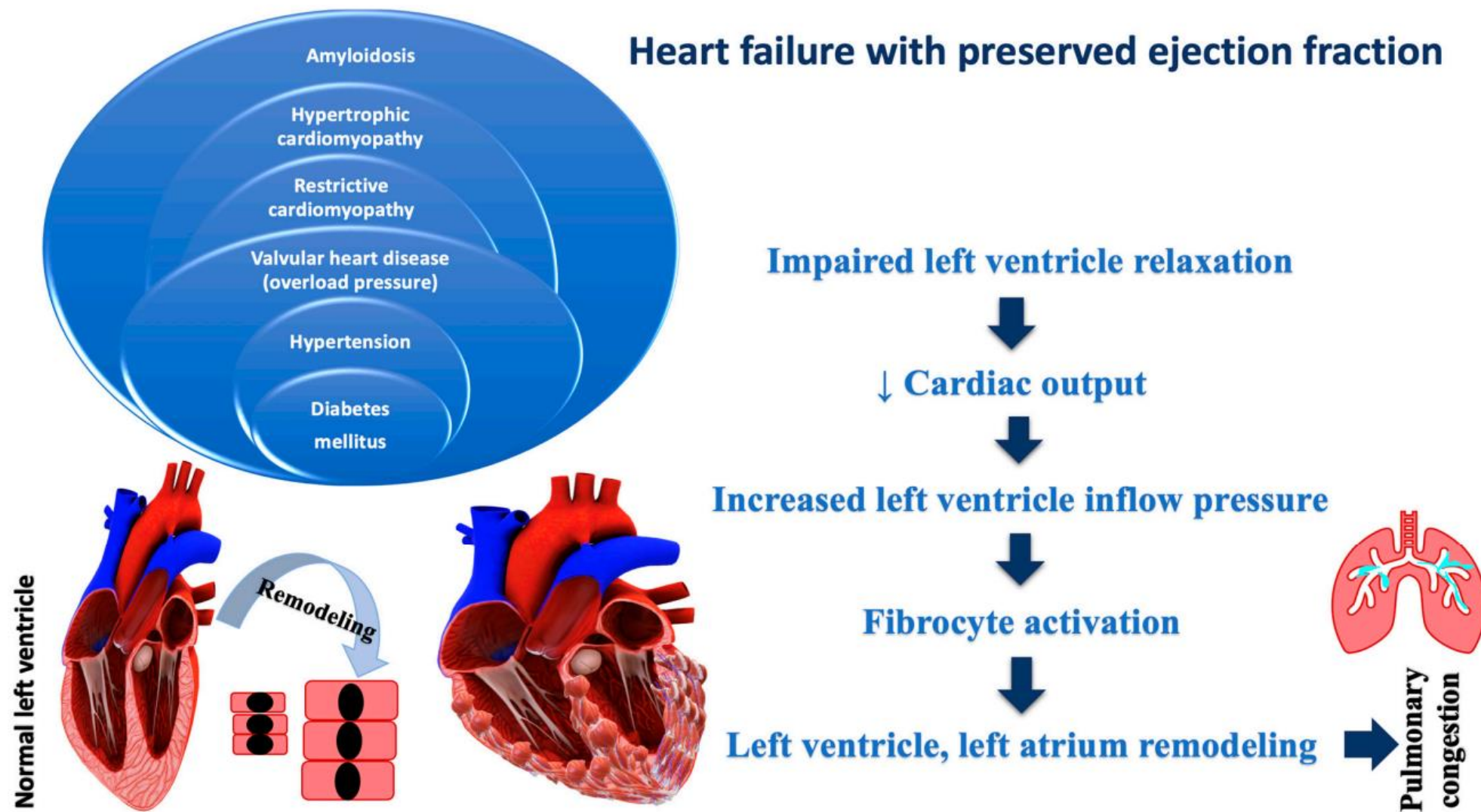
A RAAS és a szimpatikus idegrendszer kóros aktivációja HFrEF-ben: terápiás célpontok



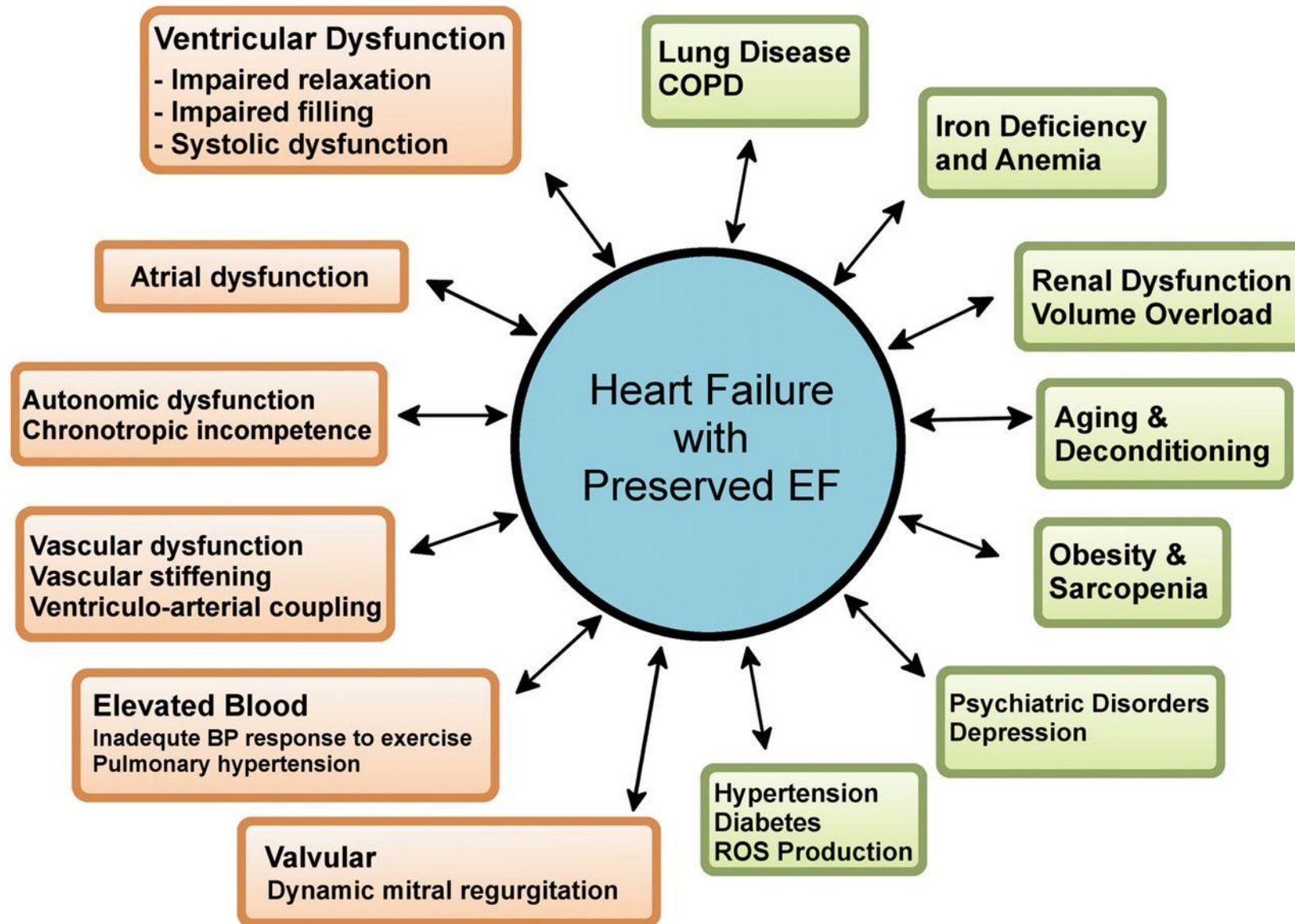
1. McMurray et al. Eur Heart J 2012;33:1787–847

Figure references: Levin et al. N Engl J Med 1998;339:321–8; Nathisuwan & Talbert. Pharmacotherapy 2002;22:27–42 Kemp & Conte. Cardiovascular Pathology 2012;365–71 Schrier & Abraham. N Engl J Med 1999;341:577–85

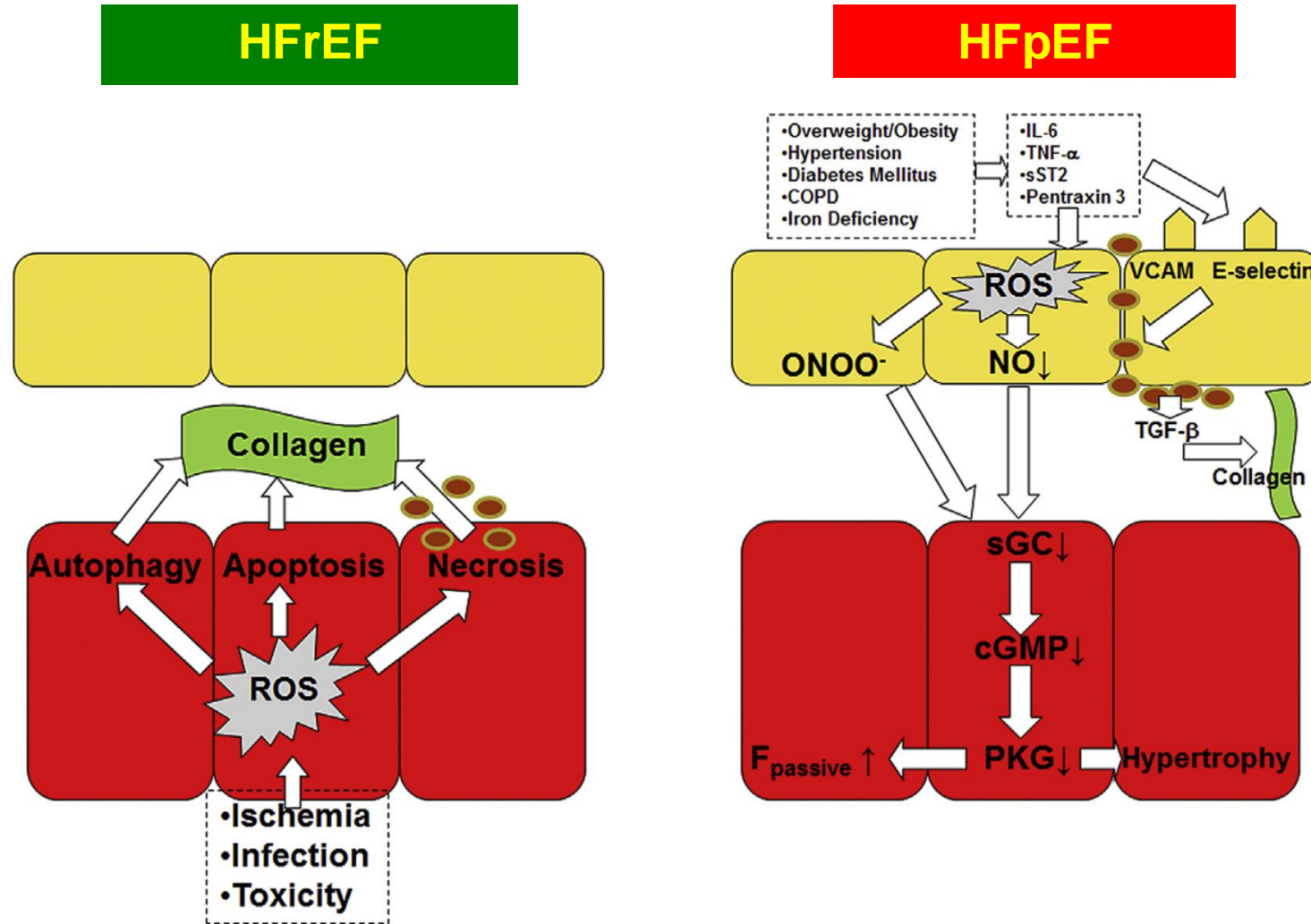
A HFpEF patofiziológiája



HFpEF: komplex, heterogén pathofiziológia



HFrEF vs. HFpEF: eltérő patofiziológia



Tünetek – Bal szívfél elégtelenség

Hátraható:

➤ **Nehézlégzés**

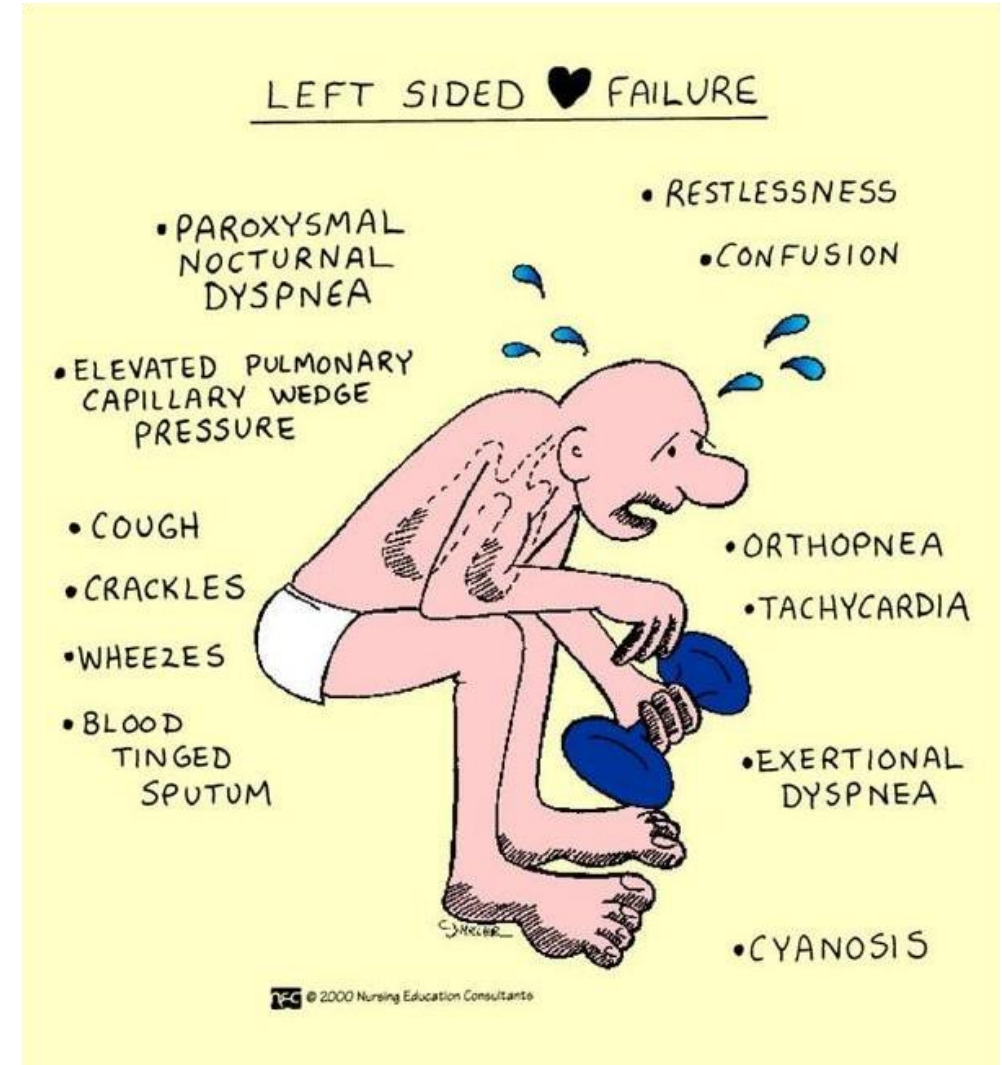
- Terhelésre és/vagy nyugalomban
- Paroxysmalis nocturnalis dyspnoe (PND)
- Orthopnoe
- Tüdőödéma
- Cheyne-Stokes légzés



- **Pulmonalis szörtyzörej** (Killip osztályozás)
- **Köhögés, köpet, sípolás-bugás** („asthma cardiale”)

Előreható:

- **Hypotonia**
- **Sápadt és hideg végtagok** (vazokonstriktció)
- **„Tiszta” tüdő**



Tünetek – Jobb szívfél elégtelenség

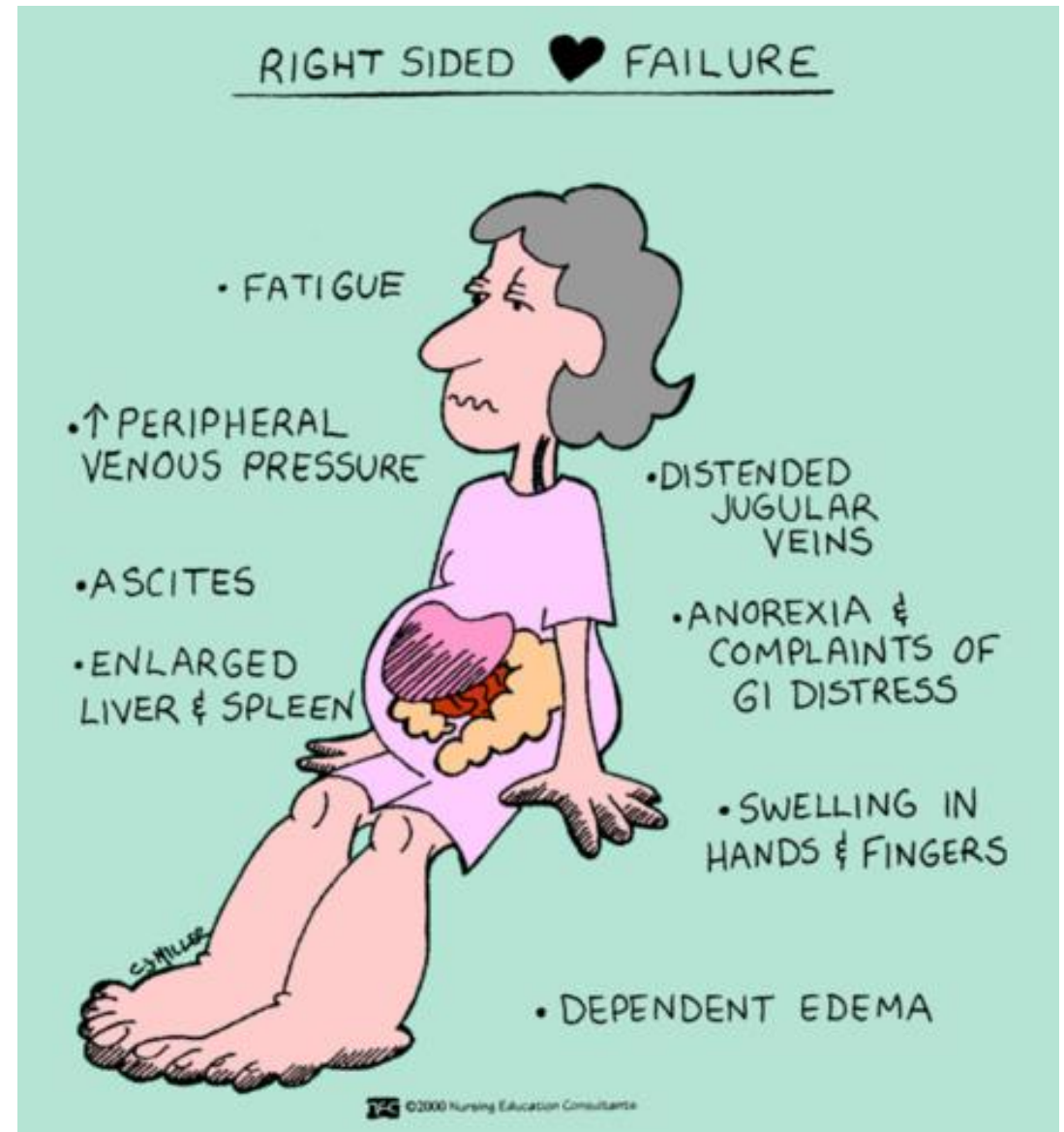
- Fáradékonyság
- Gasztrointestinális panaszok
- Perifériás ödéma, ascites
- Telt jugularis vénák
- Spleno- és hepatomegalia („cardialis cirrhosis”)



Alszár- és bokaödéma



Emelkedett jugularis
vénás nyomás



A szívelégtelenség osztályozása: a NYHA és ACC/AHA stádiumbeosztás

NYHA funkcionális osztályozás

Súlyosság a **panaszok és fizikai aktivitás** alapján

I. osztály: A fizikai aktivitás *nem* korlátozott. A szokásos fizikai terhelés nem okoz indokolatlan fáradtságot, palpitációt vagy nehézlégzést.

II. osztály: A fizikai aktivitás *mérsékelten* korlátozott. Nyugalomban a beteg panaszmentes, de a szokásos fizikai tevékenység fáradtságot, palpitációt, nehézlégzést vagy anginát vált ki.

III. osztály: A fizikai aktivitás *jelentősen* korlátozott. Nyugalomban a beteg panaszmentes, de már a szokásosnál kevesebb mozgás is tüneteket okoz.

IV. osztály: Mindennemű fizikai aktivitás rontja a beteg közérzetét. A *tünetek nyugalomban* is fennállnak.

ACC/AHA stádiumbeosztás

Stádium a **strukturális abnormalitások** alapján

A stádium A betegnek *fokozott rizikója* van arra, hogy szívelégtelenség alakuljon ki, de nincs strukturális szívbetegsége. A beteg panasz- és tünetmentes.

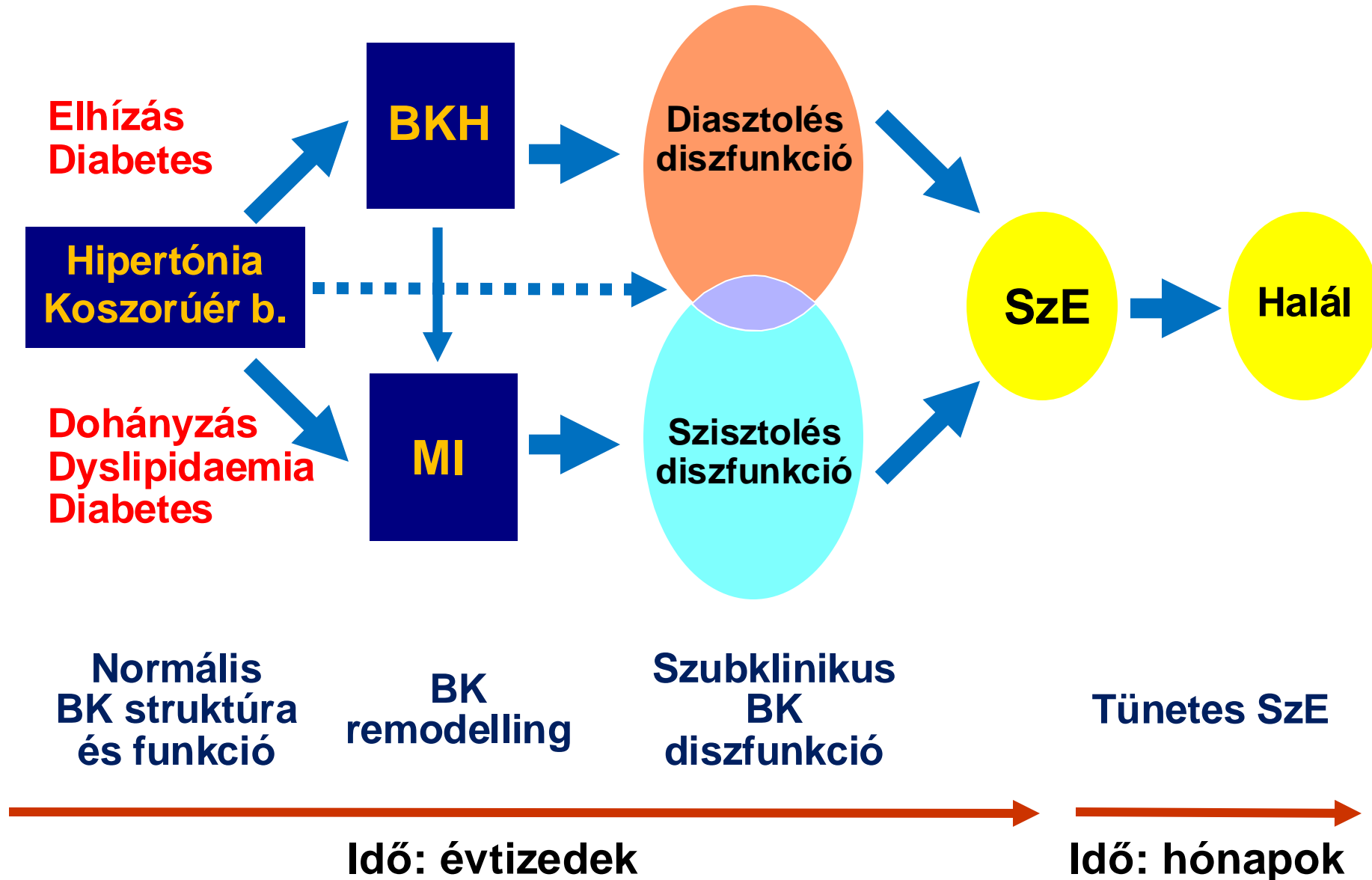
B stádium A betegnek már van strukturális szívbetegsége, amely nem feltétlenül jár bal kamrai diszfunkcióval, nincsenek és korábban sem voltak szívelégtelenségre jellemző panaszai vagy tünetei.

C stádium A betegnek strukturális szívbetegsége és kardiális diszfunkciója mellett korábban vagy jelenleg szívelégtelenségre jellemző panaszai és/vagy tünetei voltak, ill. vannak.

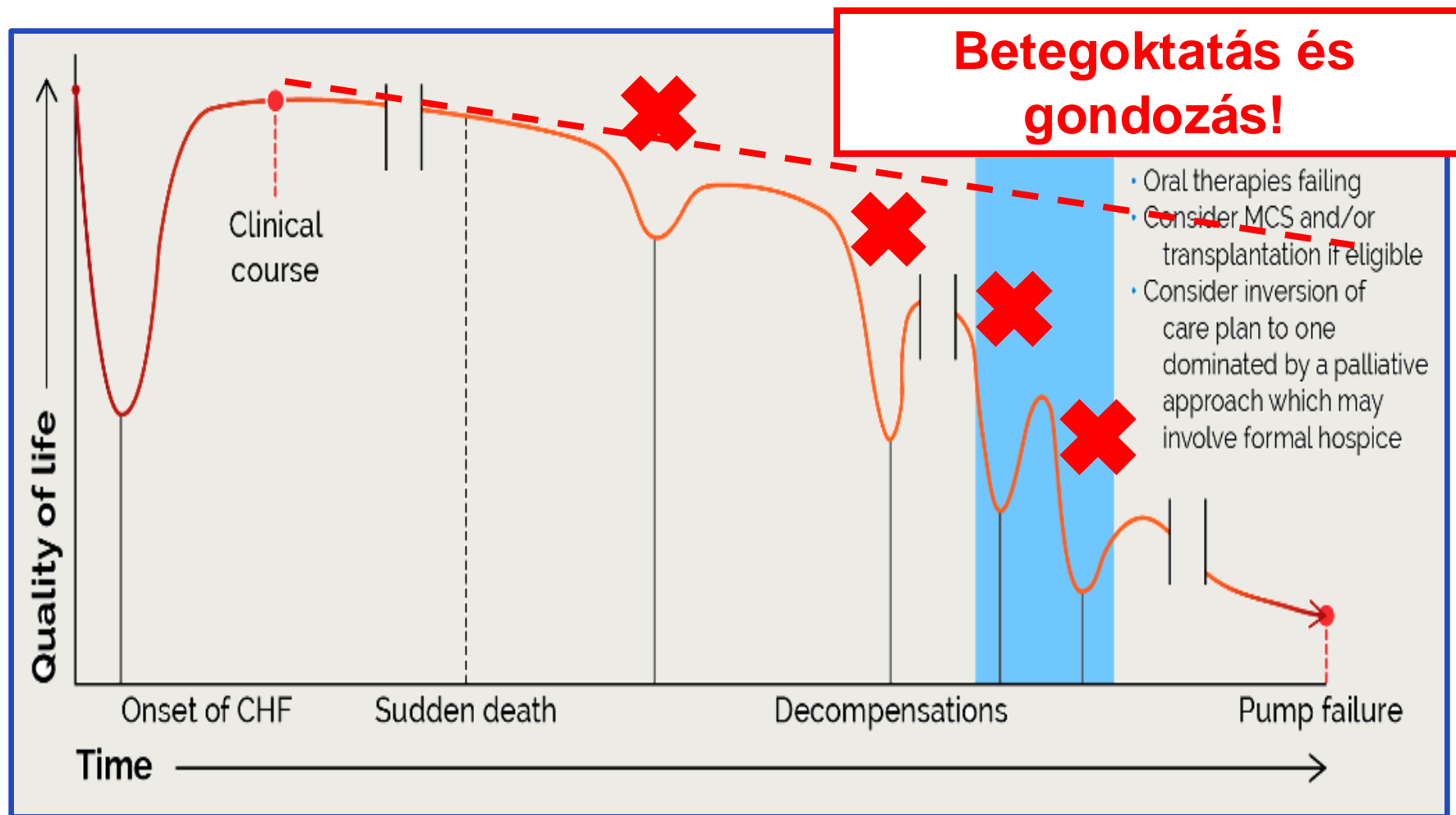
D stádium Végstádiumú szívelégtelenség, amikor a beteg speciális kezelést igényel.

ACC, American College of cardiology; AHA, American Heart Association; NYHA, New York Heart Association.

A szívelégtelenség kórlefolyása



A szívelégtelenség progressziója és megelőzése



Köszönöm a figyelmet!

Anyone who does not believe in
miracles is not a **realist**.

- Audrey Hepburn

Goalcast

