

جلد ۳

مرآة الد

۲۰۲۶

نارسی قلبی (۱)

فصول ۵۴ الی ۵۹

سرپرست مترجمین: دکتر هاله اشرف

فلوشیپ نارسایی قلبی، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

مترجمین

دکتر سجاد احمدی فلوشیپ نارسایی قلبی، عضو هیات علمی استیتو قلب شهبید رجایی

دکتر پوریا احمدی متخصص قلب و عروق، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر سید پیده طیبی متخصص قلب و عروق، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

ویراستار:

دکتر محمد حسن قاسمی

متخصص قلب و عروق، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

به نام خداوند جان و خرد

کتاب "بیماری‌های قلبی عروقی برانوالد" برای سالیان متمادی یکی از معتبرترین و جامع‌ترین منابع علمی در جهان بوده و نقشی بی‌بدیل در آموزش و به روزرسانی دانش پزشکان و دانشمندان حوزه ی قلب و عروق ایفا کرده است. ما تعدادی از اعضای هیات علمی و متخصصین جوان بر آن شدیم تا به ترجمه این اثر ارزشمند بپردازیم. در این مسیر تلاش کردیم ضمن حفظ امانت‌داری علمی و دقت نظر در برگردان مفاهیم پیچیده، روانی و شیوایی متن نیز مد نظر قرار گیرد. امید است این اثر، گامی هرچند کوچک در جهت ارتقای دانش قلب و عروق کشور باشد و بتواند پاسخگوی نیازهای علمی دستیاران عزیز و دیگر همکاران گرامی باشد.

در این ویرایش از کتاب برانوالد در انتهای بعضی فصول مطالبی از آخرین گایدلاین‌ها نیز آورده شده است. با توجه به اینکه هیات ممکنه دانشنامه تخصصی بیماری‌های قلب و عروق به تازگی گایدلاین‌ها را هم به عنوان منبع امتحانات مورد و ارتقا معرفی کرده است، این بخش از کتاب الکترونیک برانوالد نیز در انتهای فصول ضمیمه شده است.

از همراهی و نقدهای سازنده شما بی‌نصیب نخواهیم ماند و امیدواریم این تلاش کوچک، مورد قبول واقع شود.

در پایان لازم می‌دانم از زحمات دکتر مسیح تاج‌دینی و دکتر ابوالفضل محسنی‌زاده که ترجمه ویراست‌های قبلی کتاب با همت ایشان به ثمر رسید، تشکر کنم.

دکتر محمدحسن قاسمی

عضو هیات علمی گروه قلب و عروق

دانشگاه علوم پزشکی تهران / مرکز قلب تهران

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

7	فصل 54: مکانیسم‌های انقباض و ریلکسیشن قلبی
41	فصل 55: پاتوفیزیولوژی نارسایی قلبی
69	فصل 56: ارزیابی بالینی بیماران مبتلا به نارسایی قلبی
89	فصل 57: تشخیص و درمان نارسایی قلبی جبران نشده
123	فصل 58: درمان نارسایی قلبی با کسر جهشی کاهش یافته
167	فصل 59: نارسایی قلبی با Preserved or Mildly Reduced EF

مکانیسم‌های انقباض و ریلکسیشن قلبی

نکات کلیدی

- معماری مولکولی زیبای میوسیت قلبی، فعال سازی الکتریکی (پتانسیل عمل) را برای همگام سازی کانال‌های کلسیمی که انقباض و انبساط را در هر ضربان هدایت می‌کنند و انرژی مورد نیاز را فراهم می‌کنند، امکان‌پذیر می‌سازد.
- فعال سازی بتا-آدرنرژیک با سازماندهی پروتئین کیناز A و پروتئین کیناز وابسته به کلسیم - کالمودولین در اهداف مولکولی کلیدی موجب افزایش ضربان قلب، هدایت الکتریکی، قدرت انقباضی و سرعت استراحت (پاسخ ستیز یا گریز سمپاتیک) می‌شوند.
- مسیرهای پیام‌رسانی نوروهومورال متعدد دیگری، ویژگی‌های الکتروفیزیولوژیک جابه‌جایی کلسیم و انقباض قلب را تعدیل می‌کنند که بسیاری از آن‌ها بخشی از تنظیم یکپارچه قلبی - عروقی هستند.
- اثرات فرانک - استارلینگ (Frank-Starling) و آنرپ (Anrep) دو مکانیسم خود تنظیمی متمایز و ذاتی میوسیت هستند که از طریق آن‌ها، نیروی انقباضی قلب در پاسخ به افزایش پره لود یا افت‌لود افزایش می‌یابد (مستقل از تعدیلات نوروهومورال خارجی).
- عملکرد سیستولی قلب، نه تنها توسط قدرت انقباضی بلکه توسط بار وارد بر قلب شامل پره لود و افت‌لود تعیین می‌شود.
- عملکرد دیاستولی قلب توسط فرآیندهای فعال (وابسته به انرژی) مرتبط با سرعت جدا شدن پل‌های متقاطع (cross-bridge) و برداشت کلسیم و همچنین سفتی ویسکوالاستیک حفره قلبی تعیین می‌شود.
- بیماران مبتلا به نارسایی قلبی معمولاً هر دو اختلال سیستولی و دیاستولی را نشان می‌دهند، اما تفاوت‌های بنیادی در میان کسانی که کسر تخلیه‌ای (ejection fraction) به وضوح کاهش یافته و یا حفظ شده دارند، وجود دارد.

میکروآناتومی سلول‌ها و پروتئین‌های انقباضی

ساختار ظریف سلول‌های انقباضی

عملکرد اصلی سلول‌های عضلانی قلب (کاردیومیوسیت‌ها یا میوسیت‌ها) انجام فرآیند تحریک - انقباض - استراحت قلبی است که به انتقال الکتریکی یون کلسیم و ویژگی‌های انقباضی وابسته است. کاردیومیوسیت‌ها تقریباً 75٪ از کل حجم و وزن بطن را تشکیل می‌دهند اما تنها یک سوم از تعداد کل سلول‌های بطنی را شامل می‌شوند، تقریباً نیمی از فضای هر میوسیت بطنی توسط میوفیبریل‌ها (یا میوفیلان‌ها) و 30٪ آن توسط میتوکندری‌ها اشغال شده است (شکل 54-10، جداول 54-1 و 54-2). یک میوفیبر،

گروهی از کاردیومیوسیت‌هاست که توسط بافت همبند کلاژنی پیرامون که بخشی از ماتریکس خارج سلولی است، در کنار هم نگه داشته شده‌اند.

میوسیت‌های بطنی تقریباً به شکل آجر بوده، معمولاً 150 در 20 در 12 میکرومتر هستند و در انتهای طولی به یکدیگر متصل می‌شوند که میوسیت‌ها را به لحاظ مکانیکی و الکتریکی با یکدیگر جفت می‌کند. میوسیت‌های دهلیزی کوچک‌تر و دوکی‌شکل‌تر هستند (کمتر از 10 میکرومتر در قطر و کمتر از 100 میکرومتر در طول). میوسیت‌ها هنگامی که با میکروسکوپ نوری مشاهده می‌شوند، دارای خطوط عرضی بوده و اغلب منشعب هستند. هر میوسیت توسط یک غشای سلولی پیچیده به نام سارکولما (غشای پلاسمایی عضله) محدود شده و با دسته‌های میله مانند از میوفیبریل‌ها که حاوی عناصر انقباضی هستند، پر شده است. سارکولما دارای فرو رفتگی‌های دوره‌ای برای تشکیل یک شبکه لوله‌ای عرضی (لوله‌های عرضی [T tubules]) است که فضای خارج سلولی را به داخل سلول گسترش می‌دهد (به اشکال 54-1 و 54-2 مراجعه کنید). میوسیت‌های بطنی معمولاً دو هسته‌ای هستند و این هسته‌ها حاوی بیشتر اطلاعات ژنتیکی سلول می‌باشند. برخی از میوسیت‌های کوچک‌تر یا جوان‌تر دارای یک هسته بوده و برخی از میوسیت‌های بزرگ سه یا چهار هسته دارند. ردیف‌هایی از میتوکندری‌ها بین میوفیبریل‌ها و همچنین بلافاصله زیر سارکولما قرار گرفته‌اند.

عملکرد اصلی میتوکندری‌ها تولید انرژی به شکل آدنوزین تری فسفات (ATP) است که برای حفظ عملکرد انقباضی قلب و گرادیان‌های یونی مرتبط، مورد نیاز می‌باشد. شبکه سارکوپلاسمی (شبکه سارکوپلاسمی) شکل تخصصی از شبکه آندوپلاسمی است که برای چرخه کلسیم، که کلید روشن و خاموش کردن انقباض محسوب می‌شود، حیاتی است. هنگامی که موج تحریک الکتریکی به توپول‌های T می‌رسد، کانال‌های کلسیمی ولتاژی (voltage-gated Ca^{2+} channels) باز می‌شوند تا ورود مقدار کمی از کلسیم را فراهم کنند که این امر خود موجب آزاد سازی مقادیر بیشتری از کلسیم از شبکه سارکوپلاسمی می‌گردد. این همان کلسیمی است که انقباض میوکارد را آغاز می‌کند. جداسازی (sequestration) کلسیم توسط شبکه سارکوپلاسمی و خروج آن از میوسیت، موجب استراحت (دیاستول) می‌شود.

از نظر آناتومیک، شبکه سارکوپلاسمی (SR) یک شبکه ظریف محصور در غشای لیپیدی است که در سراسر میوسیت‌ها گسترده شده است. کانال‌های آزادسازی کلسیم (یا گیرنده‌های رایانودین [RyRs]) در بخشی از شبکه سارکوپلاسمی که در مجاورت بسیار نزدیک با کانال کلسیمی توپول T قرار دارد، متمرکز شده‌اند. این بخش، سیستم‌های انتهایی (terminal cisternae) یا شبکه سارکوپلاسمی جانکشنال (JSR) نامیده می‌شود. بخش

CaMKII از طریق چندین تغییر پساترنسلیشنال مختلف در دومین تنظیمی کلیدی این کیناز ایجاد می‌شود؛ از جمله autophosphorylation، oxidation، S-nitrosylation و O-GlcNAcylation - که نوعی glycosylation داخل سلولی است. این تغییرات، CaMKII را در یک وضعیت فعال و پایدار نگه می‌دارند و نوعی «حافظه مولکولی» ایجاد می‌کنند.

سیگنال‌های کولینرژیک و نیتریک اکسید (NO)

سیگنال کولینرژیک

تحریک پاراسمپاتیک موجب کاهش HR شده و دارای اثر اینوتروپ منفی است. مشابه سیگنالینگ آدرنرژیک، در اینجا نیز یک پیام‌رسان خارج سلولی یعنی ACh وجود دارد که توسط سیستم واگ پاراسمپاتیک ترشح می‌شود، یک گیرنده موسکارینی کولینرژیک متصل به G protein قلب؛ یعنی M2 (که توسط atropine مهار می‌شود) و یک G protein سارکولمی از نوع Gi (شکل 12-54). تحریک گیرنده، پاسخ کرونوتروپ منفی ایجاد می‌کند و موجب کند شدن سرعت پیس میکر می‌شود؛ اثری که هم ناشی از مهار تولید cAMP وابسته به Gi و هم ناشی از فعال شدن کانال‌های K^+ (IK[ACh]) است که بیشترین بیان را در سلول‌های گره SA و AV دارند؛ جایی که IK(ACh) موجب هیپرپلاریزاسیون پتانسیل غشایی و کند شدن دپلاریزاسیون می‌شود. NO که در اثر سیگنالینگ b3-AR نیز تشکیل می‌شود، سیگنالینگ کولینرژیک قلب را در دو سطح تسهیل می‌کند: پایانه عصبی و سیستم آنزیمی میوسیت که پیام‌رسان دوم cGMP را تولید می‌کند.

فعال شدن Gi موسکارینی، adenylyl cyclase را مهار می‌کند و در نتیجه، تولید cAMP را که در غیر این صورت از طریق Gs رخ می‌داد (برای مثال از طریق b1-AR و سایر گیرنده‌ها؛ شکل 12-54) کاهش می‌دهد. در نتیجه، تحریک واگ همچنین [cAMP] ناشی از تون سمپاتیک زمینه‌ای را محدود می‌کند. حاصل نهایی این فرایند، کاهش HR است. بخشی از این موضوع به آن دلیل است که عصب‌دهی واگی قلب در گره‌های SA و AV بیشترین میزان را دارد، در میوکارد دهلیزی تراکم کمتری داشته و در میوکارد بطنی کمترین تراکم را نشان می‌دهد. در نتیجه، فعالیت واگ در مقایسه با سلول‌های پیس میکر و سیستم هدایتی، اثرات ضعیف‌تری بر الکتروفیزیولوژی میوسیت‌های دهلیزی یا بطنی، ترنزینت‌های Ca^{2+} یا انقباض پذیری دارد. میوسیت‌های دهلیزی و بطنی دارای کانال‌های IK1 با یک‌سوسازی داخلی بسیار بیشتری هستند که از پیش، پتانسیل غشایی دیاستولیک را در مقادیر منفی‌تر پایدار می‌کنند. با این حال، فعال شدن واگ می‌تواند مدت AP را در دهلیزها و تا حد کمتری در بطن‌ها کوتاه کند که این اثر عمدتاً از طریق فعال شدن IK[ACh] رخ می‌دهد.

سیگنالینگ Cyclic Guanosine Monophosphate در قلب

پیام‌رسان دوم cGMP، برخلاف نوکلئوتید حلقوی هم‌تای خود یعنی cAMP، معمولاً دارای اثرات اینوتروپ منفی در قلب است. Cyclic GMP در میوسیت‌های قلبی عمدتاً از GTP و به‌وسیله guanylyl cyclase محلول و غشایی تولید می‌شود که به‌ترتیب در پایین‌دست فعال شدن NO و گیرنده پپتیدهای نارتیوریک فعال می‌شوند (شکل 15-15).

تحریک طولانی مدت β -AR همانند شرایط hyperadrenergic - با اثرات سیگنالینگ نامطلوبی همراه است که پاسخ‌پذیری β -AR را کاهش داده و remodeling پاتولوژیک را القا می‌کند. همان‌گونه که در فصل 55 بحث خواهد شد، این مکانیسم در دیسنسیتیزاسیون طولانی مدت β -AR در HF نقش دارد و موش‌های ترانس ژنیک که GRK2 را بیش‌ازحد بیان می‌کنند، در برابر HF محافظت می‌شوند.

پروتئین کیناز II وابسته به Ca^{2+} / کالمودولین (CaMKII)

CaMKII یک پروتئین کیناز اختصاصی سرین/ترونین است که توسط کمپلکس Ca^{2+}/CaM تنظیم می‌شود. CaMKII در بسیاری از آبشارهای سیگنالینگ قلب نقش دارد و چندین پروتئین کلیدی که توسط PKA فسفریله می‌شوند، توسط CaMKII نیز فسفریله می‌گردند (نگاه کنید به شکل 13-54)، اگرچه معمولاً در اسیدهای آمینه متفاوتی این فسفریلاسیون انجام می‌شود. افزون بر این، شواهد محکمی وجود دارد که نشان می‌دهد CaMKII در طی تحریک β -AR فعال می‌شود. بنابراین، سیگنالینگ CaMKII اغلب هم‌زمان با PKA فعال شده و می‌تواند در اهداف پایین‌دستی با آن هم‌افزایی داشته باشد.

CaMKII کانال‌های کلسیمینوع L را فعال می‌کند (تسهیل Ica) و در نتیجه، هم پیک Ica را افزایش می‌دهد و هم غیرفعال‌سازی آن را کندتر می‌کند؛ موضوعی که در نهایت ورود کلی Ca^{2+} از طریق Ica را افزایش می‌دهد. CaMKII همچنین PLB را در Thr17 فسفریله می‌کند (در مقایسه با فسفریلاسیون Ser16 توسط PKA) و برداشت Ca^{2+} توسط شبکه سارکوپلاسمی را افزایش می‌دهد. با این حال، اثرات CaMKII بر Ica و SERCA/PLB معمولاً از نظر شدت کمتر از اثرات فعال‌سازی PKA هستند؛ بنابراین احتمالاً PKA از نظر فیزیولوژیک در این اهداف نقش غالب دارد.

CaMKII می‌تواند RyR2 را نیز در Ser2814 فسفریله کند؛ ناحیه‌ای که در نزدیکی جایگاه شناخته شده فسفریلاسیون توسط PKA در Ser2808 قرار دارد. به‌طور کلی توافق وجود دارد که CaMKII - و نه PKA - موجب افزایش قابل توجه حساسیت RyR2 می‌شود، و این اثر ممکن است در ایجاد نشت دیاستولیک Ca^{2+} از شبکه سارکوپلاسمی اهمیت داشته باشد. چنین نشستی می‌تواند محتوای Ca^{2+} در شبکه سارکوپلاسمی را کاهش دهد و در نتیجه هم به اختلال عملکرد سیستولیک و هم دیاستولیک کمک کند و همچنین زمینه ساز آریتمی‌ها شود.

CaMKII همچنین می‌تواند کانال‌های Na^+ و K^+ قلبی را فسفریله کرده و پیامدهای آریتمی‌زا ایجاد کند. فعال شدن جریان دیررس Na^+ وابسته به CaMKII نیز ممکن است موجب افزایش $[Na^+]$ و $[Ca^{2+}]$ داخل سلولی شود که در نهایت به اضافه بار Ca^{2+} و بروز آریتمی منجر می‌گردد. پروتئین‌های میوفیلانی نیز از اهداف CaMKII محسوب می‌شوند (برای مثال myosin-binding protein C و titin)، اما اهمیت عملکردی نسبی این اثرات هنوز به‌طور کامل مشخص نشده است.

CaMKII همچنین از طریق فسفریلاسیون histone deacetylase کلاس IIa بر رونویسی ژنی اثر می‌گذارد. افزون بر این، CaMKII می‌تواند در بسیاری از وضعیت‌های پاتولوژیک مانند HF، ischemia-reperfusion و دیابت به صورت مزمن فعال شود؛ موضوعی که مهار CaMKII را به یک هدف درمانی بالقوه تبدیل کرده است. فعال شدن مزمن و پاتولوژیک

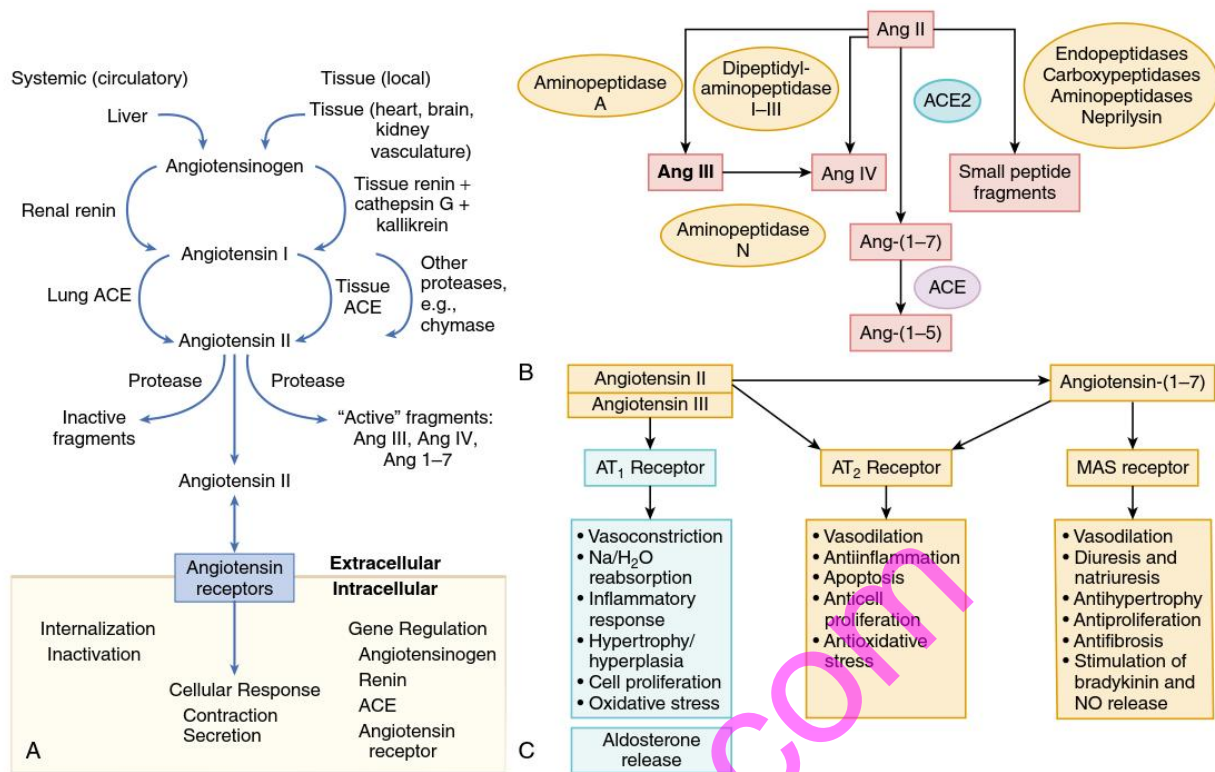


FIG. 55.3 (A) The systemic and tissue components of the renin-angiotensin system (RAS). Several tissues, including myocardium, vasculature, kidney, and brain, have the capacity to generate angiotensin II independent of the circulating RAS. Angiotensin II produced at the tissue level may play an important role in the pathophysiology of heart failure. (B) Angiotensin II degradation pathways. Angiotensin II is degraded by angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) to form Ang-(1-7), which subsequently can be degraded by ACE to form Ang-(1-5). Other pathways of angiotensin II degradation include aminopeptidase A to Ang-(2-8), dipeptidyl-aminopeptidase I to III to Ang IV, and neprilysin and various peptidases to other small peptide products. Ang-(2-8) and Ang IV may also be reversibly interchanged via aminopeptidase N. C. Action of angiotensin II type 1 (AT₁) and type 2 (AT₂) receptors and MAS-mediated signaling. ACE, Angiotensin-converting enzyme; Ang, angiotensin; NO, nitric oxide. (A, Modified from Timmermans PB, Wong PC, Chiu AT, et al. Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol Rev*. 1993;45:205. B, Modified from Batlle D, Wysocki J, Soler MJ, Ranganath K. Angiotensin-converting enzyme 2: enhancing the degradation of angiotensin II as a potential therapy for diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2012;81:520-528. C, Modified from Iwai M, Horiuchi M. Devil and angel in the renin-angiotensin system. *Hypertens Res*. 2009;32:533-536.)

همچنین به عنوان گیرنده سلولی SARS-CoV-2 شناسایی شده است (به فصل 82 مراجعه کنید).

آنژیوتانسین II اثرات خود را از طریق دو گیرنده متصل به پروتئین G (GPCRs) به نام‌های angiotensin type 1 (AT₁) و angiotensin type 2 (AT₂) اعمال می‌کند. گیرنده غالب در سیستم عروقی AT₁ است و هر چند هر دو نوع AT₁ و AT₂ در میوکارد انسان وجود دارند اما میزان AT₂ تقریباً دو برابر AT₁ است. AT₁ عموماً حوالی مناطقی از میوکارد که توسط نورون‌ها عصب‌دهی می‌شود و AT₂ اختصاصاً در فیبروبلاست و بافت همبند (interstitium) یافت می‌شوند. فعال شدن AT₁ سبب وازوکانستریکشن، رشد سلولی، ترشح آلدوسترون و کاتکول آمین و فعال شدن AT₂ منجر به وازودیلاتاسیون، مهار رشد سلولی، ناتریورزیس و آزاد شدن برادی‌کینین می‌گردد (شکل 55-3 C را ببینید). مطالعات نشان داده‌اند که گیرنده AT₁ و سطوح mRNA آن در قلب نارسا کاهش یافته در حالی که AT₂ افزایش یافته یا بدون تغییر باقی می‌ماند و نسبت AT₁ به AT₂ کاهش می‌یابد. گیرنده MAS نیز نوعی GPCR است که به صورت اولیه در مغز و بیضه یافت می‌شود اما در قلب نیز وجود دارد (شکل 55-3 C را ببینید).

آنژیوتانسین II دارای چندین اثر مهم است که برای حفظ هموستاز کوتاه‌مدت گردش خون حیاتی می‌باشند. با این حال، بیان پایدار (sustained expression) آنژیوتانسین II ناسازگار (maladaptive) بوده و منجر به فیبروز قلب، کلیه و سایر ارگان‌ها می‌گردد. آنژیوتانسین II می‌تواند با افزایش آزادسازی NE از انتهای اعصاب سمپاتیک و همچنین تحریک زونا

آنژیوتانسینوزن در گردش (که در کبد سنتز می‌شود) جدا کرده و دکاپتید بیولوژیک غیرفعال آنژیوتانسین I را تشکیل می‌دهد. آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) دو اسید آمینه را از آنژیوتانسین I جدا کرده و اکتاپتید (1 تا 8) بیولوژیک فعال آنژیوتانسین II را می‌سازد. بیشتر فعالیت ACE (نزدیک به 90%) در بدن در بافت‌ها یافت می‌شود؛ 10% باقیمانده به صورت محلول (غیر متصل به غشاء) در بافت بینابینی قلب و دیواره عروق یافت می‌گردد. اهمیت فعالیت ACE بافتی در HF توسط این مشاهده مطرح می‌شود که RNA پیام‌رسان [ACE mRNA]، سایت‌های اتصال ACE و فعالیت ACE در قلب‌های خارج شده (explanted) انسان افزایش یافته است. آنژیوتانسین II همچنین می‌تواند از طریق مسیرهای مستقل از رنین و از طریق تبدیل آنزیمی آنژیوتانسینوزن به آنژیوتانسین I توسط کالیکرین و کاتپسین G سنتز شود (شکل 55-3 A را ببینید). تولید بافتی آنژیوتانسین II همچنین ممکن است از طریق مسیرهای مستقل از ACE و از طریق فعال شدن کیماز رخ دهد. این مسیر اخیر ممکن است در میوکارد از اهمیت بالایی برخوردار باشد، به ویژه هنگامی که سطوح رنین و آنژیوتانسین I در اثر استفاده از مهارکننده‌های ACE (ACEIs) افزایش می‌یابد. آنژیوتانسین II می‌تواند تحت پروتئولیز بیشتر قرار گرفته و سه قطعه فعال بیولوژیک تولید کند: آنژیوتانسین III (2 تا 8)، آنژیوتانسین IV (3 تا 8) و آنژیوتانسین 1 تا 7 (شکل 55-3 B را ببینید). قطعه آخر عمدتاً در نتیجه شکسته شدن آنژیوتانسین II توسط ACE2 ایجاد می‌شود که یک کربوکسی‌پپتیداز تراغشایی نوع I با 40% همولوژی با ACE است. ACE2

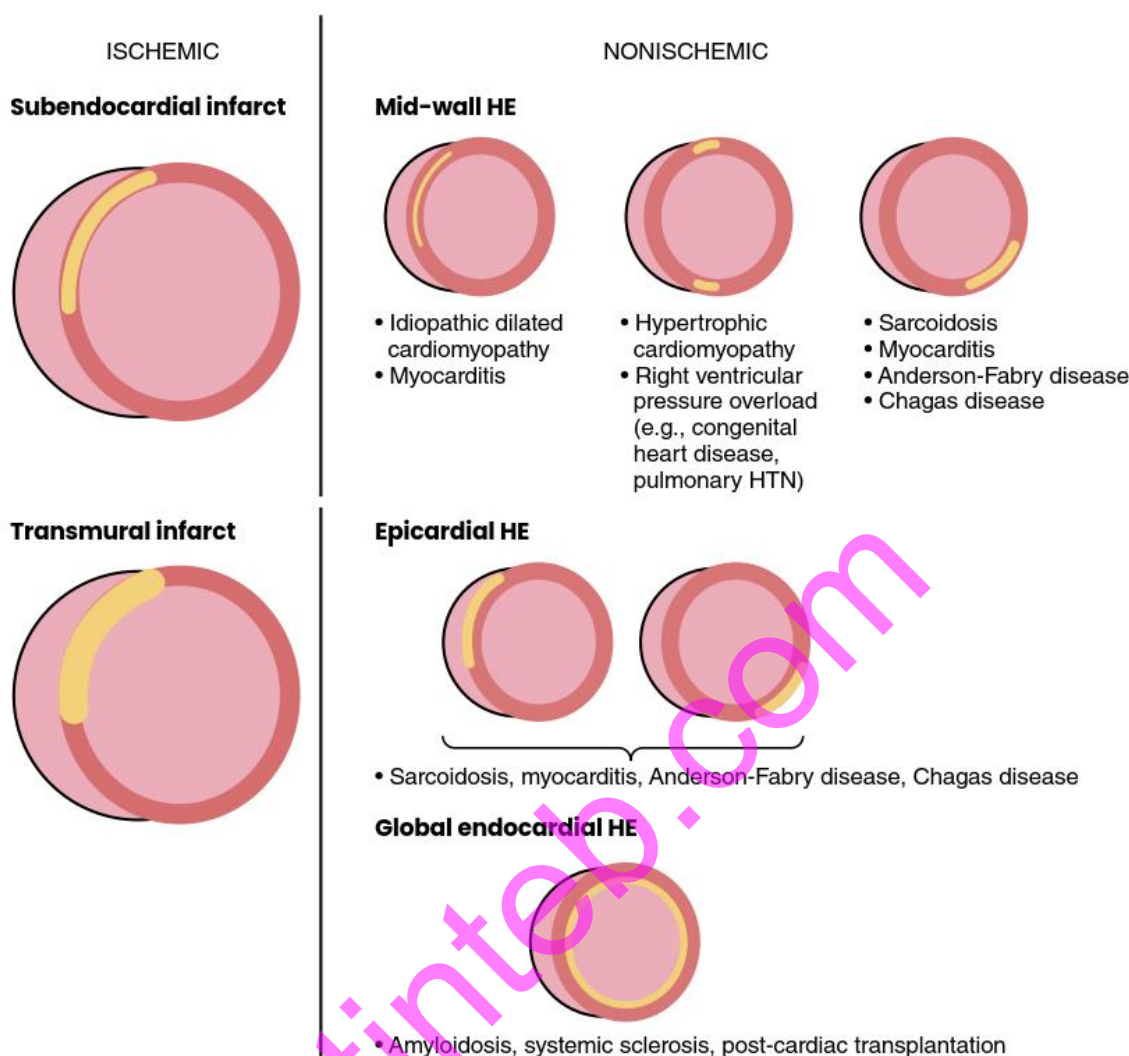


FIG. 56.7 Patterns of hyperenhancement (HE) with magnetic resonance imaging in various disease states. HTN, Hypertension. (Modified from Mahrholdt H, et al. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2005;26:1461.)

دیگر enhancement بسته به نوع اتیولوژی را دارد (شکل 56-7). علاوه بر این، MRI جهت تشخیص میوکاردیت و کاردیومیوپاتی‌های خاص همچون پروسه‌های اینفیلتراتیو یا LV noncompaction مفید است. استفاده از پیس میکرها و دفیبریلاتورهای سازگار با MRI (MRI-compatible) موجب آسان شدن هرچه بیشتر استفاده از MRI شده است؛ هرچند به پزشکان توصیه می‌شود که سازگاری دیوایس‌ها را قبل از انجام تصویربرداری بررسی کنند.

توموگرافی کامپیوتری قلبی

نقش کنونی CT قلبی در HF غالباً تعیین وجود بیماری عروق کرونری انسدادی خصوصاً در مورد بیماران با احتمال پایین بیماری عروق کرونری با استفاده از CT آنژیوگرافی است (فصل 18). همچنین CT آنژیوگرافی ممکن است جهت ارزیابی آناتومی وریدهای کرونری قبل از کارگذاری لید CRT به کار رود. پیشرفت‌های اخیر در تکنولوژی CT منجر به کاهش

MRI

MRI یک تصویربرداری با کیفیت از قلب، بدون هیچ اشعه‌ای، می باشد که یک مزیت قابل توجه آن نسبت به CT است (فصل 17). تصویرهای تشخیصی را می‌توان تقریباً در تمام بیماران تهیه کرد و برخلاف اکوکاردیوگرافی، تصاویر در مقاطع توموگرافیک دلخواه تهیه می‌شوند. MRI جهت ارزیابی مورفولوژی قلب، سائز حفرات آن و عملکرد قلب بسیار عالی است. MRI با استفاده از توالی‌های ضربانی (different pulse sequences) با و بدون استفاده از ماده‌ی حاجب گادولینیوم، می‌تواند بافت قلبی را مشخص نموده و زنده بودن (viability) میوکارد را ارزیابی نماید. MRI قلبی می‌تواند کاردیومیوپاتی ایسکمیک و غیرایسکمیک را بر پایه‌ی الگوی delayed gadolinium enhancement از تصاویر T1، از هم افتراق دهد. کاردیومیوپاتی ایسکمیک به‌طور کاراکتریستیک معمولاً enhancement ساب‌اندوکار دیال در محل انفارکتوس قبلی را نشان می‌دهد؛ درحالی که کاردیومیوپاتی دیلاته غیرایسکمیک، enhancement ندارد یا به طور تپیک enhancement دیواره‌ی میانی (midwall enhancement) یا الگوهای

مدیریت بیمار مبتلا به DHF

مراحل مدیریت

مدیریت DHF را می‌توان در قالب مراحل مختلف درمانی با اهداف مشخص در نظر گرفت. درمان بهینه مستلزم هماهنگی گسترده میان تیم‌های درمانی داخل بیمارستان و پس از ترخیص و نیز برنامه مراقبتی بیمار است. راهبردهای درمانی مختلف و شرح تفصیلی درمان‌های اختصاصی در ادامه ارائه خواهند شد.

مراقبت فوری/اورژانسی (Care Emergent/Urgent)

اهداف اولیه در مدیریت بیمار مبتلا به DHF شامل تشخیص سریع و دقیق بیماری، شناسایی و درمان اختلالات تهدیدکننده حیات، آغاز درمان‌های لازم برای تسکین علائم، و تعیین علت و عوامل محرک دکامپنسیشن است.

اگرچه برخی بیماران کم‌خطر ممکن است با پیگیری دقیق ترخیص شوند، اکثریت قریب به اتفاق بیمارانی که با DHF به بخش اورژانس مراجعه می‌کنند، بستری می‌شوند. هرچند کمتر از 5٪ بیماران مبتلا به HF ابتدا در بخش‌های تحت نظر اورژانس تحت درمان قرار می‌گیرند، این مراکز تخصصی ممکن است در کاهش میزان بستری بیماران کم‌خطر مؤثر باشند. به طور کلی، بستری شدن برای بیمارانی توصیه می‌شود که شواهدی از دکامپنسیشن قابل توجه دارند؛ از جمله هیپوتانسیون، بدتر شدن عملکرد کلیه یا تغییر وضعیت ذهنی؛ هیپوکسمی قابل توجه؛ آریتمی‌های دارای اهمیت همودینامیک (شایع‌ترین آن AF همراه با پاسخ سریع بطنی یا AF با شروع جدید) و ACS.

همچنین در بیمارانی که دچار تشدید احتقان شده‌اند، حتی در غیاب تنگی نفس، باید بستری شدن مدنظر قرار گیرد. این وضعیت اغلب با افزایش قابل توجه وزن (≤ 5 کیلوگرم)، سایر علائم یا نشانه‌های احتقان ریوی یا سیستمیک، تشخیص جدید HF، عوارض درمان HF (مانند اختلالات الکترولیتی یا دفعات مکرر شوک ICD) یا سایر کوموربیدیتی‌های مرتبط مشخص می‌شود.

در بیماران مبتلا به هیپوکسمی ($\text{SaO}_2 > 90\%$)، تجویز اکسیژن توصیه می‌شود. اگرچه اشباع اکسیژن هنگام مراجعه با مرگومیر کوتاه‌مدت رابطه معکوس دارد، اکسیژن استنشاقی ($\text{FiO}_2 \leq 0.4$) ممکن است در بیماران دارای اختلال عملکرد سیستمی باعث اثرات همودینامیک نامطلوبی مانند انقباض عروقی ناشی از هیپراکسی شود؛ بنابراین در بیماران فاقد هیپوکسمی به‌طور روتین توصیه نمی‌شود.

در بیماران مبتلا به بیماری انسدادی ریه، نباید از غلظت‌های بالای اکسیژن استنشاقی استفاده شود؛ زیرا خطر دپرفشن تنفسی و تشدید هیپرکاپنی را افزایش می‌دهد.

مطالعات بالینی اولیه و متاآنالیزها نشان داده‌اند که در بیماران مبتلا به ادم ریوی کاردیوژنیک، درمان با فشار مثبت مداوم راه هوایی (CPAP) یا تهویه متناوب با فشار مثبت غیرتهاجمی (NIPPV) موجب بهبود علائم و شاخص‌های فیزیولوژیک شده و نیاز به تهویه تهاجمی و همچنین مرگومیر را کاهش می‌دهد.

(به فصل 12 مراجعه شود). توجه دقیق به تغییرات به نفع ایسکمی در ECG اهمیت ویژه‌ای دارد، زیرا همان‌طور که پیش‌تر ذکر شد، افزایش تروپونین در DHF صرف‌نظر از علت آن شایع است و وجود شواهد واضح ایسکمی، از جمله تغییرات ECG، می‌تواند نشان‌دهنده MI نوع II باشد.

آریتمی‌ها نیز از علل شایع دکامپنسیشن شدن HF هستند و AF در حدود 20 تا 30 درصد این بیماران وجود دارد.

کاربرد اکوکاردیوگرافی (به فصل 14 مراجعه شود) در بیماران مبتلا به DHF بسیار گسترده است و به طور کلی اکوکاردیوگرام مفیدترین آزمون منفرد برای تعیین علت دکامپنسیشن شدن در این بیماران محسوب می‌شود. اکوکاردیوگرافی امکان ارزیابی عملکرد کلی سیستمیک و دیاستولیک، RWMA، عملکرد دریچه‌ها، وضعیت همودینامیک شامل برآورد فشارهای پرشدگی و برون‌ده قلبی، و نیز بیماری‌های پریکارد را فراهم می‌کند.

نسبت داپلر بافتی سرعت حداکثر جریان اولیه دیاستولیک عبوری از دریچه میترال (E) به سرعت اولیه دیاستولیک آنولوس میترال (Ea)، یعنی نسبت E/Ea، نشان داده است که در تشخیص DHF در بیماران مبتلا به تنگی نفس، اطلاعات تکمیلی ارزشمندی فراتر از پیتیدهای ناتیورتیک فراهم می‌کند.

نسبت E/Ea بیش از 15، PCWP بالاتر از 15 میلی‌متر جیوه را پیش‌بینی می‌کند و دقت آن در محیط اورژانس و بخش مراقبت‌های ویژه به اثبات رسیده است.

طبقه‌بندی خطر (Risk Stratification)

طبقه‌بندی خطر می‌تواند به‌عنوان یک ابزار بالینی مهم عمل کند؛ زیرا به شناسایی بیمارانی در دو انتهای طیف کمک می‌کند. بیمارانی که در معرض خطر بسیار بالا قرار دارند ممکن است تحت پایش دقیق‌تر یا درمان تهاجمی‌تر قرار گیرند، در حالی که بیماران کم‌خطر ممکن است اساساً نیازی به بستری شدن نداشته باشند یا به پیگیری و پایش با شدت کمتری نیاز پیدا کنند. مدل‌های پیش‌بینی‌کننده متعددی برای DHF توسعه یافته‌اند که به طور کلی می‌توان آن‌ها را به دو گروه تقسیم کرد: مدل‌هایی که بر مرگومیر حین بستری تمرکز دارند و مدل‌هایی که بر پیامدهای پس از ترخیص (مرگ یا بستری مجدد) متمرکز هستند (جدول 3-57).

اگرچه مدل‌های مختلف با یکدیگر تفاوت دارند، چندین متغیر در مدل‌های خطر در شرایط گوناگون به‌طور مکرر مشاهده می‌شوند؛ از جمله سن بالاتر، فشار خون پایین‌تر، ضربان قلب بالاتر، مقادیر بیشتر BUN و کراتینین، و هیپوناترمی. در مراکزی که اندازه‌گیری پیتیدهای ناتیورتیک در دسترس است، این شاخص‌ها نیز پیش‌بینی‌کننده‌های قدرتمندی برای خطر بلندمدت محسوب می‌شوند، هرچند ممکن است در زمان ترخیص از بیمارستان نسبت به هنگام پذیرش ارزش پیش‌بینی‌کنندگی بیشتری داشته باشند. مدل‌هایی که بر اساس داده‌های پرونده الکترونیک سلامت قابل محاسبه هستند، به‌ویژه در شرایط حاد، می‌توانند کاربرد ویژه‌ای داشته باشند. رخدادهای حین درمان DHF، مانند احتقان مقاوم به درمان یا نیاز به ساپورت اینوتروپیک موقت، نیز ممکن است پیامدهای مهمی برای خطر آینده بیمار داشته باشند (در بخش «سیرهای بالینی» در ادامه بیشتر بحث خواهد شد).

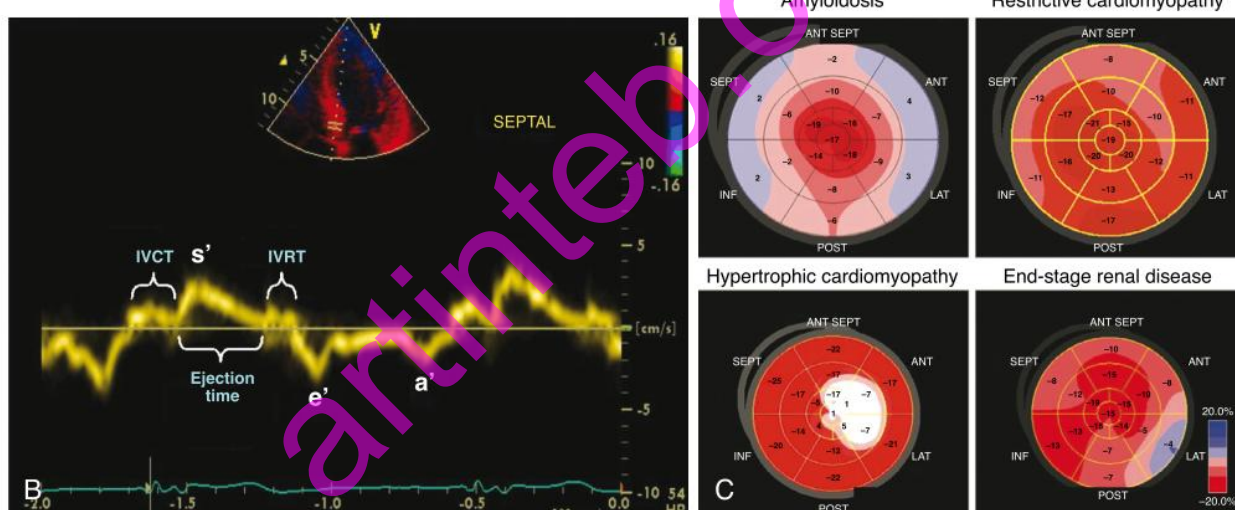
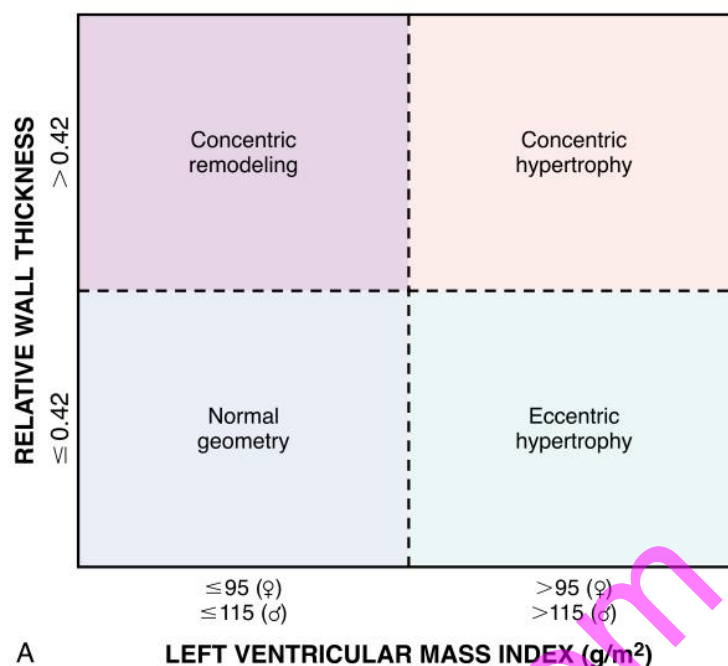


FIG. 59.4 (A) Hypertrophy subtypes: comparison of relative wall thickness (RWT). Patients with normal LV mass can have either concentric remodeling (normal LV mass with increased RWT >0.42) or normal geometry (RWT ≤ 0.42) and normal LV mass. Patients with increased LV mass can have either concentric (RWT >0.42) or eccentric (RWT ≤ 0.42) hypertrophy. These LV mass measurements are based on linear measurements. (B) Tissue Doppler echocardiography can be used to determine the extent of myocardial involvement in HFpEF. Reductions in systolic (s'), early diastolic (e'), and late diastolic (a') velocities, prolongation of isovolumic contraction time (IVCT) and isovolumic relaxation time (IVRT), and reduction in ejection time are all signs of a sick myocardium. (C) LV global longitudinal strain bullseye maps. The strain maps show particular patterns suggestive of amyloidosis (upper left), restrictive cardiomyopathy (upper right), apical hypertrophic cardiomyopathy (lower left), and end-stage renal disease with a pattern suggestive of Fabry disease (lower right). ANT, Anterior; ANT SEPT, anteroseptal; INF, inferior; LAT, lateral; POST, posterolateral; SEPT, septal. (A, From Lang RM, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16[3]:233–270. B, From Shah SJ. 20th Annual Feigenbaum lecture: echocardiography for precision medicine-digital biopsy to deconstruct biology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32[11]:1379–1395e1372. C, From Marwick TH, et al. Myocardial strain in the assessment of patients with heart failure: a review. *JAMA Cardiol*. 2019;4[3]:287–294.)

مانند نارسایی شدید تریکوسپید، CP و RCM ارائه دهد. ارزیابی RV و دهلیز راست در اکوکاردیوگرافی نیز برای افتراق نارسایی قلبی از فشار خون شریانی ریوی مهم است.

اندازه‌گیری عملکرد دیاستولی و strain

تصویربرداری داپلر بافتی (TDI) می‌تواند در ارزیابی بیماران مشکوک به HFpEF یا HFmrEF مفید باشد (شکل B 4-59). ولوسیتی دیاستولیک

سریع از جهت احتمال وجود بیماری عروق ریوی را انجام داد. ارزیابی septal flattening در طول سیستول و دیاستول به ترتیب بینشی در مورد pressure overload و volume overload در RV را فراهم می‌کند. Notching در موج PW ناحیه RVOT نشانه آن است که مقاومت عروق ریوی (PVR) بدلیل سفتی عروق دیستال ریه افزایش یافته است. در نهایت، ارزیابی اندازه و کلاپس ورید اجوف تحتانی همراه با جریان ورید کبدی می‌تواند اطلاعات ارزشمندی در مورد فشار تخمینی دهلیز راست و عللی

مبتلا به AF و HFpEF، ضربان قلب در حالت استراحت اغلب باید در محدوده 70-80 bpm باشد (به جای 50-60 bpm) تا برون ده قلبی حفظ شود. بیماران مبتلا به HFpEF که در حالت compensated هستند، هنگامی که دچار AF می شوند، به احتمال بیشتری دچار decompensation می شوند.

اصول درمان AF از جمله کنترل ریت و ضد انعقاد در بیماران مبتلا به HFpEF و HFmrEF مشابه درمان AF به طور کلی است (به فصل 48 مراجعه کنید). بتا بلاکرها می توانند در پیشگیری از AF در افرادی که ریتم سینوسی دارند، اما در گذشته AF داشته اند، مفید باشند، اگرچه تجربه در HFpEF و HFmrEF تا حد زیادی تجربی است. یکی از سؤالات مهم در درمان AF در بیماران مبتلا به HFpEF و HFmrEF این است که آیا کنترل ریتم به جای کنترل ریت به تنهایی می تواند باعث کاهش نرخ بستری شدن برای HF شود یا خیر؟ اگر بلی، کدام استراتژی کنترل ریتم بهترین است. اکثر پزشکان موافق هستند که بیماران مبتلا به HFpEF و HFmrEF که علیرغم درمان تجربی علامت دار هستند و در ریتم AF باقی می مانند، مستحق restoration ریتم سینوسی، چه از طریق کاردیوورژن الکتریکی یا دارویی یا به روش ابلیشن هستند، اگرچه هیچ داده ای تصادفی برای حمایت از این توصیه وجود ندارد. مزایای مشاهده شده از ابلیشن AF در HFpEF، در کارآزمایی های تصادفی سازی شده، این احتمال را افزایش می دهد که ابلیشن ممکن است یک استراتژی مناسب در HFpEF و HFmrEF نیز باشد، اگرچه هیچ کارآزمایی بالینی دقیقی وجود ندارد. استفاده پروفیلاکتیک از داروهای کنترل ریتم در بیماران مبتلا به AF پاروکسیسمال نیز نامشخص است، اگرچه بتا بلاکرها اغلب در این بیماران به صورت تجربی استفاده می شوند؛ اما اینکه آیا سایر داروهای آنتی آریتمیک یا ابلیشن باعث کاهش بروز بستری شدن مرتبط با AF در این بیماران می شود، ناشناخته باقی مانده است.

در بیماران مبتلا به HFpEF و HFmrEF باید به عنوان آنتی کوآگولان از وارفارین یا یک NOAC استفاده شود، زیرا خطر ترومبوآمبولی در بیماران که به صورت همزمان AF و HF دارند، بسیار بالاست.

Management of Other Comorbidities

کوموربیدیتی هایی مانند فشار خون بالا، چاقی، دیابت، CAD، بیماری مزمن کلیوی، بیماری مزمن ریوی، آپنه خواب و آسمی، در بیماران مبتلا به HFpEF و HFmrEF بسیار شایع هستند.

به طور کلی، این کوموربیدیتی ها باید بر اساس گایدلاین های تعیین شده در بیماران مبتلا به HFpEF و HFmrEF مدیریت شوند. حفظ یووولمی در بیماران مبتلا به بیماری مزمن ریوی و آپنه انسدادی خواب مهم است، زیرا افزایش فشار وریدی ریوی باعث تشدید هیپوکسمی در بیماران مبتلا به بیماری پارانشیمی ریه می شود و ادم اوروفارنکس می تواند آپنه انسدادی خواب را تشدید کند. چاقی یک کوموربیدیتی بسیار شایع در HFpEF است، و حتی زمانی که BMI کمتر از 30 کیلوگرم بر متر مربع است، اغلب در HFpEF چاقی احشایی قابل توجهی وجود دارد. چاقی همچنین یک عامل تعیین کننده اصلی NYHA class و عدم تحمل ورزش در HFpEF است. بنابراین، درمان چاقی باید بخشی از برنامه درمانی در بیماران HFpEF باشد. کارآزمایی های اخیر انجام شده در رابطه با آگونیست های جدید گیرنده GLP-1 (مانند سماغلوتاید)، این احتمال را

دیورتیک های ضعیفی هستند، اگرچه مزایای بالقوه آنها در HFpEF ممکن است فراتر از خواص دیورتیکی آنها باشد و در شرایط درمان مزمن با لوپ دیورتیک ها، resorption سدیم در سایر نواحی نفرون افزایش می یابد. بنابراین، افزودن MRA به لوپ دیورتیک می تواند منجر به افزایش دیورز شود. همانطور که در مورد HFrEF وجود دارد، دیورز بیش از حد و کاهش حجم می تواند به ویژه بیماران مسن را مستعد افت فشار خون و اختلال عملکرد کلیه کند، و برای جلوگیری از دیورز بیش از حد در بیماران آسیب پذیر باید احتیاط کرد. در عصر انسداد زنجیره ای نفرون (sequential nephron blockade) با مهارکننده های SGLT2، دیورتیک های لوپ و MRA ها، افزودن یک دیورتیک تiazیدی با قدرت پایین (مانند هیدروکلروتیازید) اغلب برای تقویت دیورز، بدون نیاز به دیورتیک تiazیدی با قدرت بالا (مانند متولازون)، کافی است.

Blood Pressure Management

اگرچه اصول کلی مدیریت فشار خون (به فصل 24 مراجعه کنید) در مورد بیماران مبتلا به HFpEF و HFmrEF مشابه سایر بیماران است، اما ممکن است دلیل دیگری برای کاهش فشار خون در این بیماران وجود داشته باشد. نشان داده شده است که کاهش فشار خون معیارهای عملکرد دیاستولیک را بهبود می بخشد. اگرچه به طور خاص در مورد بیماران مبتلا به HF انجام نشده است، اما چندین کارآزمایی، از جمله HYVET و SPRINT، که درمان intensive فشار خون را در مقابل درمان استاندارد مورد بررسی قرار دادند، کاهش بستری شدن HF در بیمارانی که فشار خون آن ها به صورت intensive درمان شده بود را نشان دادند، بنابراین کاهش فشار خون ممکن است باعث کاهش بستری شدن HF در بیماران در معرض خطر شود. اگرچه اکثر تعدیل کننده های نوروهورمونال که در HFpEF و HFmrEF آزمایش شده اند، داروهای ضد فشار خون هستند، اما آنالیزهای post hoc نشان داده اند که به نظر می رسد اثرات سودمند بالقوه مستقل از کاهش فشار خون است و نشان می دهد که مزایای این عوامل فراتر از کاهش فشار خون است.

بر اساس نتایج کارآزمایی SPRINT، هدف فشار خون سیستمیک کمتر از 130 میلی متر جیوه هم در گایدلاین های HF و هم فشارخون توصیه شده است. با این حال، هم مطالعه های مشاهده ای و هم کارآزمایی های بالینی نشان داده اند که در بیماران مبتلا به HFpEF با فشار خون سیستمیک کمتر از 130 میلی متر جیوه، خطر پیامدهای نامطلوب افزایش می یابد. بنابراین، فشار خون سیستمیک مطلوب در HFpEF ممکن است به فنوتیپ زمینه ای HFpEF وابسته باشد و یا در محدوده 130 تا 140 میلی متر جیوه قرار گیرد.

Atrial Fibrillation

AF در بیماران مبتلا به HFpEF و HFmrEF بسیار شایع است، و حتی بیمارانی که هرگز AF را تجربه نکرده اند، به طور قابل توجهی در معرض خطر ابتلا به فیبریلاسیون دهلیزی هستند. AF می تواند با کاهش سهم LA در برون ده قلبی و با کاهش زمان پر شدن دیاستولیک در زمانی که ضربان قلب سریع است، HF را بدتر کند. stroke volume به طور معمول حتی در بیماران مبتلا به AF که ضربان قلب کنترل شده دارند، به دلیل کاهش پر شدگی و تخلیه LA، کاهش می یابد. بنابراین، در بیماران