

# Fysisk prestationsförmåga vid hjärtsvikt\*

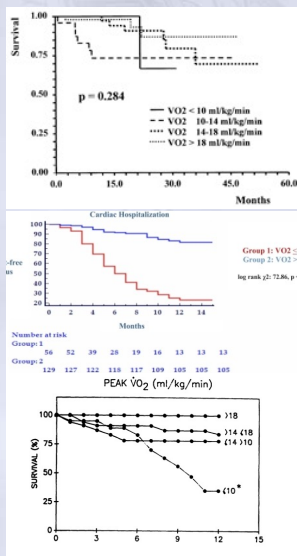
## - - viktigt kliniskt verktyg och modell för att förstå sjukdomens mekanismer

Eric Rullman  
eric.rullman@ki.se

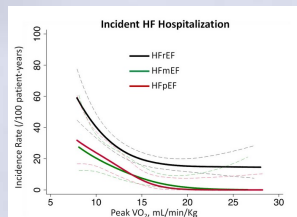
\*och, ibland, några andra sjukdomar

1

# Fysisk prestationsförmåga vid hjärtsvikt



- Fysisk prestationsförmåga – peak VO<sub>2</sub> är den enskilda variabel med störst tyngd inom hjärtsviktsprognostiken sedan dess introduktion under tidigt 90-tal
- Utöver den praktiska nyttan så indikerar detta också att mekanismen som begränsar prestationsförmågan också driver progressionen av sjukdomens svårighetsgrad

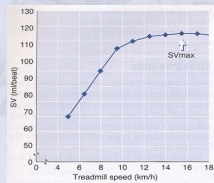


**JAMA**  
Journal of the American Medical Association

**Prognostic Value of Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure With Reduced, Midrange, and Preserved Ejection Fraction**

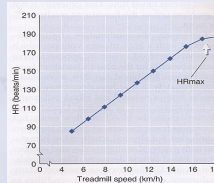
2

## Från textboken: Peak VO2 – en linjär modell



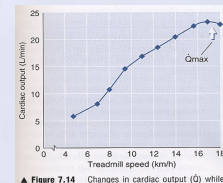
▲ Figure 7.11 Changes in stroke volume (SV) while a subject walks, jogs, and runs with increasing speed on a treadmill. The stroke volume increases in direct proportion to the increase in speed up to about 40% to 60% of maximal exercise intensity.

+



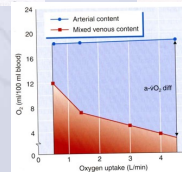
▲ Figure 7.10 Changes in heart rate (HR) while a subject walks, jogs, and runs with increasing speed on a treadmill. The heart rate increases in direct proportion to the increase in speed, eventually reaching a maximal rate (HRmax).

=



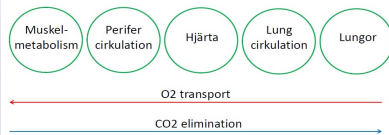
▲ Figure 7.14 Changes in cardiac output (Q) while a subject walks, jogs, and runs with increasing speed on a treadmill. The cardiac output increases in direct proportion to the increase in speed, eventually reaching a maximal value (Qmax).

+

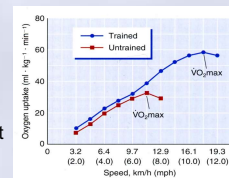


= Peak VO2

$$VO_2 = HR \times SV \times Hb \times 1,36 \times (SaO_2 - SvO_2)$$



Produkten, VO<sub>2</sub> är proportionell mot samtliga komponenter i ekvationen, Vad betyder då central-cirkulatorisk begränsning?

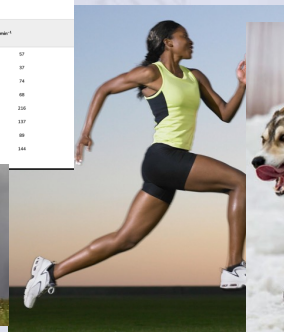


3

## Från textboken: Begränsande organsystem

- Att nå 'maximalt syreupptag' innebär inte att alla delar i kedjan har nått sin maximala kapacitet – hos människa finns det under normala betingelser kapacitet kvar i lungor och arbetande muskel – därav uttrycket centralcirkulatorisk begränsning'
- Detta innebär att en ökning av hjärtminutvolym eller syrebärande förmåga i blod ökar maximala syreupptaget
- Begränsande organsystem är inte evolutionärt konserverat...
- Vad som är den yttersta begränsningen hos människa är omtvistat

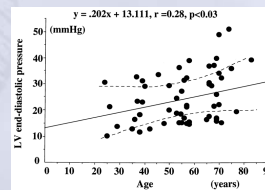
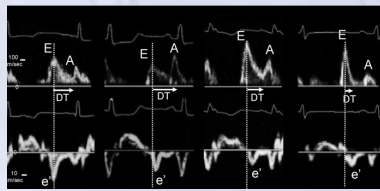
Species	Ref. No.	Rest	Peak	$V_{O_{2max}}$ (ml · kg <sup>-1</sup> · min <sup>-1</sup> )
		HR, l/min	HR, l/min	
Goat	12	105	165	57
Cat	12	108	300.0	37
Rat	9	95	55.9	74
Pig	17	104	89.7	68
Sheep	17	102	150	216
Deer	18	97	152	157
Prong	12	107	85.2	85
Human	95	105	85.6	144



4

## Varför stiger slagvolymen? Central cirkulation och prestationsförmåga – underliggande mekanismer

- Hos den friska individen är preload den viktigaste faktorn som definierar enddiastolisk volym och i förlängningen slagvolymen (berömd mekanism...)
- Lutningen på förhållandet mellan preload och enddiastolisk volym är starkt åldersberoende vilket är bakgrunden till ett (inte riktigt) lika berömt eko-fynd:

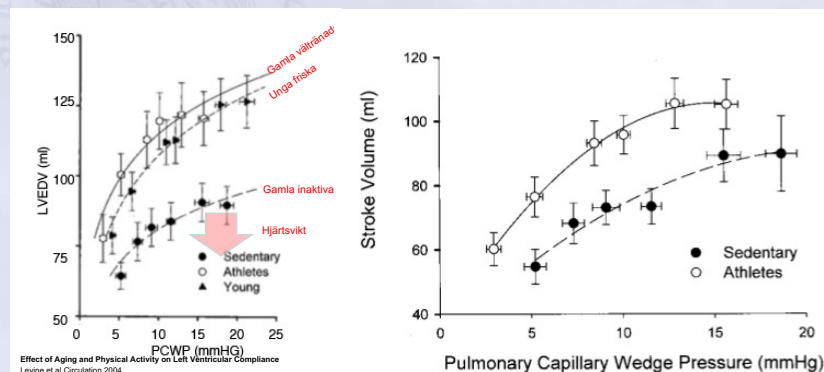


Aldersdriven successiv ökning av vänsterkammarens fyllnadstryck

- Plasmavolymsexpansion tillsammans med förändrat förhållande mellan fyllnadstryck och volym utgör de viktigaste anpassningarna till konditionsträning hos friska

5

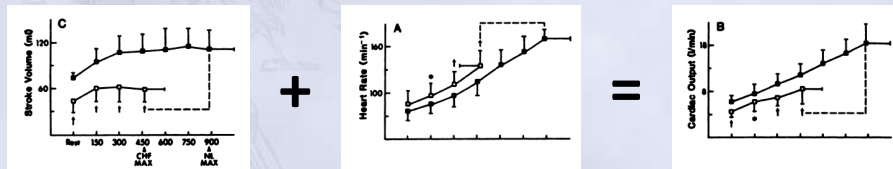
## Varför stiger slagvolymen? Central cirkulation och prestationsförmåga – underliggande mekanismer



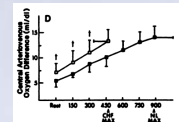
- Förhållandet mellan fyllnadstryck och fyllnadsvolym är starkt åldersberoende men hos äldre individer (60+) är skillnaden mycket stor mellan fysisk aktiva jämfört med inaktiva individer
- Skillnaden mellan fysisk aktiva äldre och unga individer är dock liten
- Förutom skillnad i maximal fyllnad finns också en stor skillnad i lutning på kurvorna

6

## Reglering av slagvolym vid hjärtsvikt – systolisk och diastolisk funktion



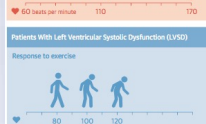
- Vid hjärtsvikt är ökningen i slagvolym under arbete i många fall mycket liten
- Ökningen i hjärtminutvolym är helt beroende av hjärtfrekvensökning som oftast är begränsad vilket tillsammans anger skalan på patientens prestationsförmåga
- Den interindividuella variansen inom patientgruppen relaterar istället till storleken på AV-differens – skillnaden mellan 8 ml/kg/min och 15ml/kg/min i peakVO<sub>2</sub> drivs i liten grad av skillnader i maximal hjärtminutvolym



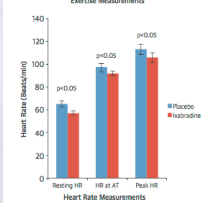
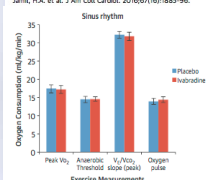
Sullivan et al. Chest. 101:51992

7

## Kronotrop inkompetens – vanligt men av tveksam betydelse



Jamil, H.A. et al. J Am Coll Cardiol. 2016;67(116):1885-96.



- Låg hjärtfrekvens i vila är prognostiskt gynnsamt vid svikt (även om den induceras farmakologiskt)
- Låg maximal hjärtfrekvens/kronotrop insufficiens ses i vissa material i >80% av alla patienter med hjärtsvikt och är möjligen associerat med försämrad prognos

### Men...

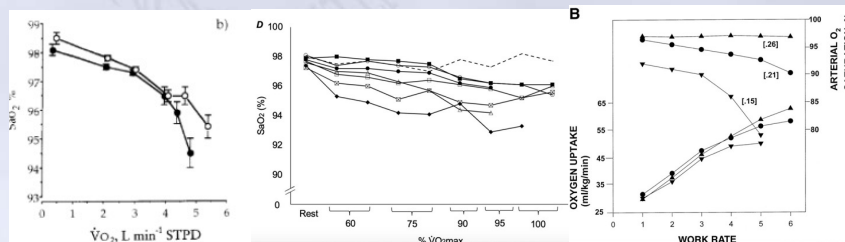
- Kronotrop insufficiens är inte nämnvärt vanligare hos patienter som står på beta-blockad än de som är obehandlade
- Pacemaker-inducerad kronotropi (rate-adaptive pacing) förbättrar inte prestationsförmåga
- Ivabradine-inducerad sänkning av maximal hjärtfrekvens påverkar inte prestationsförmåga

**Sammantaget är sannolikt låg maxpuls inte av stor betydelse för prestationsförmågan hos patienter med hjärtsvikt**

8

## Lungfunktion – paradoxalt välfungerande vid hjärtsjukdom?

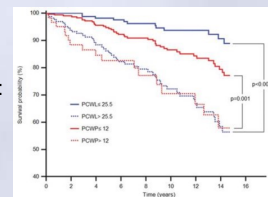
- Lungan utgör under normala omständigheter inte en begränsande faktor för prestationsförmåga hos människa
- Undantaget är konditionsidrott med hög hjärtminutvolym:



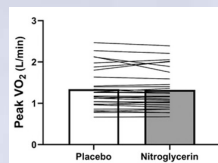
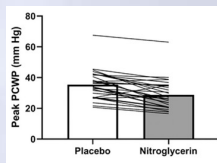
9

## Lungfunktion – betydelsen av fyllnadstryck?

- I sågott som samtliga fall har hjärtsviktpatienter nedsatt lungfunktion, både i form av obstruktivitet och sänkt diffusionskapacitet som ibland är mycket uttalad
- Hos de flesta pt sker också en relativ uttalad ökning av fyllnadstryck under arbete - starkt förknippat med mortalitet:



- Lungfunktionens paradox: Trots detta ses typiskt ej fallande saturation eller lungödem under arbete – möjligen är låg hjärtminutvolym skyddande
- Farmakologisk minskning av fyllnadstrycken påverkar inte arbetsförmågan eller peakVO<sub>2</sub>:



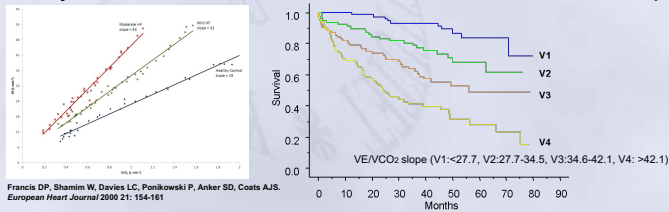
Circulation  
 Challenging the Hemodynamic Hypothesis in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Is Exercise Capacity Limited by Elevated Pulmonary Capillary Wedge Pressure?

Pulmonary capillary wedge pressure during exercise and long-term mortality in patients with expected heart failure with preserved ejection fraction

10

## Lungfunktion – betydelsen av hyperventilation

- Alla hyperventilerar under arbete (och en del andra omständigheter också)
- Ökad ventilation i förhållande till arbetsbelastning och CO<sub>2</sub> elimination ses hos så gott som alla pt med hjärtsvikt och i ännu högre utsträckning hos lungsjuka
- Påverkar prestationsförmåga genom negativ effekt på arbetets verkningsgrad
- Uttryckt som VE/CO<sub>2</sub> under arbete har det dessutom stor prognostisk betydelse:



Enkel formel:  $VE/CO_2 = 863/[PaCO_2 \times (1-VD/VT)] -$

VE/CO<sub>2</sub> slope bestäms av dead-space och alveolärt koldioxid-tryck och kan sägas vara ett mått på ventilationens verkningsgrad

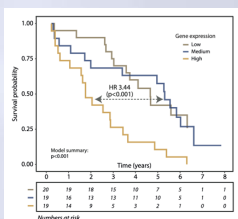
11

## Skelettmuskeldysfunktion – betydelse för prestationsförmåga och prognos

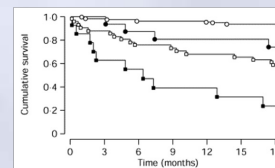
Skelettmuskulatur vid kronisk hjärtsvikt kännetecknas av:

- Fiberatrofi och minskad muskelmassa.
- Nedsatt metabol kapacitet:
  - Minskat kapacitet i oxidativa enzymer.
  - Minskat antal mitokondrier
- Minskat antal kapillärer per fiber.
- Försämrade calciumhantering (EC-coupling)
- Minskad protein-nedbrytning – paradoxalt?

Finns interaktion mellan fysisk inaktivitet och muskelförändringar och sannolikt också central cirkulation



Skeletal muscle p53-expression - dose-dependent association with mortality in HFREF



Lean mass är en stark prediktor för död

- Cachectic and peak VO<sub>2</sub> <14 mL kg<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup> (n=13, 10 deaths)
- Non-cachectic and peak VO<sub>2</sub> <14 mL kg<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup> (n=40, 17 deaths)
- ◻ Cachectic and peak VO<sub>2</sub> ≥14 mL kg<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup> (n=15, 4 deaths)
- Non-cachectic and peak VO<sub>2</sub> ≥14 mL kg<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup> (n=103, 7 deaths)

13

## Sammanfattning

- Under normala fysiologiska betingelser utgör hjärtminutvolymen den begränsande faktorn för prestationsförmåga
  - Denna begränsas i sin tur främst av plasmavolym och diastolisk funktion
- Vid hjärtsvikt är hjärtat förmåga att öka hjärtminutvolymen mycket begränsad
  - Bristande kontraktilitet i kombination med sänkt kammarcompliance viktigaste mekanism, betydelsen av plasmavolym och hemoglobin osäker
- Lungan, trots sänkt funktion och "ödemnära" tryck i lungkretsloppet inte en begränsande faktor vid svikt – understuderat?
- Vid mycket uttalad funktionsnedsättning i lungan kan ventilation eller diffusionskapacitet utgöra begränsande faktor för prestationsförmåga – har dock obefintlig praktisk betydelse – det är funktionsnivån inte enskild begränsande faktor som är viktig
- Prestationsförmågan kan istället vara perifert begränsad vid uttalad svikt och vid andra tillstånd med kakexi
  - Muskelmassa har stor betydelse men mekanismerna som driver en succesiv försämring är inte klarlagda

14

## Ergospiometri i kliniken – vad används resultatet till?

**Ergospiometri är en hörnsten i utredning inför eventuell hjärttransplantation:**  
Heart tx indications: "end-stage heart failure with severe symptoms, a poor prognosis and no remaining alternative treatment options"

- Peak VO<sub>2</sub> <14 ml/kg har sedan 90-talet utgjort en närmast absolut gräns för hjärttransplantation
- Efter beta-blockerarnas intåg sänktes gränsen under några år till <12 ml/kg
- Både guidelines och klinisk praxis lämnar utrymme för att listning även baserat på VE/CO<sub>2</sub>-slope och/eller andra CPET-variabler men det är i praktiken mkt ovanligt att lista någon utan entydigt sänkt peak VO<sub>2</sub>
- I nuläget gäller samma gränser och indikationer för LVAD – möjligen kommer destinationsterapi ändra på detta på sikt
- I princip utgör ergospiometrin indikation för tx emedan data från hjärtkat söker eventuella kontra-indikationer

18

# Ergospiometri i kliniken – riskmodeller

- Seattle Heart Failure Model (SHFM) Heart Failure Survival Score (HFSS)

Heart Failure Survival Score (HFSS) calculation

example	example result	patient values here	patient result
ischemic etiology, no=0, yes=1	1	0.69	0
resting heart rate	70	1.51	0
LVEF%	22	-1.02	0
mean arterial blood pressure	80	-2.04	0
intraventricular conduction delay (QRS > 0.12 sec), no=0, yes=1	1	0.61	0
peak VQ2 (ml/min/kg)	12.2	-0.67	0
serum V2 (mmol/L)	137	-6.44	0
<b>HFSS</b>		<b>7.35</b>	<b>0</b>

Criteria for HFSS listing or DT/LVAD:

VO2	peak VQ2**	hi risk	med risk	lo risk
Tolerate Bt: no ≤ 14 ml/min/kg, yes ≤ 12 ml/min/kg (For women: 10 and 12 ml/min/kg)	ml/kg/min	≤ 10	10.1-14	> 14
1-yr survival*		65%	77%	87%

HFSS:

HFSS score	hi risk	med risk	lo risk
Men < 8.10 women < 7.20	≤ 7.19	7.20-8.09	≥ 8.10
1-yr survival*	60%	72%	89%

SHFM:

SHFM score	hi risk	med risk	lo risk
< 85% 1-year survival or SHFM score ≥ 1	2	1	0
1-yr survival*	58%	76%	93%

For the HFSS, low (8.10), medium (7.20–8.09), and high risk (7.19)

Gräns för listning vid SHFM 1 års överlevnad < 80 % 1 år eller HFSS hög / medium risk

19

# Ergospiometri i kliniken – vem?

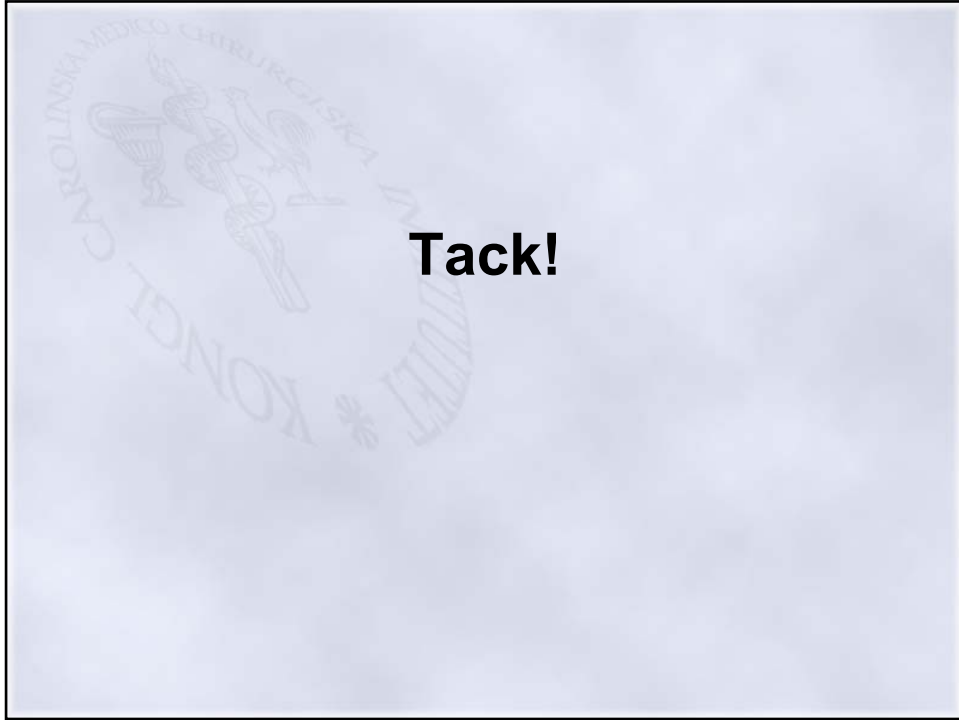
I teorin är remiss för ergo enkelt: **Tänkbara hjärtrtransplantations-kandidater**  
 I praktiken inte så enkelt: Det finns ingen entydigt indikation och i princip är resultatet av undersökningen också indikationen för att göra den.

I klinisk praxis hyggligt etablerat förhållningssätt:

- Patienter i NYHA III trots maximalt upptitrerade läkemedel där det ej finns uppenbara kontraindikationer mot transplantation 'should be considered'
- Funktionsklass är ett bättre beslutsunderlag än eko-data
- Baserat på tx-guidelines bör eventuell device-terapi gjorts först
  - men kom ihåg att ICD ger ingen förbättring av fysisk kapacitet alls och CRT har mycket modest effekt-mått
- Vänta inte för länge – ergospiometri vid NYHA IV är svårt att genomföra
- Upprepade ergospiometrier är vare sej fel eller en nackdel (snittet ligger på 2-4 st)
- Önskvärt med skifte från eko-remiss "försämring av EF" till "Tx-kandidat, tacksam ergospiometri"

23





24