

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
УМБАЛ „АЛЕКСАНДРОВСКА“
КЛИНИКА ПО ПРОПЕДЕВТИКА НА ВЪТРЕШНИТЕ БОЛЕСТИ

Д-р Райна Василева Ташева

**СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ МЕЖДУ
ТЕЛЕДИАСТОЛНОТО НАЛЯГАНЕ В ЛЯВА КАМЕРА,
NT-proBNP И СТЕПЕНТА НА КОРОНАРНО ЗАСЯГАНЕ ПРИ
ХРОНИЧНА СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ**

Дисертационен труд за придобиване на научна степен
“Доктор“

Научни ръководители: Проф. д-р Младен Григоров, д.м.н.
Доц. д-р Николай Рунев, д.м.

София, 2015 г.

СЪДЪРЖАНИЕ

ГЛАВА I ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР	4
Въведение	4
1. Характеристика на ХСН	4
1.1. Епидемиология	4
1.2. Определения за сърдечна недостатъчност	6
1.3. Класификация на ХСН	8
1.4. Диагностични критерии	9
1.5. Критерии за систолна и диастолна дисфункция	11
1.6. Етиология на ХСН	12
1.7. Хемодинамична характеристика	13
2. Теледиастолно налягане в ЛК при пациенти с ХСН	14
2.1. Измерване на ТДНЛК	16
3. Характеристика на натриуретичните пептиди	18
3.1. Корелационни зависимости на плазмените нива на BNP с функционалният клас СН и толеранса към физическо натоварване	20
3.2. BNP и фракция на изтласкване на ЛК	23
3.3. Натриуретичните пептиди като маркери за декомпенсация на СН	24
3.4. Натриуретичните пептиди като прогностични маркери при пациенти с остра и хронична сърдечна недостатъчност	25
3.5. Натриуретичните пептиди като маркери за модулиране и проследяване на ефекта от терапията при пациенти с ХСН.	25
4. Корелационни зависимости между ТДНЛК и нивата на BNP/NT – proBNP	28
5. Влияние на атеросклерозата върху ТДНЛК и стойностите на натриуретичните пептиди при пациенти с ХСН	31
5.1. Корелационни зависимости между степента на атеросклероза и ТДНЛК	31
5.2. Корелационни зависимости между тежестта на атеросклерозата и серумните нива на натриуретичните пептиди	32
ГЛАВА II ЦЕЛ И МЕТОДИ	36
6. Цел и задачи	37
7. Материал и методи	37
7.1. Дизайн на проучването	37
7.2. Включващи и изключващи критерии	38
7.3. Изследвани характеристики	39
7.4. Методи на събиране и анализ на данните	41
ГЛАВА III РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ	42
8. Характеристика на ХСН в изследваната група пациенти	43
8.1. Характеристика на контролната група	48
9. Връзка на NT-proBNP с изследваните показатели	49

9.1. Честотен анализ на изследваните показатели по NT-proBNP стойности	49
9.2. Корелационни зависимости между NT – proBNP и ТДНЛК	57
9.3. Връзка на NT-proBNP и ФК по NYHA	64
9.4. Връзка на NT-proBNP и фракция на изтласкване	68
9.5. Корелационни зависимости между NT-proBNP и степента на коронарно-съдово засягане	73
10. Връзка на ТДНЛК с изследваните показатели	79
10.1. Честотен анализ на изследваните показатели по стойностите на ТДНЛК	
10.2. Корелационни зависимости между ТДНЛК и функционалният клас по NYHA	79
10.3. Връзка на ТДНЛК и фракция на изтласкване на ЛК	
10.4. Корелационни зависимости между ТДНЛК и степента на коронарно-съдово засягане	88
	91
	96
11. Корелационни зависимости между NT-proBNP, ТДНЛК и отношението E/e'	100
11.1. Разпределение на изследваните пациенти според E/e'	100
11.2. Корелационни зависимости между NT-proBNP и отношението E/e'	101
11.3. Корелационни зависимости между ТДНЛК и E/e'	103
11.4. Корелационни зависимости между NT-proBNP, ТДНЛК и E/e' в контролната група и групата с ХСН	105
ГЛАВА IV ИЗВОДИ И ПРИНОСИ	111
Приложения	113
Книгопис	116

Използвани съкращения

АХ – артериална хипертония

ИБС – исхемична болест на сърцето

ЛК – лява камера

ПМ – предсърдно мъждене

ОМИ – остър миокарден инфаркт

СН- сърдечна недостатъчност

СНзФИ – сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване

СНрФИ – сърдечна недостатъчност с редуцирана фракция на изтласкване

ТДНЛК – теледиастолично налягане в лява камера

ФИ – фракция на изтласкване

ФК – функционален клас по NYHA

ХСН – Хронична сърдечна недостатъчност

ANP – атриален натриуретичен пептид

BNP – мозъчен натриуретичен пептид

NT – proBNP – N-терминален край на мозъчния натриуретичен пептид

ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

Въведение

Сърдечната недостатъчност е глобален социален проблем, който засяга предимно възрастното население и води до инвалидизация и смъртност, свързан със сигнификантно покачване на разходите за здравеопазване. Коронарната съдова болест, хипертонията и диабетът се явяват най-големите етиологични рискови фактори^[3,10]. Иронично, напредналата методика на катетър-базираната терапия, която спасява множество животи, увеличи значително броят пациенти със систолна левокамерна дисфункция. Според регистрите на NHLBI (National Heart, Lung and Blood Institute) 22% от мъжете и 46% от жените, преживели ОМИ развият сърдечна недостатъчност до 6 години след острия коронарен синдром.

Превантивните мерки, които се развиха през последните 25 години, включително новостите в антихипертензивната терапия и вторичната профилактика след миокарден инфаркт забавиха развитието на сърдечната недостатъчност, без да водят до намаляване честотата на клиничния синдром. Според последните епидемиологични проучвания сърдечната недостатъчност остава най-честата причина за хоспитализации сред населението > 65-годишна възраст с преживяемост по-лоша от тази при рак на гърдата и простатният карцином^[33,56,139]. Смъртността от сърдечна недостатъчност се движи между 10% и 50% в зависимост от функционалния клас^[58].

Влиянието на синдрома сърдечна недостатъчност върху общественото здраве ще продължава да нараства докато не се предприемат и приложат в практиката ефективни стратегии за първична и вторична превенция. Този проблем е засегнат в последните препоръки на American College of Cardiology, които дефинират групата пациенти с риск от развитие на сърдечна недостатъчност (ACC, stage A) като основен приоритет за превантивна терапия. Пациентите с напреднала сърдечна недостатъчност (ACC, stage D) представляват около 10% от болните и имат най-висока краткосрочна смъртност, изразходвайки най-висок процент от ресурсите за лечение^[44]. Разходите за лечение на напреднала симптоматична сърдечна недостатъчност са нарастващо икономическо бреме за индустриализираните държави. Анализът в шест страни показва, че 1% до 2 % от общите разходи за здравеопазване се изразходват за лечение на сърдечна недостатъчност като 70% от тях са за болнично лечение^[73]. Това определя сърдечната недостатъчност като един от най-важните медико-социални проблеми в съвременната кардиология^[73,37,31].

1. Характеристика на хроничната сърдечна недостатъчност

1.1. Епидемиология

Във Фрамингамското проучване, което започва през 1948 година се проследява популация от 5 127 клинично здрави мъже и жени на възраст между 30 – 62 години в продължение на 20 години. Данните сочат, че заболяемостта от сърдечна недостатъчност нараства с възрастта и е по-висока при мъжете. Хипертонията и исхемичната болест на сърцето са двете основни заболявания, водещи до развитие на сърдечна недостатъчност. Според Фрамингамското проучване захарният диабет и ЕКГ –критериите за левокамерна хипертрофия са също свързани с повишен риск от развитие на заболяването. През 80-те години на 20-ти век годишната, коригирана спрямо възрастта заболяемост при индивиди > 45 години била 7.2/1000 при мъжете и 4.7/1000 при жените, а честотата на заболяването в същата възрастова група –

24/1000 за мъжете и 25/1000 при жените. Въпреки напредъка в лечението на исхемичната сърдечна болест и хипертонията, възрастово-свързаната заболеваемост от сърдечна недостатъчност е намаляла само с 11% за десетилетие при мъжете и 17% за десетилетие при жените за 40-годишен период на проследване. Сърдечната недостатъчност продължава да бъде сериозен проблем с 5-годишна преживяемост от 25% за мъжете и 38% за жените [139].

Понастоящем в света сърдечната недостатъчност засяга около 23 милиона души и броят им непрекъснато расте [62,72]. Само в САЩ всяка година се диагностицират над 550 000 нови случая на сърдечна недостатъчност, а един на всеки пет има риск от развитие на този синдром до края на живота си [62,58]. Въпреки напредъка в лечението, сърдечната недостатъчност остава от водещите причини за хоспитализация. Над 2,4 милиона хоспитализирани пациенти имат сърдечна недостатъчност като първична или вторична диагноза, а близо 300 000 смъртни случая годишно са пряко следствие на СН [62].

Повече от 5,8 милиона американци понастоящем живеят със сърдечна недостатъчност [62]. Според епидемиологични проучвания заболеваемостта от СН в общата популация варира между 2 и 3 %. Данните от Rochester Epidemiologic Project in Olmsted County, MN (кохортно проучване при пациенти с потвърдена диагноза СН) сочат, че заболеваемостта в популацията е 2,2 % [98] и се увеличава с напредване на възрастта, достигайки 8,4 % при пациенти на възраст над 75 години, спрямо 0,7 % във възрастовата група 45-55 години. Ротердамската кохорта публикува подобни резултати със заболеваемост от сърдечната недостатъчност 1 % при пациенти от 55 до 64-годишна възраст спрямо > 10% при пациентите над 85 годишна възраст [25].

През последното десетилетие се наблюдава повишване заболеваемостта от СН в световен мащаб [43,70,49,25]. Екстраполирайки наличните данни Mc Murray et colleagues изчисляват, че в света оклоло 23 милиона души страдат от сърдечна недостатъчност [62, 72]. Данните за заболеваемостта от СН в повечето страни са оскъдни [80, 75] и резултатите от проведени епидемиологични проучвания в развиващите се страни не са достатъчни за извършване на точна оценка. Въпреки, че процентът на заболеваемост в развиващия се свят не е точно определен, се очаква огромното му нарастване предвид тенденциите за увеличаване дела на хроничните заболявания спрямо острите в тези държави, застаряване на населението и увеличаване разпространението на рисковите фактори като хипертония, ИБС и затлъстяване [137, 141].

Независимо от напредъка в лечението, сърдечната недостатъчност остава смъртоносен клиничен синдром. В САЩ в един на 8 смъртни акта сърдечната недостатъчност е спомената в диагнозата, а при 20% е посочена като основна причина за смъртта [43, 70]. Според Фрамингамското проучване 30-дневната смъртност след поставяне на диагнозата е приблизително 10%, едногодишната смъртност е 20-30%, а 5-годишната - 45-60% [58]. След хоспитализация с водеща диагноза сърдечна недостатъчност прогнозата се влошава. Резултатите от проучване, проведено в Worcester, MA са още по-обезпокояващи – 5-годишната смъртност след хоспитализация за СН е 75%. В Европа според Rotterdam Study [16] едногодишната и петгодишната смъртност са съответно 11% и 49% като разликата в данните се отдава на селекцията на пациенти при двете изследвания и различните определения за СН [80]. С изключение на белодробният карцином сърдечната недостатъчност се асоциира с най-висока 5-годишна смъртност [122].

Огромно е и икономическото значене на проблема за здравните системи в света. В САЩ и страните от Западна Европа сърдечната недостатъчност е най-честата причина за хоспитализация при пациенти > 65 – годишна възраст, следвана от пневмонии, злокачествени заболявания, мозъчно-съдова и сърдечно-съдова атеросклероза. Според националните

регистри на САЩ 2.3 до 3.6 милиона от населението на страната са диагностицирани със СН като основна или съпътстваща диагноза, а 46-51% от хоспитализираните пациенти по повод остра СН имат запазена фракция на изтласкване^[33,56,139]. Сърдечната недостатъчност е и основна причина за повторна хоспитализация като 27% от диагностицираните пациенти постъпват в болница повторно до 30-тия ден от дехоспитализацията^[46]. Подобни са резултатите и в други страни^[32]. Като основна причина за наблюдаваният висок процент на рехоспитализации се счита икономически по-ефективното скъсяване на болничния престой, довело до субоптимално лечение на тези пациенти и в резултат увеличаване както броят на хоспитализациите, така и рехоспитализациите.

Данните от CHARM^[116] сочат, че честотата на хоспитализациите за СН директно корелира с повишена смъртност. При пациенти с хронична сърдечна недостатъчност рискът от смърт е най-висок в първите дни след дехоспитализацията и пропорционален на броя рехоспитализации и продължителността на болничния престой^[116].

Понастоящем развитите страни отделят 1-2% от разходите си за здравеопазване за лечение на сърдечна недостатъчност^[59]. В Обединеното кралство според данни на National Health Service разходите по лечение на СН са 1.9%^[121]. Цената на сърдечната недостатъчност за 2010 г. възлиза на 39.2 билиона долара, включвайки здравни услуги, лекарства и загубена продуктивност. Счита се, че до 2015 г. разходите за лечение на пациенти със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване ще се изравнят с тези за лечение на пациенти със систолна ЛК дисфункция^[60]. Предвид застаряване на населението в развитите страни, се очаква разходите за лечение на СН прогресивно да се увеличават.

Броят на заболяелите расте, достигайки епидемични размери. Профилактиката, ранното диагностициране и идентифицирането на групата пациенти с риск от развитие на СН са ключовите фактори за ограничаване на проблема^[1,2].

1.2 Определения за сърдечна недостатъчност

Тъй като е синдром, а не специфично заболяване, сърдечната недостатъчност има много форми и лица. Това е довело до трайни противоречия и липса на съгласие относно дефиницията. Объркването по отношение на определението произтича отчасти и от раликите между историческите клинични наблюдения (напр. наличие на кардиомегалия, галопен ритъм, хрипове, задържане на течности, олигурия, задух и умора) и разработки при лабораторни изследвания, извършвани от 1950 до 2000 година (напр. измерване на контрактилни аномалии, функция на изолиран папиларен мускул, определяне на ключови молекулни нарушения)^[129]. През годините синдромът е получавал най-разнообразни определения, включващи различни негови характеристики:

Таблица 1: Определения за СН^[125]

1933	Състояние, при което сърцето не изпомпва кръвта адекватно (Lewis)
1950	Невъзможност на сърцето да поддържа адекватна циркулация за нуждите на тялото, въпреки задоволителното налягане на пълнене (Wood) .
1980	Патофизиологично състояние, при което поради абнормна функция сърцето не успява да изпомпва кръв в съответствие с нуждите на метаболизиращите тъкани (Braunwald)

1985	Клиничен синдром, резултат на сърдечна дисфункция, който се характеризира с определени хемодинамични, бъбречни, нервни и хормонални отговори (Poole-Wilson)
1987	... синдром ... който се развива при хронична невъзможност на сърцето да поддържа достатъчно високо кръвно налягане без поддръжка (Harris)
1988	Синдром, при който сърдечната дисфункция е свързана с намален толеранс към физически усилия, висока честота на камерни аритмии и намалена продължителност на живота (Cohn)
1989	... симптоматична камерна дисфункция... (анонимен автор)
1993	СН е състоянието на всяко сърдечно заболяване, при което въпреки адекватното камерно пълнене, сърдечният дебит е намален или при което сърцето не е способно да изпомпва кръв адекватно на метаболитните нужди на тъканите, с функционални параметри в границите на нормата (Denolin et al)
1994	Основните функции на сърцето са да приема кръв от венозната система, да я изпомва към белите дробове за да се оксигенира (аерира), след което да изпомва оксигенираната кръв към всички тъкани в отганизма. Сърдечната недостатъчност настъпва, когато тези функции са нарушени. (Lenfant)
1996	Абнормна камерна функция, признаци и симптоми на СН(минали или настоящи) и необходимост от терапия (с добър отговор към лечението). (Poole-Wilson)

Adapted from Purcell and Poole-Wilson ^[97]

Според клиничното определение на сърдечната недостатъчност – синдром, диагностициран на първо място на базата на внимателно снета анамнеза и физикален преглед, СН се разглежда в най-широк смисъл като аномалия на сърцето с характерен модел на хемодинамични и невроендокринни отговори (Eric J. Topol) ^[129].

Подобна е и дефиницията на СН, публикувана в препоръките-консенсус на САЩ през 1999 година: „ ...сърдечната недостатъчност съществува, когато има:

1. Симптоми (задух, отоци) в покой или при натоварване,
2. Обективизиране на сърдечната дисфункция в покой и
3. Положително повлияване от лечението.

Задължителни са 1 и 2 критериите. Основен недостатък на голяма част от определенията е разглеждането на сърдечната недостатъчност като резултат предимно на редуцирана помпена функция на лява камера.

С оглед нарастващата група пациенти с диагностицирана СН и запазена фракция на изтласкване Националният Институт на САЩ по сърдечни, белодробни и кръвни заболявания дефинира сърдечната недостатъчност като „абнормност на сърдечната функция, в резултат на което изпомпаната от сърцето кръв не отговаря на метаболитните нужди на тъканите, или ако временно отговаря това става за сметка на повишено налягане на пълнене на сърцето”. В първата си част определението характеризира систолната дисфункция на ЛК, а във втората – диастолната дисфункция.

През 2008 година Европейското кардиологично дружество определя сърдечната недостатъчност като „ синдром, при който пациентите трябва да имат следните характеристики:

1. Симптоми на СН – недостиг на въздух при покой или при натоварване и/или умора
2. Признаци, типични за СН като тахикардия, тахипнея, хрипове, пулмонална конгестия, или подуване на глезените, увеличен черен дроб, повишено югуларно венозно налягане
3. Обективни доказателства за аномалия на структурата или функцията на сърцето в покой – кардиомегалия, 3-ти тон, шумова находка, промени в ехокардиограмата, повишен натриуретичен пептид. Клиничната реакция към терапията не е достатъчна за поставяне на диагноза, но е от полза, когато същата е неясна след диагностичните изследвания. ”

Препоръките на Американската асоциация по кардиология от 2001 г дават следното определение: „СН е комплексен клиничен синдром, който може да бъде резултат от всяко структурно или функционално увреждане на сърцето, което влошава възможността на камерата да се пълни или да изтласква кръв. Основните прояви на СН са диспнея и умора, които могат да ограничават толеранса към физически натоварвания, както и задръжката на течности, която може да доведе до белодробна конгестия и периферен едем. Тези прояви могат да влошат функционалния капацитет и качеството на живот на засегнатите индивиди, но не е задължително да доминират в клиничната картина. Някои пациенти имат влошен толеранс към физическо обременяване, но малки белези за задръжка на течности, докато други се оплакват предимно от едем и съобщават малко симптоми за диспнея и/или умора.” (АНА,2001).

1.3. Класификации на сърдечната недостатъчност

Съответно на определението класификацията на СН по NYHA има качествен, а не количествен характер. Отнася се за пациенти с диагностицирана хронична сърдечна недостатъчност

Първи функционален клас: без симптоми при продължителни физически усилия

Втори функционален клас: редуциран физически капацитет при обичайни физически усилия

Трети функционален клас: значително редуциран физически капацитет при малки усилия

Четвърти функционален клас: симптоми (задух, умора, палпитации) в покой.

Според Фрамингамското проучване смъртността се повишава при преминаване в по-висок функционален клас, като едногодишната смъртност за пациенти в четвърти функционален клас достига 50%.

Не всички пациенти с камерна дисфункция – систолна или диастолна, развиват клиничният синдром на СН. Имайки предвид прогресията на заболяването Американската кардиологична асоциация разглежда развитието на синдрома в 4 стадия:

A – пациенти с висок риск от развитие на СН (т.е. с налични рискови фактори - хипертония, ИБС, диабет, затлъстяване), но с нормална камерна функция и без симптоми на сърдечна недостатъчност.

B – Пациенти със структурна сърдечна аномалия, без симптоматика на СН.

C – Пациенти, които имат налични или предшествващи симптоми на СН, свързани с подлежащо структурно сърдечно заболяване.

D – пациенти с напреднало структурно сърдечно заболяване и маркантни симптоми на сърдечна недостатъчност.

Всеки следващ стадий е свързан с увеличаване на болестността и смъртността. ABCD класификацията е особено полезна заради въвеждането на т.нар „пре-сърдечна недостатъчност” или стадий А, в който стартирането на терапия може в голяма степен да предотврати развитието на симптомна сърдечна недостатъчност. Стадий А няма съответстващ NYHA –клас.

1.4. Диагностични критерии за ХСН

Диагностичните критерии за ХСН във Framinghamското проучване са разделени на две основни групи: големи и малки критерии:

Табл. 2 *Диагностични критерии за ХСН на Framingham Heart Study*^[46]

Големи критерии	Малки критерии
Пароксизмална нощна диспнея или тахипнея	Отоци по глезените
Югуларна венозна дистензия	Нощна кашлица
Хрипове	Диспнея при усилие
Кардиомегалия	Хепатомегалия
Остър белодробен оток	Плеврален излив
ТЗ – галоп	Понижен витален капацитет с до 1/3 от максималния
Повишено венозно налягане > 16 мм H ₂ O – стълб	Тахикардия
Циркулационно време > 25 сек	Нощна кашлица
Загуба на тегло > 4.5 кг за 5 дни в отговор на терапия	

Диагнозата ХСН се поставя при наличие на 2 големи или 1 голям и 2 малки критерия.

Табл. 3 Диагностични критерии за ХСН : Boston ^[17]

Анамнеза	Обективно изследване	Рентгенография на гръден кош
Диспнея в покой (4т.)	Тахикардия (2т.)	Алвеоларен белодробен застой (4т.)
Ортопнея (4т.)	Повишено венозно налягане (1-2т.)	Интерстицилен застой (3т.)
Пароксизмална нощна диспнея (3т.)	Крепитации (1-2 т.)	Двустранен плеврален излив (3т.)
Диспнея при ходене по равно (3т.)	Хрипове (3т.)	Кардио-торакален индекс > 0.5 (3т.)
Диспнея при изкачване (1т.)	Т3- галоп (3т.)	Кранио-каудално разпределение на кръвотока (2т.)

Сигурна диагноза се приема при точков сбор 8. Възможна диагноза при сбор 5-7 точки. При < 4т. диагнозата е несигурна.

Табл.4 Диагностични критерии за ХСН: Gothenburgh скор ^[66]

Сърдечен сбор	Белодробен сбор
Анамнеза за ССЗ (1-2 т.) Ангина (1-2 т.)	Анамнеза за бронхит/астма (1-2 т.)
Отоци (1 т.), Нощна диспнея (1 т.)	Кашлица, инфилтрат (1т.)
Хрипове (1 т.) Пресърдно мъждене (1 т.)	Свиркащи хрипове (2 т.)

Gothenburgh скорът е приложим в случаите на необходимост на диференциране на сърдечна от белодробна диспнея.

Посочените 3 системи за диагностициране на хронична сърдечна недостатъчност са сравними за диагностициране на хронична сърдечна недостатъчност.

1.5 Критерии за систолна и диастолна дисфункция

В литературата терминът сърдечна недостатъчност се използва, за да опише най-честият клиничен синдром, характеризиращ се предимно с редуцирана помпена функция на лява камера. Един по-съвременен подход е включването и на пациенти със симптоматика на сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване. При тази група пациенти нарушеното камерно пълнене (диастолната дисфункция) се счита за основен патологичен механизъм за хемодинамичните нарушения. В САЩ и Европа пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване съставляват 40% до 50% от хоспитализациите за сърдечна недостатъчност [98, 80]. Диастолната сърдечна недостатъчност се определя като сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване, за да се подчертае възможността за последващо развитие и СН с редуцирана ФИ, имайки предвид, че диастолните нарушения са много често съпътстващо състояние при пациенти с фракция на изтласкване < 50% [5, 9].

Развитието на сърдечните изобразителни методики и по-широката клинична употреба на натриуретичните пептиди наложиха дефинирането на ясни критерии за диагностициране на систолна и диастолна сърдечна недостатъчност. При систолна левокамерна дисфункция е налице дилатирана, ремоделирана лява камера, понижена ФИ и повишени ТДО и ТДН [4,5]. При пациенти с диастолна дисфункция лявата камера е малка с нормална ФИ, нарушено камерно пълнене и често повишено теледиастолно налягане при нормален ТДО. Множество проучвания доказаха, че натриуретичните пептиди са повишени и при двата вида сърдечна недостатъчност без да могат да служат като биохимичен маркер за отдиференциране на систолна от диастолна дисфункция.

В проучванията Framingham Heart Study [131,132] и Olmsted County Study [41] като разграничителна стойност на ФИ между запазена и потисната систолна функция е използвана ФИ 50%, в съответствие с препоръките на Американската сърдечна асоциация и Американския колеж по кардиология. Понастоящем хроничната сърдечна недостатъчност с ЛКФИ > 50% при липсата на значима клапна болест дефинира ХСН със запазена систолна функция [132].

Инвазивното определяне на наляганията на пълнене остава златен стандарт в разграничаването пациентите със запазена и редуцирана фракция на изтласкване. Предвид риска, свързан с характера на инвазивната процедура, обаче, инвазивният метод не намира значително практическо приложение в популационните проучвания за СН.

Понастоящем ехокардиографските доплер критерии са най-приложимият на практика метод за оценка на сърдечната функция. Ехокардиографското изследване е клас I индикация в препоръките на ESC, а оценката на ЛКФИ е основно условие при изследването на пациенти с ХСН според изискванията на Обединената Комисия за Акредитация на Организациите по Здравни Грижи (JCAHO). Развитието на ехокардиографската медотика в насока тъканен доплер (Tissue Doppler Imaging – TDI), в комбинация с данните от конвенционалните измервания на митралния кръвоток е лесно приложим и възпроизводим метод за оценка на наляганията на пълнене и диастолната функция, както в клиничната практика, така и за изследователски цели [5,41].

1.6 Етиология на сърдечната недостатъчност

Сърдечната недостатъчност е клиничен синдром с различна етиология. Всяко състояние, което води до промяна в левокамерната структура или функция може да доведе до развитие на синдрома. На таблица 5 са систематизирани основните етиологични причини за развитие на сърдечна недостатъчност.

Табл. 5: Причини за ХСН

Заболявания на миокарда
Коронарно-съдова болест Миокарден инфаркт Миокардна исхемия
Хронично тензионно обременяване Хипертония Обструктивна клапна болест
Хронично обемно обременяване Клапни регургитации Интракардиални (Ляво-десни) шънтове
Неисхемична дилатативна кардиомиопатия Генетични заболявания Инфилтративни болести Токсични или медикаментозно индуцирани увреди Метаболитни нарушения Увреждане от вируси или други инфекциозни агенти
Нарушения на сърдечния ритъм Хронични брадиаритмии Хронични тахиаритмии
Пулмонални заболявания Хронично белодробно сърце Белодробно-съдови болести
Високодебитни състояния
Метаболитни нарушения Тиреотоксикоза Бери-бери
Системни артериовенозни шънтове
Хронична анемия

Braunwald's Heart Disease, 9th ed., 2012

Въпреки, че основните причини за развитие на СН при пациенти със съхранена фракция на изтласкване са различни от тези при пациенти със систолна ЛК дисфункция има значително припокриване в етиологията на двете състояния. В индустриализираните страни исхемичната болест на сърцето е основна причина както при мъжете, така и при жените – 60-75% от случаите. Хипертонията допринася за развитието на СН като е допълнителен фактор при 75%

от болните. Ишемичната сърдечна болест в съчетание с хипертония е най-честата етиологична причина за прогресиране към сърдечна недостатъчност. Ревматичните сърдечни болести са основната причина за развитие на синдрома в Азия и Африка, особено в млада възраст. Болестта на Чагас е честа причина в Южна Америка. В развиващите се страни анемията нерядко е съпътстващ фактор при пациентите със сърдечна недостатъчност. В резултат на социално-икономическото развитие на държавите в Източна Европа епидемиологията на сърдечната недостатъчност все повече се доближава до тази в западноевропейските страни и Северна Америка. Въпреки че конкретната роля на захарния диабет в развитието на синдрома все още не е изяснена, известно е, че диабетът ускорява процеса на атеросклероза и често е свързан с хипертония, допринасяйки по този начин за развитието на СН. В 20-30 % от случаите сърдечната недостатъчност остава с неясна етиология - предимно пациенти с неischemична дилатативна или идиопатична кардиомиопатия. Смята се че в част от тези случаи е възможно етиологичната причина да е предхождаща вирусна инфекция или токсично въздействие – алкохол/медикаменти. В малка част от случаите сърдечната недостатъчност се отдава на генетични нарушения, предимно в гени, засягащи цитоскелетните протеини – дезмин, миозин, винкулин или ядрените мембранни протеини. Някои състояния, свързани с повишен сърдечен дебит като артериовенозните фистули или анемията могат да ускорят процеса на развитие на СН при наличие на подлежащо структурно сърдечно заболяване.

1.7 Хемодинамична характеристика на хроничната сърдечна недостатъчност

Различните етиологични фактори водят до нарушения в структурата и функцията на сърдечния мускул, обуславящи синдрома сърдечна недостатъчност като крайна фаза в развитието им [2,3]. Коронарната болест на сърцето, хипертонията и клапните пороци често водят до систолна сърдечна недостатъчност. Според Фрамингамското проучване прогресията от артериална хипертония към диастолна и в следствие систолна сърдечна недостатъчност се среща често [46]. Разбира се, двата типа сърдечна недостатъчност рядко съществуват изолирано. Диастолните нарушения са много често съпътстващо състояние при пациенти с фракция на изтласкване < 50% [3,5].

Като цяло функционалната аномалия при систолна сърдечна недостатъчност е невъзможността на увредения мускул да се съкрати с достатъчна мускулна сила при определени условия на натоварване. Разбира се, левокамерната функция често е допълнително влошена от различни фактори като натрупване на фиброзна тъкан (неконтрактилен цикатрикс), клапни инсуфициенции или стенози, прекомерно следнатоварване (повишен стрес на ЛК стена).

Основен белег на хроничната систолна сърдечна недостатъчност е левокамврното ремоделиране – промяна в размера и формата на сърцето. Първите данни за значението на сърдечното ремоделиране идват от работата на Pfeffer et colleagues, които използват модели на предизвикан миокарден инфаркт при плъхове и установяват, че при плъховете с обширни инфаркти камерното ремоделиране е по-изразено и по-важното – структурните промени в лява камера са свързани със значително по-висока смъртност. Тези ранни изследвания за пръв път разкриват връзката между левокамерното ремоделиране и естествената еволюция на сърдечната недостатъчност. В последствие същата група изследователи установяват, че ACE-инхибицията с каптоприл, стартирана рано след остър миокарден инфаркт забавя левокамерното ремоделиране и увеличава преживяемостта. Тези наблюдения са основополагащи за изучаване процеса на ремоделиране при хора и водят до 2 основни извода: 1. ЛК ремоделиране е пряко свързано с естествената еволюция на синдрома сърдечна

недостатъчност и по-висока смъртност. 2. Терапевтичните интервенции, които забавят или спират процеса на ремоделиране като ACE- инхибиторите и бета-блокери имат благоприятен ефект върху развитието на сърдечната недостатъчност и водят до намаляване на смъртността.

Механизмите на ЛК ремоделиране са обект на интензивни проучвания през последните години [32,93]. Много фактори отключват процеса на ремоделиране включително загуба на миоцити, заместването им от фиброзна тъкан и компенсаторна хипертрофия в останалия миокард. Още по-големи са последствията на ремоделирането:

- Увеличен систолен стрес на ЛК стена
- Увеличена миокардна кислородна консумация
- Намалено скъсяване на миоцитите
- Увеличен диастолен стрес на ЛК стена
- Намалена перфузия в субендокарда
- Несинхронна де и ре-поларизация
- Митрална регургитация
- Камерни аритмии
- Камерно мъждене

Въпреки компенсаторните механизми, с прогресията на патологичния процес се стига до посочените нарушения на ЛК функция - дилатирана, ремоделирана лява камера, понижена ФИ и повишени ТДО и ТДН. При пациенти с диастолен дисфункция лявата камера е малка с нормална ФИ, нарушено камерно пълнене и често повишено теледиастолен налягане при нормален ТДО.

2.Теледиастолен налягане в лява камера при сърдечна недостатъчност

Както за систолната, така и за диастолен сърдечна недостатъчност е характерно повишеното теледиастолен налягане в ЛК. Стойността му е независим предиктор за повишена смъртност при сърдечна недостатъчност (Montreal Heart Institute). Повишаването на ТДНЛК с развитието на сърдечната недостатъчност е свързано с утежняване на клиничната симптоматика (преминаване в по-висок функционален клас), увеличаване процента на хоспитализациите и смъртността.

Има няколко фактора, които биха могли да повлияят на теледиастиолното налягане в лява камера - сърдечна честота, преднатоварване, следнатоварване, перикардно и плеврално налягане, параметри на диастиолната функция и инотропното състояние на лява камера, ефикасността на терапията на сърдечната недостатъчност.

През 1969 година Linhart et all. установяват, че теледиастиолното налягане в лява камера намалява в условия на тахикардия независимо от вида и – синусова, AV – нодална риентри тахикардия, тахикардия, предизвикана от атриален или камерен пейсинг. Авторите считат, че редуцията на теледиастиолният обем в тези случаи води до намаляване на ТДНЛК.

Няколко години по-късно - през 1974 година Bemis et all., а през 1979 год. Ross et all., изследват взаимодействието между двете камери и влиянието на перикардните заболявания върху теледиастиолното налягане в лява камера. Авторите заключват, че обемното обременяване на дясна камера води до по-слабо покачване на ТДНЛК при отворен перикард, отколкото при интактен. По-забележително е заключението, че обемният свръхтовар на дясна камера води до значително покачване на ТДНЛК дори при премахнат перикарден сак. Тези

наблюдения водят авторите към два основни извода: 1. Дясна камера влияе върху налягането в ЛК чрез септалната дискинезия при повишено деснокамерно налягане и 2. При интактен перикарден сак двете камери си взаимодействат в ограниченото перикардно пространство.

През 1979 година Shabetai et al. доказват, че констриктивният перикардит и сърдечната тампонада са примери за промени в теледиастолното налягане в лява камера, независимо от систолната функция на ЛК. При голяма част от изследваните пациенти размерите и фракцията на изтласкване са нормални при високо ТДНЛК.

Налягането на пълнене на ЛК може да бъде повлияно от дишането – например при дълбоко вдишване или при прием на Валсалва чрез промяна в ЛК следнатоварване, интраперикардното налягане и обема на дясна камера.

Gaash et al., Grossman and Mc Laurin и Mann et al. доказват, че левокамерният къмплейънс влияе върху ТДНЛК. Множество заболявания водят до промени в кривата налягане – обем на лява камера – исхемична болест на сърцето, аортна стеноза и различните типове кардиомиопатии. Авторите наблюдават едни и същи резултати – повишаване на теледиастолното налягане при пациенти с аортна стеноза и ХКМП, въпреки нормалните размери и запазена фракция на изтласкване.

Промените в пред – и следнатоварването несъмнено влияят върху ТДНЛК. Според A.S. Iskandrian et al, пациенти с дилатирана лява камера, каквато е при хронична митрална или аортна инсуфициенция могат да поддържат нормално ТДНЛК въпреки увеличените размери на камерата поради изместване на кривите налягане обем надясно и надолу. При достигане стръмната част на кривата, обаче, неизменно се наблюдава повишаване на ТДНЛК при минимално покачване на обема. От друга страна авторите описват драматично покачване на ТДНЛК при пациенти с остра митрална или аортна регургитация и често развитие на белодробен оток поради внезапен обемен свръхтовар. Ригидният перикард в тези случаи се приема като един от факторите, предотвратяващи камерна дилатация.

Според Grossman and Mc Laurin внезапното покачване на налягането в аортата води до повишаване на ТДНЛК. Увеличеното следнатоварване при пациенти с аортна стеноза или хипертрофична кардиомиопатия също допринася за значителното покачване на ЛК налягане на пълнене.

Пациенти със систолна и диастолна сърдечна недостатъчност обичайно имат и повишени стойности на ТДН в лява камера. В литературата, обаче, има описани случаи на пациенти с верифицирана сърдечна недостатъчност, фракция на изтласкване < 30% и нормални стойности на ТДНЛК. A.S. Iskandrian et al описват случай на пациенти със силно редуцирана помпена функция (ФИ 10%) и нормални стойности на теледиастолното налягане в лява камера. Има няколко възможни механизма, обясняващи нормалните стойности на ТДН при тези пациенти – ексцесивна диуреза, промени в характеристиките налягане – обем на лява камера, тахикардия и в редки случаи предсърдно мъждене. Пациентите с ИБС в хода на остра миокардна исхемия имат завишени стойности на ТДНЛК по два основни механизма – увеличена ригидност на миокарда и подтискане на левокамерната функция (Mann et al).

Въпреки, че измерването на ТДНЛК е изключително информативно при пациенти с разнородна сърдечна патология, трябва да се подчертае, че нормалното ТДНЛК не изключва левокамерна дисфункция, нито наличието на абнормно повишено ТДНЛК е предиктор за наличие на ЛК дисфункция. Необходима е комплексна оценка на факторите при разглеждането на ТДНЛК като параметър за определяне на ЛК функция.

Особено интересни са изследванията на ТДНЛК при пациенти с остър миокарден инфаркт. През 1971 година Paul Namosh и Jay N. Sohn провеждат сърдечна катетеризация при 40 пациенти с остър миокарден инфаркт. При 85% от пациентите ТДНЛК е повишено. При 14%

от пациентите (групата с неусложнен миокарден инфаркт) стойностите на ТДНЛК били около 15 ммНж. При 12 пациенти с клиника на левостранна сърдечна недостатъчност средното теледиастолно налягане в ЛК било около 29.9 ммНж при нормален сърдечен индекс и редуциран ударен обем. При 12 пациенти в шок средните стойности на ТДНЛК са значително по-ниски от измерените в групата с остра лява сърдечна недостатъчност, но ударният обем и сърдечният индекс са силно редуцирани. На базата на тези данни авторите правят следните изводи: 1. ТДНЛК е обичайно повишено в условия на миокарден инфаркт, дори и при липса на сърдечна недостатъчност. 2. Ударният обем в условията на ОМИ се поддържа от повишеното ТДНЛК и тахикардията 3. По-ниското ТДНЛК при пациенти в шок, спрямо пациенти с остра лява слабост най-вероятно се дължи на разлики в ЛК къмплайънс.

Левокамерното ТДН е важен компонент на левокамерният перформънс и може да служи за идентифициране групата пациенти с повишен риск от развитие на сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт [7]. В проучването SAVE – Survival and Ventricular Enlargement са включени 744 пациенти и е проследено развитието на сърдечна недостатъчност и смърт за период от 36 месеца след ОМИ. Средното ТДНЛК е 23+/- 9 ммНж за всички пациенти , като при 75% от тях ТДНЛК е > 15 ммНж. Пациентите с ТДН > 30mmHg имали най-висок риск от СН и смърт. След включване и на останалите сърдечно-съдови рискови фактори, стойностите на ТДНЛК вече не били сигнификантни за предиктиране на риска от СН. Изводът от SAVE е, че повишаването на ТДНЛК след ОМИ е обичайно, въпреки това не е независим предиктивен фактор за развитие на сърдечна недостатъчност. Вариабилността на ТДН при тези пациенти не може да бъде напълно обяснена с размера на инфаркта и коронарното съдово засягане.

От 1996 година до 2000 година R. Salem et al. изследват ТДНЛК при 3026 пациенти, на които предстои сърдечна операция. Изследването е проведено в Montreal heart Institute. Авторите установяват, че при тези пациенти ТДНЛК е независим предиктор за смъртност, без значение от фракцията на изтласкване.

2.1 Измерване на ТДНЛК

Златен стандарт за измерване на ТДН в лява камера е измерването му в хода на сърдечна катетеризация - директно при лява вентрикулография и индиректно при пласиране на катетър в пулмоналната артерия и измерване на пулмокапилярното вклинено налягане (PCWP). Индиректният метод за измерване на ТДНЛК чрез ПКН има своите ограничения:

- При аортна инсуфициенция ТДНЛК > ПКН
- При ригидна камера ТДНЛК > ПКН
- При дихателна недостатъчност ТДНЛК < ПКН

Изключително важно е да се подчертае, че стойностите на средното PCWP са сравними по-скоро със средното налягане в ЛК, тоест налягането преди контракцията на предсърдията, отколкото с налягането в ЛК в края на диастолата. Това се дължи на допълнително покачване на налягането в ЛК след атриалния „кик”, особено при non-compliant лява камера (Braunwald and Ross 1963; Rahimtoola , 1973). И двете техники за измерване на ТДНЛК (директната и индиректната) в опитни ръца са прости и безопасни. Няма съмнение, че измерването на ТДНЛК и PCWP са изключително полезни не само за диагнозата, а също за лечението и прогнозата на пациента.

Трябва да се има предвид, че ангиографските материали, използвани понастоящем за лява вентрикулография и коронарография предизвикват повишаване на теледиастолното

налягане дори при нормални индивиди (Iskandrian et al.). Авторът описва и значимо повишаване на ТДНЛК след лява вентрикулография при индивиди с тежка коронарно-съдова патология (в повечето случаи триклонова коронарна болест), което може да доведе до разширяване на исхемичната зона чрез намаляване на коронарния кръвоток (следствие на намаляване градиента на налягане в коронарното съдово русло).

През последните години бързото развитие на ехокардиографските методики позволи и индиректното измерване на ТДНЛК, базирано на Tissue Doppler- методиката. Анализът на скоростите на митралният кръвоток дава полезна информация за определяне наляганията на ЛК пълнене. Трябва, обаче, да се има предвид, че митралният кръвоток се влияе от множество фактори: сърдечна честота, камерна релаксация, предсърден и камерен къмплайънс, налягане в ЛП и др ^[91, 118]

За да се преодолее този недостатък на митралния кръвоток, започват да се използват други Doppler – методики и параметри. Това включва анализ на кривите на скоростта на пулмоналните вени ^[19, 51, 53, 90, 104, 138], цветен M-mode ^[128, 119] и отговора на митралния кръвоток към промени в пред- и следнатоварването ^[29, 45]

Тъканният доплер (TDI) на движението на митралният клапен пръстен се оказва много добър предиктор на наляганията на пълнене ^[13, 35, 36, 81 – 83, 92, 115] особено отношението на E-вълната на митралния кръвоток към E' –вълната на митралния анулус.

През 2000 година S.R. Ommen et al. изследват 100 пациенти, на които предстои сърдечна катетеризация. При всички пациенти е проведена ЕхоКГ – доплер и TDI на митралния клапен пръстен. Отношението E/E' показва най-добра корелация с инвазивно измереното средно диастолно налягане в ЛК. E/E' < 8 е предиктор на нормално налягане на пълнене, а E/E' > 15 е свързано с повишено ТДНЛК. Авторите заключават, че най-добра корелация с инвазивно измерените налягания на пълнене има комбинацията от TDI на митралния пръстен и кривите на скоростта на митралния кръвоток. Точната оценка на ТДНЛК при всички пациенти изисква преценка на цялостното състояние.

Интересни са изследванията на специчността и сензитивността на корелацията E/E' - ТДНЛК при пациенти с исхемична болест на сърцето. От декември 2008 до декември 2009 г Ali M. et al. изследват E/E' отношението при 60 пациенти с трансмурален миокарден инфаркт, на които предстои сърдечна катетеризация и сравняват получените резултати. При 31 пациенти (51.7%) E/E' отношението е < 10, при 20 пациенти (33.3 %) E/E' – 11 до 15, а при 9 (15%) пациенти >15. Сравнено с резултатите от инвазивното изследване 6 пациенти били фалшиво позитивни за повишено ТДНЛК, при 21 пациенти резултатите съвпадали, а 8 пациенти били фалшиво негативни. След обработка на данните авторите заключават, че E/E' индекса е добър показател за повишено ТДН в лява камера при пациенти с ОМИ.

През 2009 година William C. et al публикуват в Circulation резултатите от изследвания за оценка на наляганията на пълнене на ЛК чрез отношението E/E' при пациенти със запазена систолна функция на лява камера. Пациенти с миокардна дисфункция имат намалена амплитуда и забавена E'-вълна т.е. нарушена релаксация. Висока E – вълна при наличие на намалена E'-вълна (E/E' > 15) е индикатор за повишено налягане в ляво предсърдие т.е. повишено ТДНЛК. При пациенти с отношение E/E' в „сивата зона” 8 < E/E' < 15 е необходима оценка на цялостната ехокардиографска находка включително размери на ЛП, оценка на скоростите на кръвотока през митрална клапа, DT, скорости на кръвотока в пулмоналните вени и систолното налягане в пулмоналната артерия. Тази информация е особено полезна за поставяне на диагнозата при пациенти със симптоматика на СН и запазена фракция на

изтласкване. Предоставя прогностична информация и може да даде насоки за лечението на пациенти със сърдечна недостатъчност, независимо от фракцията на изтласкване.

С развитието на новите ехокардиографски методики се появиха и повече възможности за неинвазивно изследване на ТДНЛК. Speckle Tracking Echocardiography е достъпен и надежден метод за индиректна оценка на ТДНЛК чрез оценка на левопредсърдната функция. През месец юни 2012 година Kurt M. et al. публикуват в *European Heart Journal cardiovascular Imaging* (Vol.13, N6, 20June 2012 pp524-530(7)) изследване на 62 пациенти, при които е проведена лява вентрикулография и съпоставят резултатите с деформационните параметри на ляво предсърдие, получени чрез Speckle Tracking Echocardiography – STE. Авторите установяват, че LAS-strain може да се използва за предикция на увеличено ТДНЛК и повишени плазмени нива на NT-pro BNP.

На 7-ми юни 2004 година в Съединените Щати FDA одобрява използването на устройство за неинвазивно измерване на теледиастолното налягане в амбулаторни условия – VeriCor (CVP Diagnostics Inc., Boston, MA). Системата се състои от дигитален експираторен манометър, свързан с монитор за непрекъснато наблюдение на артериалното налягане и подходящ софтуер за обработка на данните. Индикацията за използване на системата VeriCor според FDA е следната: „ неинвазивно измерване на теледиастолното налягане в лява камера. Резултатите от измерването, комплексно с клиничната картина, състоянието на пациенти и резултатите от други изследвания могат да бъдат полезни на клинициста в диагностиката и съставянето на терапевтичен план за лечение при конкретен пациент. Устройството е одобрено за използване само при мъже. Използването му при жени все още не е проучено” (FDA, 2004).

3.Характеристика на натриуретичните пептиди. Роля на натриуретичните пептиди в диагнозата и прогнозата на ХСН

Увеличеното ТДНЛК и повишеният стрес на левокамерната стена при сърдечна недостатъчност са главните стимули за секреция на мозъчен натриуретичен пептид (BNP) от сърдечните камери ^[6,9]. След откриването му през 1988 г. (Sudoh et al.) , BNP се превръща в биомаркер с важна роля в диагностицирането на сърдечната недостатъчност. Изследването на BNP е заложено в диагностичните алгоритми на ESC и АНА (клас II A) както за сърдечна недостатъчност с редуцирана ФИ, така и за СН със запазена ФИ. Известно е , че плазмените нива на BNP тясно корелират с функционалният клас по NYHA (Mayser et al. 2002). Няколко проучвания показаха, че BNP има съществена роля при определяне тежестта на сърдечната недостатъчност. Стойностите му имат предиктивна стойност за дългосрочната болестност и смъртност, независимо от възраст на пациента, функционален клас СН и фракция на изтласкване.

Предположения, че сърцето може да има ендокринни функции възникват преди малко повече от 50 години. По това време става ясно, че дилатацията на предсърдията предизвиква натриуреза. Още повече, че данните от електронномикроскопски изследвания потвърждавали наличието на гранули в миоцитите на предсърдията, подобни на гранулите в ендокринни клетки^[11]. Демонстрация на тези твърдения била направена от deBold et al. и публикувана през 1981 г. ^[12] Те инжектират екстракт от предсърдни миоцити в плъхове, предизвиквайки краткотрайна натриуреза и диуреза. По-късно Флинн доказва, че активният хормон е ANP - полипептидна верига от 28 аминокиселини, с пръстеновидна структура и два дисулфидни моста ^[120].

През 1988 г Sudoh et al , изолира от свински мозък натриуретичен пептид, подобен на ANP – мозъчният натриуретичен пептид – BNP ^[57]. Последващи експерименти доказват, че BNP се

секретира от камерните миоцити и се свързва със същите периферни рецептори, с които и ANP [50]. Днес е известно, че в сърцето се секретират два вида натриуретични пептиди с много подобна структура. Открит е и трети тип натриуретичен пептид, който се синтезира в мозъка и ендотелните клетки – CNP, но няма данни за секрецията му от сърдечни миоцити.

Генът за синтез на BNP е локализиран в хромозома 1 и кодира секрецията на прохормон – proBNP. Биологично активният мозъчен натриуретичен пептид се състои от 32 – аминокиселини, а останалата част от прохормона – NT – proBNP от 76 аминокиселини [50]. И двете могат да бъдат директно измерени в човешка кръв. Миоцитите в сърдечните камери са най-големият източник на плазмен мозъчен натриуретичен пептид. Основният стимул за синтеза им е миоцитното ратягане т.е. повишеният стрес на ЛК стена. Има данни и за продукцията на BNP не само от миоцити, но и от сърдечни фибробласти. Производството на BNP от сърдечните камери е общо повишено при сърдечна недостатъчност. На локално ниво особено силно изразена е секрецията на BNP от миоцити в зоната, заобикаляща миокарден инфаркт.

В периферията BNP се свързва с рецепторите за натриуретични пептиди тип А и С, предизвиквайки повишение на интрацелуларният цикличен гуанозин монофосфат – cGMP. Биологичният ефект се изразява в диуреза, вазодилатация, инхибиция в продукцията на ренин и алдостерон, миоцитна хипертрофия. Биологичният ефект на NTproBNP е все още неясен. Знае се, че полуживотът му е значително-по-дълъг от този на активният BNP. Връзката между повишеният стрес на ЛК стена и продукцията на мозъчен натриуретичен пептид е в основата на използването на BNP като биохимичен маркер за сърдечно засягане и предимно за развитие на СН. Натриуретичната пептидна система е активирана при пациенти със сърдечна недостатъчност, при които увеличената секреция на BNP отразява влошаването на ЛК систолна функция и прогресивната дилатация на камерата. При пациенти със ЗСН хемодинамичните параметри, свързани с левокамерната дисфункция като пулмокапиллярно налягане, ТДНЛК и ФИ са свързани с мозъчния натриуретичен пептид.

Разбира се, застойната СН и повишеният ЛК стрес не са единствените стимули за секреция на мозъчен натриуретичен пептид. В литературата са описани множество състояния, водещи до повишени нива на BNP (таблица 6):

Таблица 6. Състояния с повишена секреция на BNP:

1. Неврохормонална или цитокинова сърдечна стимулация

- **Хипертриреозидизъм**
- **Сепсис**
- **Шок**
- **Интракраниална патология**

2. Инфилтративни и възпалителни сърдечни заболявания

- **Сърдечна амилоидоза**
 - **Инфекциозен ендокардит**
 - **Миокардити**
 - **Перикардити**
 - **Болест на Кавасаки**
-

3. Състояния на висок дебит

- Сепсис
- Терминални състояния
- Бъбречна недостатъчност
- Чернодробна цироза

4. Деснокамерна дисфункция, резултат на белодробно заболяване

- БТЕ
- Пулмонална хипертония
- Хронични белодробни заболявания

5. Намален бъбречен клирънс

- Остра или хронична бъбречна недостатъчност
- Напреднала възраст

6. Систолна или диастолна ЛК дисфункция или хипертрофия

- Остра или декомпенсирана СН
- ОКС
- Клапни заболявания
- Аритмии
- Вродени сърдечни пороци
- Отравяне с въглероден окис

Известно е, че нивата на BNP се повишават с възрастта и са различни при двата пола. При липса на СН при жените нивата на BNP са по-високи сравнени с мъже от същата възрастова група. 100 pg/mL се приема за гранична стойност при отдиференциране на пациенти със и без сърдечна недостатъчност, като при проучвания използващи тази стойност се отчита специфичност > 95% [66].

3.1 Корелационни зависимости на плазмените нива на BNP с функционалния клас сърдечна недостатъчност и толеранса към физически натоварвания

Нивата на BNP се повишават рано в развитието на сърдечната недостатъчност и прогресивно се увеличават с влошаване на симптоматиката, като тясно корелират с функционалния клас по NYHA и функционалния капацитет на пациентите. BNP в плазмата се удвоява с всяко покачване на класа по NYHA с едно ниво [39, 16].

В проучване на Maiser et al. са включени 1586 пациенти, преглеждани в спешно отделение с оплаквания от задух. При всички са изследвани нивата на BNP и е установено, че директно корелират с функционалния клас. Пациентите от 1-ви функционален клас по NYHA имали средно BNP 150 pg/mL, 2-ри ф.к. - 250 pg/mL, 3-ти ф.к. – 550 и клас 4 – средно 900 pg/mL. При 47% била поставена диагноза сърдечна недостатъчност, а при 49% - задух от некардиогенен

произход. 5% били пациенти с ЛК дисфункция и некардиогенен задъх към момента на прегледа. Нивата на BNP се оказват по точни за поставяне или отхвърляне на диагноза ХЗСН отколкото анамнестичните и физикални данни.

Y. Seino et al. изследват група от 150 пациенти със симптоматика на сърдечна недостатъчност и контрола от 67 здрави доброволци. При всички участници са измерени плазмените нива на BNP/NT-proBNP, определен е функционалният клас на сърдечната недостатъчност в групата болни със СН и фракцията на изтласкване. Болните са следени за период от 2 години. След обработка на резултатите се установява, че нивата както на BNP, така и на NT-proBNP се увеличават с преминаване в по-висок функционален клас, като повишаването на NT-pro BNP е в по-голяма степен (най-вероятно заради по-дългият му плазмен полуживот). Авторите откриват сигнификантна корелация между функционалният клас на сърдечната недостатъчност по NYHA и нивата на BNP/ NT-proBNP.

Piechotta et al. правят подобно изследване в хетерогенна група пациенти, страдащи от хронична сърдечна недостатъчност. Изследвани са 71 пациенти като 53 от тях са със симптоматика на хронична сърдечна недостатъчност. При всички са определени плазмените нива на BNP, функционалният клас по NYHA и ехографски е измерена фракцията на изтласкване. След обработка на резултатите авторите заключават, че нивата на BNP и NT-proBNP имат висока сензитивност за диагностициране на сърдечна недостатъчност и корелират с функционалният NYHA клас и ехографските параметри на сърдечна недостатъчност, което ги прави адекватни биохимични маркери за диагностициране и стадиране на сърдечната недостатъчност. Нивата на натриуретичните пептиди отразяват левокамерна дисфункция, клапни заболявания и клиничното състояние на пациента.

Lee S.C. et al. изследват потенциала на BNP като биомаркер за стадиране на сърдечната недостатъчност по NYHA при амбулаторни пациенти. В изследването са включени 98 пациенти с хронична сърдечна недостатъчност като при всеки пациент се определят плазмените нива на BNP, ANP и функционалният клас по NYHA. Пациентите са проследени за период от 1 година. При 41 от тях терапията е оптимизирана. Авторите установяват, че BNP нивата в плазмата не само корелират с функционалният клас на сърдечната недостатъчност, но и се изменят с преминаването на пациенти в по-висок или по-нисък NYHA клас. BNP намалява ($-45\% \pm 12\%$, $N=14$, $p=0.02$) при пациенти, при които NYHA - класът се подобрява и BNP-нивата не се променят ($-1\% \pm 10\%$, $N=25$, $p=.95$) при пациенти със стабилен функционален клас. Плазменият BNP е полезен обективен биомаркер при проследяването на пациенти с хронична сърдечна недостатъчност в амбулаторни условия.

От месец януари 2011 г. до месец октомври същата година Alhousseini A.H. et al. изследват 169 пациенти, разделени в три групи – пациенти със симптоматика на сърдечна недостатъчност, пациенти с известна ХСН и група от здрави контроли. Авторите изследвали плазмените нива на NT-proBNP при всички пациенти, фракцията на изтласкване и NYHA класа. Установяват, че NT-proBNP не корелира с функционалният клас по NYHA, но откриват силна негативна корелация с фракцията на изтласкване при пациентите.

През месец септември 2004 година в Journal of the American College of Cardiology (JACC, Vol.44, Issue 6, Pg 1328-33) Alan Maisel et al. публикуват резултатите от проучването REDHOT – Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial – мултицентрово проучване за корелацията между нивата на BNP в плазмата, тежестта на сърдечната недостатъчност и прогнозата при пациенти, постъпващи в спешния център с основно оплакване задъх. Основната цел на проучването е търсенето на корелация между BNP и тежестта на сърдечната недостатъчност с цел улесняване вземането на решения за поведението при конкретен пациент. Проучването REDHOT се провежда в 10 центъра за спешна медицинска помощ, като

се изследват нивата на BNP при пристигането на пациент със задух. Включващ критерии е BNP > 100 pg/ml. Лекарски екип преглежда пациентите, без да са известни резултатите от лабораторните изследвания на BNP. В проучването са включени общо 464 пациенти, които са следени за период от 90 дни след първото им постъпване в спешния център. 90% от всички пациенти, участващи в REDHOT са хоспитализирани. Две трети от пациентите били с функционален клас СН NYHA III – IV. Нямало съществено различие в стойностите на BNP между пациентите, които не били хоспитализирани и тези, които постъпили в болница (976 vs. 766, p=0.6). Използвайки логистичен регресионен анализ авторите установяват, че решението на лекарския екип за прием на пациента в болница няма съществено влияние върху прогнозата на пациента, докато BNP нивата имали силна предиктивна стойност при проследяването на пациентите. След обработка на резултатите от REDHOT се правят няколко извода – при постъпването на пациенти със задух в спешното отделение има несъответствие между тежестта на сърдечната недостатъчност (т.е. функционалният клас по NYHA) и плазмените нива на BNP. Последните обаче, имат предиктивна стойност за прогнозата на пациента и така могат да помогнат при вземането на решение за хоспитализацията или изписването на даден пациент. Необходимо е цялостно интерпретиране на клиниката, обективното състояние на пациента и нивата на натриуретичните пептиди при вземане на решения за поведение при конкретен пациент.

В литературата са публикувани някои интересни изследвания предимно при малки групи пациенти, откриващи корелация между плазмените натриуретични пептиди и функционалният капацитет на пациентите с хронична сърдечна недостатъчност. Липсата на толеранс към физически натоварвания се задълбочава с напредването на сърдечната недостатъчност и е отражение на тежестта на заболяването. В търсенето на достъпен маркер за предикция на функционалният капацитет на пациентите Williams S.G. et al. изследват 96 пациенти – 10 здрави контроли и 86 пациенти с ХСН и NYHA клас от I до IV с фракция на изтласкване $36.9\% \pm 15.2\%$. При всички пациенти били взети кръвни проби за BNP и осъществена работна проба с натоварване за измерване на пиковата кислородна консумация. Авторите установяват значително по-високи плазмени нива на BNP при пациентите в ХСН и особено при пациентите с напреднал функционален клас. Откриват сигнификантна корелационна зависимост между пиковата кислородна консумация, BNP и функционалният клас по NYHA. Не откриват корелационна зависимост между пиковата кислородна консумация и фракцията на изтласкване на ЛК. Авторите заключават, че измерването на BNP в плазмата може да предскаже аеробният физически капацитет на пациенти и да даде индиректни данни за сърдечна дисфункция при пациенти с ХСН.

Подобно изследване за връзката на BNP и физическият капацитет на пациентите със сърдечна недостатъчност правят и Stefan Kruger et al. Те изследват 70 пациенти на възраст 60.3 ± 10.4 години, като 51 от тях са мъже. При всички е изследван BNP и проведена работна проба за определяне на пиковата кислородна консумация. Авторите откриват силна корелация между двата показателя и обратна корелация между ФИ и плазменият BNP. Заключават, че BNP стойности >316 pg/ml са свързани с редуциран физически капацитет и пикова кислородна консумация $VO_2 < 14$ ml/min/kg. Плазменият BNP очевидно корелира с физическият капацитет при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност и се открива значима корелация с пиковата кислородна консумация. BNP може да се използва като биохимичен маркер за отиференцирането на пациенти с умерен или силно редуциран физически капацитет.

3.2 BNP и фракция на изтласкване на лява камера

Нивата на BNP се сочат като маркери за тежестта на камерната дисфункция при СН. В проучване, проведено от McDonagh et al., BNP нивата са използвани за детекция на асимптоматична ЛК систолна дисфункция ^[71] (ехографски измерена ФИ < 30%). В това проучване са изследвани 1653 асимптомни пациенти като нивата на BNP били сигнификантно по-високи в групата пациенти с ФИ < 30%. Негативната предиктивна стойност е 97.5%, което показва, че BNP може да се използва като лабораторен тест първа линия за изключване на ХСН. Подобни са резултатите, получени и при други изследвания, при които има обратна зависимост между нивата на BNP и левокамерната фракция на изтласкване от стойности на BNP >811 pg/ml при ФИ <30% до 60 pg/ml при ФИ > 50%. (Fisher Y. et al.).

Smith et al. изследват група от 155 по-възрастни пациенти на възраст 76 ± 4 години. Оказва се, че BNP корелира с фракцията на изтласкване при избраната група пациенти и има същата ефикасност както ехокардиографията за определяне на левокамерна систолна дисфункция. Още повече, ако стойност от 55pg/ml се приема за гранична, авторите доказват негативна предиктивна стойност 99% за отхвърляне диагнозата сърдечна недостатъчност.

През 2001 година в American Heart Journal (Am Heart J 2001;141:367-74) Meiser As. et al. публикуват резултатите от изследване за скрининг с бързият BNP тест, сравнен с резултатите от ехокардиографията за определяне на левокамерна функция. Авторите изследват 200 пациенти с първоначално неизвестна фракция на изтласкване. При 105 пациенти с нормална ехокардиография, плазмените нива на BNP са средно 35 pg/ml. При пациенти със систолна или диастолна дисфункция нивата на BNP са значително по-високи – средно 572 pg/ml при пациентите със систолна дисфункция, респективно 391 pg/ml при пациентите с диастолна дисфункция. Авторите заключават, че BNP нивата в плазмата могат да предиктират с голяма точност левокамерният статус заедно с ехокардиографията и BNP е полезен лабораторен показател за скрининг за левокамерна систолна дисфункция.

Изчислено е, че въвеждането на BNP като скрининг маркер за СН може да намали разходите за доказване на ЛК систолна дисфункция от 26 до 49% в зависимост от рисковия профил на пациентите ^[87]. През 2003 година Nielsen OW. et al. публикуват резултатите от ретроспективен анализ за ценовата ефективност от използването на BNP като скрининг маркер за левокамерна систолна дисфункция. В изследването са включени на произволен принцип 1237 пациенти на възраст между 25 до 74 години. Разделени са в три рискови групи – в група 1 са пациенти със симптоматична исхемична сърдечна болест, втората група са пациенти с кръвно налягане > от 160/95 ммНж със или без отклонения в ехокардиографската находка(пациенти с висок СС-риск), а третата група са пациенти без рискови фактори т.е с нисък сърдечно-съдов риск. Сензитивността на бързият BNP-тест за идентифициране на левокамерна систолна дисфункция е 83% в първата група, 94% в групата със завишени стойности на АН и 92% в групата с нисък риск. Негативната предиктивна стойност за изключване на сърдечна недостатъчност е съответно 99.8%, 99% и 95.1% за трите групи. Според авторите скринирането на пациенти със висок СС-риск чрез BNP тест преди ехокардиографията намалява цената с 26% на пациент. При пациентите с нисък и висок СС-риск, скринингът за систолна дисфункция на лява камера чрез бърз BNP – тест намалява броя на необходимите ехокардиографии и е ценово-ефективно.

В литературата са описани и корелационни зависимости между фракцията на изтласкване при пациенти със систолна и диастолна дисфункция и BNP в условия на остра сърдечна недостатъчност. В проучването PRIDE – ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department са включени 153 пациенти с остра сърдечна недостаъчност. ФИ > 50% се

определя като несистолна СН, а $ФИ < 50\%$ - систолна сърдечна недостатъчност. 79 от пациентите (49.7%) са с несистолна сърдечна недостатъчност. След лабораторно определяне на BNP и NT-proBNP се установява, че нивата и на двата пептида са значително по-високи при пациентите със систолна ЛК дисфункция и $ФИ < 50\%$. При пациентите със запазена фракция на изтласкване NT-proBNP, а не BNP корелира с тежестта на симптоматиката. Нивата на NT – proBNP и BNP са значително по-ниски при пациенти със запазена фракция на изтласкване. За разлика от NT-proBNP, BNP може да даде фалшиво отрицателни резултати в 20% от случаите. NT – proBNP е по-надеждният показател от BNP за оценка на подозирана остра сърдечна недостатъчност при пациенти с $ФИ > 50\%$.

3.3. BNP като маркер за декомпенсация на сърдечна недостатъчност

През април 2013 година в Journal of the American College of Cardiology (JACC, Vol.61, Issue 16, Pg-1726-1735) Alan Maisel et al. публикуват резултатите от проучването HABIT – Heart Failure Assessment With BNP in the Home. Това е мултицентрово, двойно-сляпо проспективно клинично проучване, при което пациентите проследяват ежедневно BNP – концентрацията в плазмата си. Целта на проучването е да определи корелацията на измерените стойности на BNP с декомпенсацията на сърдечната недостатъчност и свързаните с това нежелани събития при пациенти с ХСН. Авторите смятат, че въпреки добрата предиктивна стойност на BNP при дехоспитализацията, ежедневното му измерване може да бъде полезно за детекция на ранна декомпенсация на сърдечната недостатъчност. В проучването са включени общо 163 пациенти със симптоматика на сърдечна недостатъчност, при които ежедневно се изследва BNP чрез кръвна проба от пръста и тест-лента. Пациентите са проследени за период от 65 дни след дехоспитализацията. След обработка на резултатите корелационните зависимости между измерените BNP стойности и декомпенсацията на СН изглеждат много несигурни. Авторите оправдават ежедневното измерване на BNP единствено при високо-рискови пациенти с цел превенция на декомпенсацията чрез промяна в терапията.

Подобно изследване е проведено от Fabiano P. et al., които изследват необходимата честота на изследване на BNP по време на хоспитализацията на пациентите. Авторите измерват BNP при 150 пациенти, които са хоспитализирани по повод декомпенсирана сърдечна недостатъчност – NYHA class III - IV. При всички е проведена ехокардиография и са взети проби за BNP – в деня на постъпването, в деня на дехоспитализация и на 1-ви контролен преглед след оптимизиране на терапията. След обработка на резултатите авторите заключават, че 3-те измервания на BNP са изключително полезни за идентифицирането на пациенти, при които въпреки оптимизирането на медикаментозната терапия, са във висок риск от сърдечна декомпенсация в кратко-срочен план и с повишен риск от летален изход.

По отношение на бързите промени в хемодинамиката при пациенти в тежко състояние се счита, че стойностите на BNP могат да служат като неинвазивен маркер за хемодинамичният отговор към терапията и влошаването на сърдечната недостатъчност. Mair et al. изследват BNP при 29 пациенти на средна възраст 61.6 години, които имат спешна нужда от инотропна стимулация и инвазивно мониториране на хемодинамиката със Swan-Ganz катетър. Проби за BNP са взети преди започване на кардиоинотропната стимулация и 24 часа след това. BNP показва сигнификантно намаление спрямо изходните стойности при пациенти с добър хемодинамичен отговор към терапията. Тези предварителни резултати сочат, че BNP е чувствителен маркер за хемодинамичните промени в хода на остра сърдечна недостатъчност, но не е достатъчно информативен за хемодинамичните промени при критично болни пациенти с остра сърдечна недостатъчност.

3.4. BNP като прогностичен маркер при пациенти с остра и хронична сърдечна недостатъчност

Нивата на BNP могат да бъдат използвани като прогностичен белег за нежелани сърдечно-съдови събития при пациенти с остри и хронични сърдечни заболявания. DeLemos установява, че нивата на BNP при пациенти с остър коронарен синдром корелират с дългосрочния риск от смърт и нефаталните сърдечни събития, включително повторен миокарден инфаркт и нуждата от сърдечна катетеризация или байпас хирургия. Рискът от нежелани събития е пропорционален на нивата на BNP. Подобни са резултатите по отношение на прогнозата и при пациенти с имплантируем кардиовертер дефибрилатор. Berger et al. доказват, че нивата на BNP са най-сигнификантния предиктор за смърт при тази група пациенти. В последващи изследвания е установено, че BNP е единственият независим предиктор за ВСС в тази популация. Многобройни са изследванията, проведени по отношение прогностичната стойност на натриуретичните пептиди, особено при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност. Според изследване на Maeda K. et al. персистиращите високи нива на натриуретичните пептиди след оптимизиране на терапията за сърдечна недостатъчност са независим рисков фактор за болестност и смъртност при пациенти със застойна СН.

Robert J. de Winter et al. публикуват резултатите от изследване, според което плазмените нива на NT-proBNP са предиктор за смъртност и нефатален миокарден инфаркт при пациенти след перкутанна коронарна ангиопластика. Особено интересна е и публикацията на Maug et al. относно прогностичната стойност на NT-proBNP по отношение големината на инфарктната зона и миокардната функция при пациенти с остър миокарден инфаркт. Според авторите стойностите на NT-proBNP на третия постпроцедурен ден корелират с големината на инфарктната зона и сърдечната функция при пациенти с ОМИ. Установяват, че при пациенти със стойности на NT-proBNP > 1115 pg/ml няма възстановяване на глобалната и регионална миокардна функция след острия сърдечно-съдов инцидент.

В литературата данните сочат, че натриуретичните пептиди са независим предиктор за смъртност при определени групи пациенти – с хронична сърдечна недостатъчност и/или коронарна атеросклероза. През месец май 2007 година в European Journal of Internal Medicine (Vol. 18, Issue 3, Pg. 215-220) Pfister et al. публикуват резултатите от изследване за прогностичната стойност на натриуретичните пептиди в мулти-морбидна популация с широк спектър от сърдечно-съдови заболявания. Авторите изследват нивата на натриуретичните пептиди в група от 615 кардиологично болни пациенти с различни кардиологични заболявания и проследяват болните за среден период от 1130 дни. Установяват, че високите нива на натриуретичните пептиди при дехоспитализацията на пациентите са предиктор на повишена смъртност, независимо от конкретната кардиологична диагноза и традиционните рискови фактори.

3.5. BNP като маркер за модулиране и проследяване на ефекта от терапията при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност

Тъй като BNP се продуцира в отговор на сърдечено обременяване, водещо до повишени интракардиални налягания и миоцитно разтягане, е логично да се предположи, че терапията за СН, целяща стабилизиране и подобряване на сърдечния дебит и намаляване на хемодинамичния стрес ще доведе до промяна в нивата на BNP. Установено е, че мониторирането на ефекта от терапията за сърдечна недостатъчност, основано единствено на

проследяване на BNP – нивата резултира в подобряване на болестността и удължаване на живота [54, 100, 117].

Особено интересна е скорошна публикация, демонстрираща промяна в BNP нивата след екзогенни инфузии на мозъчен натриуретичен пептид [65, 10]. Рекомбинантен BNP, познат като Nesiritide (Natrecor, Scios Inc. Sunnyvale, CA) е одобрен в Америка като лекарство за лечение на остро декомпенсирала СН от 4-ти функционален клас и е доказано, че за кратък период от време намалява наляганията на пълнене и подобрява симптоматиката при тази група пациенти. Одобреният дозов режим е болусна доза, последвана от и.в. инфузия за 24 до 48 часа. Резултатите от това проучване сочат, че по време на екзогенната инфузия нивата на BNP спадат до 2 пъти по-ниски стойности от първоначално измерените, а след прекратяване на инфузията има продължителен спад на нивата с около 20% под изходните, задържащ се 24 часа. Авторите заключават, че екзогенният BNP временно намалява ЛК стрес и подобрява симптоматиката при тази група пациенти [65].

През 2012 година в Journal of the American College of Cardiology (JACC, 2012, Vol. 60, No22, 0735-1097) са публикувани резултатите от проучване за терапевтичната ефективност на подкожното приложение на BNP при пациенти в стадии С на хронична сърдечна недостатъчност. Проучването е двойно-сляпо, плацебо – контролирано и сравнява 8-седмичното лечение с подкожен BNP спрямо плацебо при пациенти с фракция на изтласкване < 35%. В края на периода се установява значителна редукция на обемните индекси на лява камера и левокамерната маса в групата на лечение с подкожен BNP. Отчита се намаление в наляганията на пълнене на лява камера и забавяне процеса на ремоделиране. Подкожният BNP представлява нова безопасна и ефикасна терапевтична стратегия при пациенти в напреднала форма на сърдечна недостатъчност. Необходими са допълнителни изследвания, за да се прецени дали терапията с подкожна апликация на BNP променя прогнозата на пациента и забавя прогресията на сърдечната недостатъчност (Cardiac Hormone Replacement with BNP in Heart Failure: A Novel Therapeutic Strategy NC100252187).

В литературата са описани голям брой проучвания относно ръководенето на терапията при пациенти със сърдечна недостатъчност чрез проследяване стойностите на натриуретичните пептиди (таблица 7).

Повечето проучвания показват намаляване стойностите на BNP при оптимизиране на терапията и паралелно подобрене в клиничната картина. Остава отворен, обаче, най-важният въпрос, а именно как промените в стойностите на натриуретичните пептиди могат да бъдат свързани с конкретни промени в терапията. Не е ясно дали промяната в терапията чрез мониториране на BNP нивата има ползи за пациента и кога терапевтичните промени трябва да бъдат предприети. Няма ясна стойност, която да индицира необходимостта от промяна в терапевтичното поведение. Необходими са още изследвания и съобразяване стойностите на натриуретичните пептиди с комплексното състояние на пациента преди стойностите им да могат да се използват като полезен лабораторен показател за мониториране и оптимизиране на терапията при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност.

Таблица 7. Проучвания за мониториране на терапията чрез нивата на натриуретичните пептиди при пациенти с ХСН

Author [Method]	Population	N	N	Drug	Dose Max. (mg/d)	Time points	Treated group				
	Stable chronic heart failure	Treated group	Control group				BNP or NT-proBNP compared to baseline (pg/mL)				
<i>Antiarrhythmic</i>											
Shiga [13] 2003 [BNP] ^a	Ventricular tachyarrhythmia, nonsustained or sustained tachyarrhythmia, or ventricular fibrillation	46	21 ¹	Amiodarone	100–200	– 1 m	303±48	–			
						0 (– 1 w)	287±41	–			
						2 w	235±37	p<0.05			
						1 m	221±34	p<0.01			
						3 m	208±33	p<0.01			
6 m	180±30	p<0.001									
<i>Angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEi)</i>											
Yoshimura [18] 2002 [BNP] ^a	NYHA (n)	24	0	Enalapril	5	0 ³	305±278	–			
						2 w	190±178	p=0.01			
						At 3 m 12 were given	2 m	151±164	p=0.005		
						3 m	147±179	p=0.005			
						15 mg	6 m L	139±61	p=0.005		
						6 m H	78±58	p=0.005 ⁴			
							MI (n=5)				
Rocca [22] 1999 [BNP] ^a	NYHA	I–16	0	Enalapril	I–10		I, II, III	I, II, III			
						2.1±0.4	II–18	–	–		
						CAD (58%)	III–11	II–20	0 ⁵	–	
						DC (35%)		III–40	5 w	– 22%, – 18%, 0%	ns, ns, ns
						VHD (7%)			10 w	– 60%, +10%, +38%	p<0.05, <0.05, <
LVEF <40%			15 w	– 38%, +18%, +58%	p<0.05, ns, ns						
<i>Angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEi) and beta-blocker</i>											
Sliwa [29] 2004 [NT-proBNP] ^{b,6}	IDC	30	27	Perindopril	8	0	1877	–			
	NYHA II–III	ACEi	BB	Carvedilol	50	6 m	1827	ns			
	LVEF <40%	first	first			12 m	1598	ns			
	Sinus rhythm										

Cynthia M. Bylon et al. Monitoring the response to pharmacologic therapy in patients with stable chronic heart failure. *Clinical Biochemistry*, 2008

През последните години са проведени множество проучвания относно ролята на BNP в диагностиката, проследяването и прогнозата на сърдечната недостатъчност, на базата на които Европейското Кардиологични Дружество въведе използването на BNP като показател за скрининг и диагностика на СН [99].

4. Корелационни зависимости между ТДНЛК и плазмените нива на BNP/ NT – proBNP.

След откриването на натриуретичните пептиди започват да се провеждат множество научни изследвания, търсещи зависимостта между инвазивно измерените стойности на ТДНЛК и нивата на BNP/NT-proBNP. В литературата са описани множество изследвания при различни групи пациенти, откриващи от силна позитивна корелация между плазмените нива на натриуретичните пептиди и стойностите на ТДНЛК до липса на каквато и да е връзка между двата показателя.

През 1993 година C.Hang et al. публикуват резултатите от проучване, изследващо зависимостите между ANP и BNP с теледиастолното налягане в лява камера и пулмокапилярното вклинено налягане (PCWP). Изследвани са 85 пациенти – 28 жени и 57 мъже на възраст между 32 и 78 години, на които предстои лява и дясна сърдечна катетеризация. При всички пациенти лабораторно са определени нивата на ANP и BNP в плазмата. След статистически анализ на данните авторите откриват нелинейна зависимост между плазмените нива на ANP и BNP с теледиастолното налягане и сигнификантна линейна корелация на натриуретичните пептиди със стойностите на пулмокапилярното вклинено налягане. Данните от проведеното изследване показват, че периферните плазмени нива на BNP и ANP са полезни неинвазивни индикатори за сърдечната работа.

Maeda K. et al. изследват 72 пациенти със систолна левокамерна дисфункция като съпоставят стойностите на лабораторно измерените нива на натриуретичните пептиди – ANP и BNP и стойностите на ТДНЛК, измерени при сърдечна катетеризация. Въпреки сигнификантната позитивна корелация между плазмените нива на ANP, BNP, ендотелин – 1 и норепинефрин, само BNP е независим и сигнификантен предиктор на повишено ТДНЛК при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност. При всички 8 пациенти с тежка СН, чиято хемодинамика била оценявана преди и след лечение, плазмените нива на BNP намалявали заедно с намаляването на ТДНЛК, докато другите изследвани показатели (ANP, ендотелин – 1, норепинефрин) показвали увеличение при някои пациенти, независимо от спада на ТДНЛК. Според авторите плазмените нива на BNP са супериорен предиктор спрямо нивата на ANP за високо ТДНЛК при пациенти със симптоматична левокамерна дисфункция (Am.Heart J 1998;135:825-32).

Arakawa N. , Nakamura M., Aoki H. et al. изследват клиничната значимост на плазмените нива на BNP при пациенти с остър миокарден инфаркт. При 24 пациенти с първи остър коронарен синдром били изследвани плазмените нива на BNP, СРК и някои хемодинамични параметри. Плазмените нива на BNP постепенно се увеличавали и достигали своя пик на 21-вия час от началото на инфаркта (от 13.7+/- 2.2 до 23.0 +/- 3.3 fmol/ml, p< 0.001). Установена е сигнификантна корелация между увеличаването на плазмените нива на BNP, пиковите стойности на креатинкиназата и големината на инфарктната зона. Увеличаването на BNP в острата фаза е свързано с големината на инфарктната зона и може да предиктира левокамерната функция във възстановителния период.

През март 2010 год. В Journal of Invasive Cardiology (22(3):107-12) Stolket JM. et al. публикуват резултатите от проведено изследване на нивата на BNP и инвазивно измерените стойности на теледиастолното налягане в лява камера при възрастни пациенти, подлежащи на лява сърдечна катетеризация. Включени са 182 пациенти на средна възраст 71 години, 51% са жени, 19% не принадлежат към бялата раса. Пациентите с тежки клапни заболявания и остър миокарден инфаркт не били включени в изследването. При всички пациенти са изследвани плазмените нива на BNP, проведена е ехокардиография и са направени стандартните ехокардиографски измервания на скоростите на митралния кръвоток. Измерени са вълните E,

A, E'. Чрез лява сърдечна катетеризация при всички пациенти е измерено ТДНЛК. Авторите установяват независима корелация между инвазивно измерените стойности на ТДНЛК, отношението E/E' и нивата на BNP в плазмата. BNP е независим предиктор на теледиастолното налягане в лява камера. Други предиктори на повишено ТДНЛК според авторите включват повишен BMI, брадикардия и E/E' > 15. В заключение, авторите правят извода, че BNP е независим предиктор на повишено ТДНЛК при възрастни пациенти, подлежащи на диагностична сърдечна катетеризация.

Особено интересни са резултатите от изследване на корелацията между NT-proBNP нивата в плазмата, фракцията на изтласкване на ЛК, ТДНЛК и тежестта на коронарната атеросклероза. Изследването е публикувано през месец февруари 2011 година в Med. Science (16(2):143-148). Shababi V. et al. изследват NT-proBNP при 92 пациенти със стабилна стенокардия, на които предстои коронарография. При всички пациенти е направена лява и дясна сърдечна катетеризация и са изследвани нивата на NT-proBNP непосредствено преди инвазивната процедура. Резултатите показват силна линейна зависимост между плазменият NT-proBNP, фракцията на изтласкване и ТДНЛК. Всички пациенти с левокамерна систолна дисфункция (ФИ<40%) имат плазмени нива на NT-proBNP > 100pg/ml.

Подобни изследвания са проведени и от други автори – Yesil et al.^[140], Ndrepera et al.^[85], Sahuriarslan et al.^[106]. Авторите доказват в изследванията си ползите от NT-pro BNP като прогностичен маркер за тежестта на коронарната атеросклероза при инвазивно изследване. Още повече предиктивната стойност на тези пептиди за оценка на дългосрочната смъртност при пациенти с исхемична сърдечна болест се демонстрира в изследванията на Omland et al.^[94] и Marz et al.^[68] Някои автори дори описват връзка между нивата на NT-proBNP и тежестта на засягане на LAD от атеросклеротичния процес.

R. Kevin, , Rodgers, Heidi May et al. изследват плазмените нива на BNP при 1024 пациенти, подложени на сърдечна катетеризация. Резултатите сочат, че има статистическа значима корелация между BNP, инвазивно измереното теледиастолно налягане в ЛК и фракцията на изтласкване. Авторите правят и други интересни изводи. BNP има независима предиктивна стойност за смърт и хоспитализации при пациенти със сърдечна недостатъчност. ТДНЛК и фракцията на изтласкване имат предиктивна стойност за бъдещи хоспитализации по повод СН, но не и за смърт. Нито един от показателите – BNP, ТДНЛК или фракция на изтласкване имат предиктивна стойност за бъдещ миокарден инфаркт.

Anne Vorlat, Laurence Snoep et al. изследват общо 83 пациенти на средна възраст 63 години и с остър миокарден инфаркт без ST-елевация, подлежащи на инвазивна оценка в рамките на 72 часа от хоспитализацията. Пациентите с клиника на сърдечна недостатъчност и ФИ <30% са изключени от изследването. Пробите за BNP се вземат в хода на сърдечната катетеризация и се съпоставят с инвазивно измерените фракция на изтласкване и ТДНЛК, с ангиографските характеристики на инфаркт-свързаната артерия (% стеноза, TIMI кръвоток) и с големината на исхемичната зона. След обработка на данните авторите заключават, че стойностите на BNP при пациенти с ТДНЛК <15 ммНж са < 100 pg/ml. При ТДНЛК > 15 ммНж, стойностите на BNP са > 100 pg/ml. Авторите не намират корелация между инвазивно измереното ТДНЛК и големината на исхемичната зона в миокарда. Нивата на BNP също не корелират с големината на инфаркта.

Rogers R, May H. et al. изследват 1059 пациенти. При всички пациенти е проведена лява сърдечна катетеризация, инвазивно е измерено ТДНЛК и са взети проби за BNP в първите 24 часа от хоспитализацията. Преди инвазивното изследване е измерена фракция на изтласкване на всеки пациент. Пациентите се проследяват за среден период от 1.8 +/- 1.7 години. Авторите заключават, че плазмените нива на BNP не само корелират с инвазивно измереното ТДНЛК, но

и имат прогностична стойност, независимо от фракцията на изтласкване и ТДНЛК при пациенти с подозирана коронарно-съдова болест.

Oyamada J., Toyono M. et al. изследват корелацията между неинвазивно измереното ТДНЛК чрез отношението E/E' , инвазивно измереното ТДНЛК при сърдечна катетеризация и плазмените нива на BNP при деца с вроден дефект на междукамерната преграда. В изследването са включени 48 деца на средна възраст 9 години (+/- 6 месеца). При всяко дете се измерват ФИ, E/E' , вземат се кръвни проби за BNP и инвазивно се измерва ТДНЛК и съотношението пулмонален към системен кръвоток – Qp/Qs. Нивата на BNP имат сигнификантна корелация с отношението Qp/Qs, въпреки, че авторите не откриват корелация със стойностите на теледиастолното налягане в лява камера. Авторите заключават, че отношението E/E' е предиктор за ТДНЛК при деца с VSD, докато плазмените нива на BNP нямат корелация с ТДНЛК при тази група пациенти.

В периода март 2002 год. - ноември 2002 год. Soon Hyo Kwon et al. изследват взаимовръзката между инвазивно измереното ТДНЛК и BNP в група от 50 пациенти. Авторите описват сигнификантна позитивна корелация между BNP и ТДНЛК. Корелацията, която наблюдават между BNP и фракцията на изтласкване не е статистически значима.

През 2010 година в списание Heart (Heart 2010;96 A202, doi:10.1136/htr.2010.208967.653) Fu Xianghua et al. публикуват резултатите от изключително интересно изследване за корелацията между нивата на BNP и ТДНЛК при пациенти с остър миокарден инфаркт, формиращи левокамерна аневризма. В изследването са включени 64 пациенти с ОМИ, разделени в две групи – 33 пациенти в групата с ЛК аневризма и 31 пациенти в групата, в която не се формира аневризма. Инвазивно се измерват ФИ и ТДНЛК при всички пациенти по време на инфаркта и 6 месеца след острия момент. Авторите установяват, че пиковите плазмени нива на BNP в групата с формирана аневризма са по-високи от нивата на BNP в групата без ЛК-аневризма при едни и същи стойности на ТДНЛК. Пиковите стойности на BNP имат сигнификантна позитивна корелация с ТДНЛК в групата с формирана аневризма и негативна корелация с фракцията на изтласкване. Стойностите на плазмените BNP нива при пациенти с ОМИ и формирана левокамерна аневризма са значително по-високи спрямо нивата на BNP при пациенти, при които не е формирана аневризма и корелират с процеса на ремоделиране и хемодинамичните промени (повишаване на ТДНЛК и намаляване ФИ). Смята се, че секрецията на BNP се повишава в процеса на ремоделиране на ЛК и при формирането на ЛК – аневризми.

Gabriella M. Huster et al. изследват малка група пациенти на средна възраст 57 ± 12 години с хронична сърдечна недостатъчност, фракция на изтласкване $27\% \pm 8\%$ и NYHA class 2.4 ± 0.7 . Изследвани са следните параметри: плазмени нива на BNP, ФИ, ТДНЛК, физически капацитет чрез 6-минутен тест. Пациентите са проследени за период от 1 година. След обработка на резултатите авторите заключават, че BNP корелира с функционалният клас при болни с хронична сърдечна недостатъчност и е директно свързано с наляганята на пълнене на лява камера (ТДНЛК), фракцията на изтласкване и физическият капацитет на пациентите.

В последните години BNP се използва като маркер за тежестта на заболяването и прогнозата при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност. Връзката му с един от основите хемодинамични детерминанти на застойната сърдечна недостатъчност – повишеното теледиастолно налягане в лява камера е обект на изследване в множество изследвания, без да има категорични данни за ясна корелационна зависимост, което налага допълнителни проучвания в тази посока. Корелационните зависимости между натриуретичните пептиди, функционалният клас СН и ФИ са известни, но корелцията между ТДНЛК и натриуретичните пептиди при пациенти с ИБС и сърдечна недостатъчност не са добре проучени.

5. Влияние на коронарната болест върху ТДНЛК и стойностите на натриуретичните пептиди

Исхемичната болест на сърцето е една от най-честите етиологични причини за сърдечна недостатъчност. Дефиницията на ИБС при пациенти с ХСН включва следните 3 критерия:

1. Сигурна диагноза на ХСН
2. Сигурна диагноза на ИБС
3. Определяне на етиологичната роля на ИБС в генезата на ХСН.

Нито едно от трите условия не е лесно изпълнимо. Проблемът е изследван в проведено проучване във Великобритания през 2000 г. от Fox et al. Авторите на проучването дефинират диагнозата ИБС при анамнеза за предходен миокарден инфаркт, стенокардия, потвърдена електрокардиографски, позитивна миокардна перфузионна сцинтиграфия, а при липса на предходните условия важно изискване е наличие на ангиографски доказателства за коронарна стеноза > 50%. След обсъждане на резултатите от проведените неинвазивни и инвазивни изследвания, установената честота на ИБС в изследваната популация болни с ХСН в проучването на Fox et al. е 52%, което определя коронарната атеросклероза като един от основните фактори в развитието на сърдечната недостатъчност.

Хемодинамичният израз на СН при пациенти с ИБС и редуцирана в резултат на атеросклеротичният процес (ОМИ, стабилна стенокардия, нестабилна стенокардия) фракция на изтласкване е увеличеното теледиастолно налягане в ЛК. Камерното ремоделиране следствие на коронарно-съдови инциденти води до намален ударен обем и увеличени налягания на пълнене на ЛК.

При пациентите със сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване, коронарната атеросклероза е една от най-честите причини за диастолната дисфункция и развитието на сърдечна недостатъчност ^[134].

5.1. Корелационни зависимости между ТДНЛК и степента на коронарно-съдово засягане

В литературата са публикувани оскъдни данни за корелационните зависимости между стойностите на ТДНЛК и степента на коронарно-съдово засягане при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност.

През 2013 г. Hongyi et al. ^[134] изследват група от 83 пациенти със сърдечна недостатъчност – систолна и диастолна, при които провеждат коронарна ангиография и левокамерна вентрикулография с инвазивно измерване на ТДНЛК. След обарботка на резултатите авторите заключават, че стойностите на ТДНЛК са по-високи в групата пациенти с ИБС и редуцирана ФИ. Теледиастолното налягане при пациентите с триклонова коронарна болест е значително завишено спрямо пациентите с едноклоново или двуклоново засягане. Друг важен извод от проведеното изследване е, че диастолната функция при всички пациенти с ИБС е нарушена и наляганията на пълнене на ЛК корелират със степента на коронарна атеросклероза в изследваната популация.

Wonnou O. et al. правят подобно изследване върху 231 пациенти, използвайки радионуклидна ангиография. Авторите установяват, че наляганията на ЛК пълнене са завишени при пациентите с ИБС и сърдечна недостатъчност, независимо от фракцията на изтласкване и наличието на преживян миокарден инфаркт.

5.2. Корелационни зависимости между BNP и тежестта на коронарната атеросклероза

Увеличени плазмени нива на BNP и NT-proBNP се наблюдават в условията на сърдечна исхемия и са свързани с прогнозата и честотата на нежелани събития при пациенти с исхемична сърдечна болест. Процесите, водещи до увеличаване нивата на натриуретичните пептиди при пациенти с коронарна болест все още не са напълно изяснени. В Dallas Heart Study са включени 2 445 пациенти с ИБС, без сърдечна и бъбречна недостатъчност. При всички са изследвани плазмените нива на NT-proBNP и е осъществена electron-beam CT за верифициране на коронарната атеросклероза и определяне на калциевият скор. Последният е категоризиран в 4 групи – без калции по коронарните артерии (<10%), с леки калциеви натрупвания (10 – 100), умерени (100 – 400) и с тежка калциноза на коронарните артерии (>400). Нивата на NT-proBNP се увеличават сигнификантно с увеличаване на калциевия скор при пациентите. След анализ на групите пациенти и нивата на натриуретичните пептиди според пол, възраст, наличие на артериална хипертония, лечение с ACEI или бета-блокери, ФИ на лява камера се оказва, че високият калциев скор показва сигнификантна корелация с плазмените нива на натриуретичните пептиди ($p=0.03$). Тази корелация се открива и в други подобни модели като се изключат пациентите с тежка левокамерна хипертрофия, сърдечна недостатъчност и след преживян миокарден инфаркт. Тези данни подкрепят хипотезата, коронарната болест може директно да повлияе активацията на неврохормоналната система и синтеза на натриуретични пептиди.

Qin Y.W. et al. публикуват резултатите от подобно изследване за корелацията между плазменият BNP и степента на коронарните стенози при пациенти с остър коронарен синдром. Авторите изследват 41 пациенти с ОКС и контролна група от 31 пациенти. При всички са измерени нивата на BNP в плазмата и е оценена тежестта на коронарната болест чрез коронарография. Плазмените нива на BNP са значително по-високи при пациентите с остър коронарен синдром, сравнени с контролната група. Повишеният плазмен BNP показва позитивна корелация със степента на коронарните стенози при пациенти с остър коронарен синдром ($r=0.263$ и $r=0.238$, $P<0.05$).

Mahmud K.S. et al. изследват корелационните зависимости между BNP и комплексността и тежестта на коронарната болест при пациенти с остър миокарден инфаркт без ST-елевация. В изследването са включени 58 пациенти с NSTEMI - група 1 (72.5%) и контролна група от 22 пациенти - Група 2 (27.5%) със стенокардни оплаквания и коронарни артерии без стенози от коронарната ангиография. За оценка на тежестта на коронарната болест авторите използват SYNTAX score. Изследват плазмените нива на BNP и в двете групи пациенти. Серумните нива на BNP са значително по-високи в групата с NSTEMI - група 1 (37.7 ± 32.06) в сравнение с контролната група 2 (1.82 ± 5.9). Нивата на BNP показват позитивна корелация със засягането на LAD от атеросклеротичният процес. Авторите откриват и корелационна зависимост между серумните нива на BNP, броя на коронарните артерии, засегнати от атеросклеротичния процес и комплексността на стенозите, оценена чрез SYNTAX score при пациентите.

Barbato E. et al. изследват значението на атеросклеротичния процес за синтеза на натриуретичните пептиди. На 194 пациенти са взети кръвни проби за изследване на NT-proBNP и е оценена тежестта на коронарната атеросклероза чрез коронарна ангиография и FFR. За сигнификантни се приемат стенозите с диаметър $DS > 50\%$ и/или позитивен FFR. Ендотелната дисфункция се оценява чрез CPT – Cold Pressure Test. Пациентите са разделени в 4 групи – група 1 без ендотелна дисфункция, група 2 – с ендотелна дисфункция, група 3 с умерено коронарно засягане и група 4 – със стенотична атеросклероза на коронарните артерии. Плазмените нива

на NT-proBNP се увеличават с прогресията на коронарна атеросклероза от ендотелна дисфункция към стенотична коронарна болест независимо от подлежащото миокардно заболяване.

Nordenskjold et al. изследват краткосрочните и дългосрочни вариации в нивата на NT-proBNP при пациенти със стабилна стенокардия, подложени на коронарография. След обработка на резултатите авторите заключават, че е необходимо увеличение на NT-proBNP нивата с >42% или намаление с < 30% за да има корелация с промяна в коронарното засягане в краткосрочен план и увеличаване на нивата на NT-proBNP с > 76% или намаление с >43% в дългосрочен план.

Особено интересни са описаните в литературата изследвания, при които BNP се използва като предиктивен маркер за процедурния успех при пациенти, подложени на PCI. Grabowski et al. публикуват резултатите от подобно изследване, проведено при пациенти с остър миокарден инфаркт, подлежащи на първична PCI. Авторите установяват, че BNP нивата преди процедурата имат силна предиктивна стойност за летален изход. BNP стойности > 331 pg/ml преди инвазивната процедура имат чувствителност 87.9% и специфичност 90% за смъртен изход. Стойностите на BNP при постъпването на пациент със STEMI са мощен предиктор на краткосрочната смъртност и процедурния успех при PCI. Високите изходни BNP нива са силен предиктор на no-reflow феномен.

През месец септември 2013 г. в International Journal of Cardiology (Vol.168, Issue 2, Pg – 1429-1434) Hasumi et al. публикуват резултатите от изследване на промените в BNP-нивата като предиктор на рестенози при пациенти, реваскуларизирани със сиролimus-излъчващи стентове (SES). В периода 2005 – 2009 година авторите проследяват 847 пациенти, които са били реваскуларизирани със SES, следейки за процента на рестенози и корелацията с нивата на натриуретичните пептиди. Авторите намират сигнификантна корелация на % рестенози и увеличение в нивата на BNP при тази група пациенти. Сериините измервания на плазмените нива на BNP и техните изменения могат да бъдат полезни за предсказване на рестенози при пациенти с имплантирани SES и без гръдна болка.

Като извод от направеното изложение могат да се формулират следните факти:

- Стойността на ТДНЛК е независим предиктор за наличност и повишена смъртност при сърдечна недостатъчност.
- Повишаването на ТДНЛК е свързано с утежняване на клиничната симптоматика (преминаване в по-висок функционален клас по NYHA) и увеличаване процента на хоспитализациите
- BNP е биомаркер с важна роля за диагностицирането на СН
- Плазмените нива на BNP корелират с функционалния клас по NYHA
- Стойностите на BNP имат предиктивна стойност за дългосрочната болестност и смъртност, независимо от възрастта на пациента, функционалния клас СН и фракцията на изтласкване.

В литературата има и спорни въпроси, засягащи значението на ТДНЛК и BNP при сърдечна недостатъчност:

- Няма достатъчно категорични данни за използване стойностите на ТДНЛК като маркер за ефикасност на провежданата терапия
- Не е категорична и зависимостта между стойностите на ТДНЛК и фракцията на изтласкване
- Значението на NT-proBNP при болни с ИБС и сърдечна недостатъчност остава неясно
- Няма ясно дефинирана горно-гранична стойност за плазмените нива на NT - proBNP (въпреки, че в голяма част от проучванията се приема стойността 300 pg/mL)
- Ефикасността на въвеждане на NT-proBNP като скрининг критерии за диагностициране на СН и проследяване ефекта от терапията

Въпреки проведените голям брой изследвания, засягащи ТДНЛК и BNP-нивата при пациенти със СН през последните години все още има въпроси без отговор:

- Има ли корелационна зависимост между стойностите на ТДНЛК и плазмените нива на NT-proBNP?
- Възможно ли е определянето на горно-гранични стойности на NT-proBNP?
- Съществува ли корелация между ТДНЛК, NT-proBNP и функционалния клас на сърдечна недостатъчност?
- Има ли корелационна зависимост между стойностите на ТДНЛК, нивата на NT – proBNP и степента на коронарно-съдово засягане при пациенти с исхемична болест на сърцето?
- Могат ли стойностите на NT – proBNP да се използват като маркери за нормално или повишено ТДНЛК и тежест на сърдечната недостатъчност?
- Съществува ли корелация между инвазивно измереното ТДНЛК, серумните нива на NT-proBNP и отношението E/e' ?

Няма количествени критерии за оценка на сърдечна недостатъчност. Единственият чисто хемодинамичен критерий е ТДНЛК, който е практически недостъпен с неинвазивни методики. Докато хипоксемичната хипоксия, например, е израз на дихателна недостатъчност, когато PaO_2

е < 85 mmHg, то при циркулаторната хипоксия няма такава граница. ФИ не е достатъчно информативен показател и не може да докаже диастолна дисфункция.

Целта на настоящият дисертационен труд е да изследва корелационните зависимости между теледиастолното налягане в лява камера, стойностите на мозъчният натриуретичен пептид и степента на коронарно-съдово засягане при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност със съхранена и редуцирана фракция на изтласкване, както и корелационните зависимости между посочените показатели и функционалният клас по NYHA.

ГЛАВА II ЦЕЛ И МЕТОДИ

6. Цел и задачи

7. Материал и методи

7.1 Дизайн на проучването

7.2 Включващи и изключващи критерии

7.3 Изследвани характеристики

7.4 Методи за събиране и анализ на данните от проучването.

6.Цел и задачи

Цел на настоящото проучване е:

ОПРЕДЕЛЯНЕ НА КОРЕЛАЦИОННИТЕ ЗАВИСИМОСТИ МЕЖДУ ТЕЛЕДИАСТОЛНОТО НАЛЯГАНЕ В ЛЯВА КАМЕРА И СТОЙНОСТИТЕ НА NT-proBNP ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХРОНИЧНА СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ, КАКТО И КОРЕЛАЦИЯТА НА ПОСОЧЕНИТЕ 2 ПОКАЗАТЕЛЯ С ФУНКЦИОНАЛНИЯ КЛАС СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ И СТЕПЕНТА НА КОРОНАРНО-СЪДОВО ЗАСЯГАНЕ.

За осъществяване на поставената цел са формулирани следните основни **ЗАДАЧИ**:

1. Честотен анализ на изследваните характеристики в групите пациенти и биомаркерна характеристика чрез оценка степента на неврохормонална активация с определяне на NT-proBNP
2. Изследване на корелационните зависимости между серумните нива на NT-proBNP и стойностите на теледиастолното налягане в ЛК
3. Определяне на горно-гранична стойност за NT-proBNP, индицираща повишено ТДНЛК при пациенти със систолна дисфункция и пациенти със СН и запазена фракция на изтласкване
4. Изследване на корелационните зависимости между NT-proBNP и функционалният клас сърдечна недостатъчност
5. Изследване на корелацията между ТДНЛК и функционалният клас
6. Изследване на корелационната зависимост между NT-proBNP и степента на коронарно-съдово засягане при пациентите със сърдечна недостатъчност (систолна и диастолна)
7. Изследване на корелационната зависимост между ТДНЛК, NT-proBNP и отношението E/e'

7.Материали и методи

7.1. Дизайн на проучването

Проучването е проведено върху 80 пациенти на възраст от 42 до 86 години, средна възраст $61.9 \pm 11,45$ г. за периода от 01.02.2013 г. до 22.01.2015 г. , постъпили в кардиологична клиника на 2-ра МБАЛ – гр. София. Всички пациенти са преминали през инвазивно изследване – СКАГ и инвазивно измерване на ТДНЛК. При всички пациенти е проведена ехокардиография и лабораторно са измерени нивата на NT-proBNP. Пациентите са разделени в две групи:

1. **Контролна група** – 21 пациенти, от които 11 мъже (52,4%) и 10 жени (47,6%) на възраст от 42 до 59 години, средно $50,85 \pm 5,79$ години, отговарящи на следните критерии: атипична гръдна болка, неповлияваща се от провежданата медикаментозна терапия, нормално артериално налягане, липса на клинична симптоматика на ХСН, нормална ЕКГ в покой, неинформативен велоергометричен тест, двуразмерна ехокардиография – без патологична находка, запазена ФИ > 50%, нормални налягания в сърдечните кухини – ТДНЛК < 15 mmHg при инвазивното изследване, супепикардни коронарни артерии – без стенози. В контролната група не са включени пациенти с мозъчно-съдова или периферно-съдова болест.

2. **Пациенти с хронична сърдечна недостатъчност** – NYHA функционален клас I – IV. В групата са включени 59 пациенти на възраст от 42 до 86 години, средна 65,8 ±10,33 г. със симптоматична сърдечна недостатъчност с различна етиология. Групата включва пациенти с редуцирана и запазена фракция на изтласкване.

7.2 Включващи и изключващи критерии

Пациентите са включени в проучването при предварително определени критерии за включване и изключване, формулирани както следва:

Критерии за включване:

- Възраст над 18 години
- Атипична гръдна болка при нормални стойности на АН, неповлияваща се от медикаментозно лечение при липса на симптоматична ХСН
- Симптоматична хронична сърдечна недостатъчност (Диагнозата ХСН се приема при типична симптоматика, рентгенологични данни за белодробен застои и/или значителен клиничен отговор на провежданата терапия при несигурна диагноза от първите 2 условия в съответствие с дефиницията на Европейското Кардиологично Дружество от 2005 г.)
- Систолна ЛК дисфункция, дефинирана като ФИ <50% (Според критериите на Американската сърдечна асоциация и Американския колеж по кардиология) или
- Със запазена фракция на изтласкване (ФИ > 50%) и Ехокардиографски данни за диастолна дисфункция
- Пациенти, показани за провеждане на инвазивно изследване на коронарното кръвообращение според препоръките на ESC, подписали информирано съгласие

Критерии за изключване от проучването:

В проучването не са включени лица със СН, дължаща се на:

- Първична пулмонална хипертония
- Вродени сърдечно-съдови малформации
- Остър миокардит
- Токсична кардиомиопатия
- Остър миокарден инфаркт или нестабилна стенокардия в рамките на 3 месеца преди стартиране на проучването
- Пациенти, претърпели сърдечна хирургия или инвазивна процедура в последните 3 месеца
- Симптоматична болест на синусовия възел
- AV-блок II или III степен
- Пациенти с имплантиран пейсмейкър, CRT или ICD
- Провеждана кардио-пулмонална ресусцитация по повод на камерна тахикардия, камерно мъждене или сърдечен арест в рамките на 3 месеца преди старта на проучването
- Тежки двигателни или умствени увреждания, дължащи се на различни причини
- Бременност

- Мозъчен инсулт в рамките на 3 месеца преди стартиране на проучването
- Неопластично заболяване
- Чернодробна и бъбречна недостатъчност

Броят на изследваните лица е определен при съобразяване с допустимата грешка от I и II-ри род с оглед достигане на статистическа сила на проучването не по-малка от 95%.

7.3. Методи на изследване

Всички включени в проучването пациенти са разпитани и прегледани по стандартизиран протокол (Приложение 1), включващ данни от анамнезата и обективният статус. Продължителността на интервюто и клиничният преглед е 1 час \pm 30 мин. и включва въпроси относно :

1. Демографски и биологични фактори: възраст, пол, ръст, тегло, индекс на телесна маса (ИТМ), артериално налягане
2. Сърдечно-съдови рискови фактори: АХ, дислипидемия, тютюнопушене, алкохол, вредни субстанции, фамилна обремененост за ИБС
3. Клинични характеристики: етиология на СН (исхемична, неисхемична), функционален клас СН по NYHA, придружаващи заболявания
4. Инструментални методи

Инструменталните характеристики са изследвани при приемането:

- Провеждане на стандартна електрокардиограма от 12 отвеждания – периферни и гръдни в покой на електрокардиографски апарат Mortara със скорост на хартията 25 mm/sec и 10 mm/mV.
- Рентгенографско изследване за наличие на увеличени размери на леви сърдечни кухини, плеврален излив, съдов застой, кардио-торакален индекс
- Ехокардиографско изследване с определяне стойностите на левокамерната фракция на изтласкване с покой и диастолната функция (Приложение 1)

Трансторакалната ехокардиография е проведена в ляво странично положение на пациенти с 3.5 MHz трансдюсер с ехокардиографска система Phillips HD7 с приложение на стандартна M-mode и двуразмерна ехокардиография (2D –B-mode). Левокамерните теледиастолни и телесистолни обеми и фракцията на изтласкване на ЛК (ФИ) са определени с мануална планиметрия от конвенционалните дву- и четирикухинни образи посредством метода на Simpson. В парастернална позиция по дълга ос на хордално ниво чрез M-mode ехокардиография са измерени размерите на кухините на ляво предсърдие, дясна камера и на

аортен корен. Измерени са също дебелините на ЛК-миокард в диастола, телсистолените (ТСР) и теледиастолените размери (ТДР). Размерите на ляво предсърдие и дясна камера се потвърждават чрез измерване с двуразмерна ехокардиография и парастернален срез по дългата ос. От апикална позиция в 4 и 5-кухинен срез се оценяват морфологично сърдечните клапи. Чрез PW-доплер на нивото на коаптация на митралните клапни платна се оценява диастолния тип на пълнене на ЛК. Доплер ехокардиографските критерии за определяне на диастолната дисфункция са определени съобразно установените показатели на митрална доплерова спектрограма като включва и показателите от проведения тъканен пулсов доплер и определяне съотношението E/E'. От апикален дву- и четири кухинен срез е определен индексираният обем на ляво предсърдие (LAVI). Максималното налягане в а.пулмоналис е измерено чрез определяне на скоростта на кръвотока през трикуспидалната клапа с CW – доплер ехокардиография, при отчитане на данните за наличие и тежест на съпътстваща трикуспидална регургитация.

- Биохимични показатели и лабораторни методи

На всички изследвани пациенти е взета кръв за биохимичен анализ, включващ кръвна картина, серумни нива на електролити (натрий и калий), общ билирубин, креатинин, ензими. Кръвни проби за NT – proBNP са взети при постъпването на пациентите в клиниката, непосредствено преди извършване на инвазивното изследване. Биохимичният анализ е осъществен върху серум и плазма. Кръвните проби са взети със затворена система (Vacutainer SST, Becton Dickenson NJ, USA.) в аprotинин – съдържащи епруветки. Отделянето на серум за анализ на NT-proBNP е осъществено след центрофугиране на 3000 оборота за 10 минути до 1 час след вземане на кръвните проби. Пробите са обработени веднага след центрофугиране.

Определянето на серумната концентрация на NT-proBNP е извършено върху кодирани проби в лабораторията на 2-ра МБАЛ – гр. София посредством ензимен имунофлуоресцентен метод ELFA. Анализът е проведен на апарат Biomerio Minividas. Съгласно протокола на производителя, чувствителността на метода, определена като минимална откриваема концентрация се равнява на 4 pg/ml. Възпроизводимостта на метода, изразена като вътреопитен коефициент на вариация е оценена на 5% при коефициент на вариация между различните опити под 14%.

- Инвазивно изследване

Всички пациенти, участващи в проучването са подложени на инвазивно изследване на коронарното кръвообращение и инвазивно измерване на наляганията в ЛК, след като са подписали информирано съгласие за инвазивни процедури.

Инвазивните процедури са проведени на апарат Shumdzhu – Dar 9

Използвана е местна локална анестезия с Lidocain 0,1% 1-2 мл. При всички пациенти е използван радиален достъп през дясна радиална артерия и спазмолитичен коктейл от нитроглицерин и верапамил. Приложен е хапарин 5000 UI интраартериално за превенция на тромботични усложнения. Коронарографията е осъществена с диагностични катетри Tiger и инжектиране на контрастно вещество Iomeron 30-120 мл. За инвазивното измерване на левокамерните налягания са използвани pigtail- катетър, свързан с манифолд за регистрация на наляганията в лява камера, като са записани камерните криви преди и след лява вентрикулография

7.4. Методи за анализ на данните

Статистически методи

Данните от проучването са анализирани с :

- Вариационен анализ – количествените показатели са представени като средна величина със стандартно отклонение.
- Алтернативен анализ – изчисляване на относителните дялове за качествени променливи
- Непараметричен анализ – изчисляване на критерии за χ^2 за категориините променливи
- Параметричен анализ – ANOVA за множествени сравнения на средните величини за даден фактор по категориите на друг фактор
- Линеен-регресионен анализ с логаритмична трансформация за зависимите променливи с разпределение, различаващо се от нормалното за оценка на корелационните зависимости между изследваните показатели
- Наличие на статистическа значимост се приема при $p < 0.05$
- Графичен анализ

Данните от проучването са анализирани с помощта на статистически пакет SPSS 19.0.

Тествани хипотези:

1. Наблюдава се висока честота на исхемична етиология на СН.
2. Високите нива на NT-proBNP корелират с повишено ТДНЛК при пациенти със систолна и диастолна ЛК дисфункция
3. Стойностите на NT-proBNP зависят от определена констелация на характеристики и фактори.
4. Стойностите на NT-proBNP и ТДНЛК корелират с функционалния клас по NYHA и фракцията на изтласкване на ЛК
5. NT-proBNP > 300 pg/ml може да се използва като маркер за предикция на повишено ТДНЛК при пациенти със систолна и диастолна ЛК дисфункция
6. Съществува корелационна зависимост между стойностите на NT – proBNP, ТДНЛК и степента на коронарно-съдово засягане при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност
7. Съществува корелация между стойностите на инвазивно измереното ТДНЛК, NT-proBNP и отношението E/e' при пациенти с ХСН
8. Стойностите на ТДНЛК и нивата на NT – proBNP са зависими от определена констелация от фактори

ГЛАВА III РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

9. Характеристика на ХСН в изследваната група пациенти

10. Връзка на NT-proBNP с изследваните показатели

- 7.2. Честотен анализ на изследваните показатели по NT-proBNP стойности
- 7.3. Корелационни зависимости между NT – proBNP и ТДНЛК
- 7.4. Връзка на NT-proBNP и функционалният клас по NYHA
- 7.5. Връзка на NT-proBNP и фракция на изтласкване
- 7.6. Корелационни зависимости между NT-proBNP и степента на коронарно-съдово засягане

8. Връзка на ТДНЛК с изследваните показатели

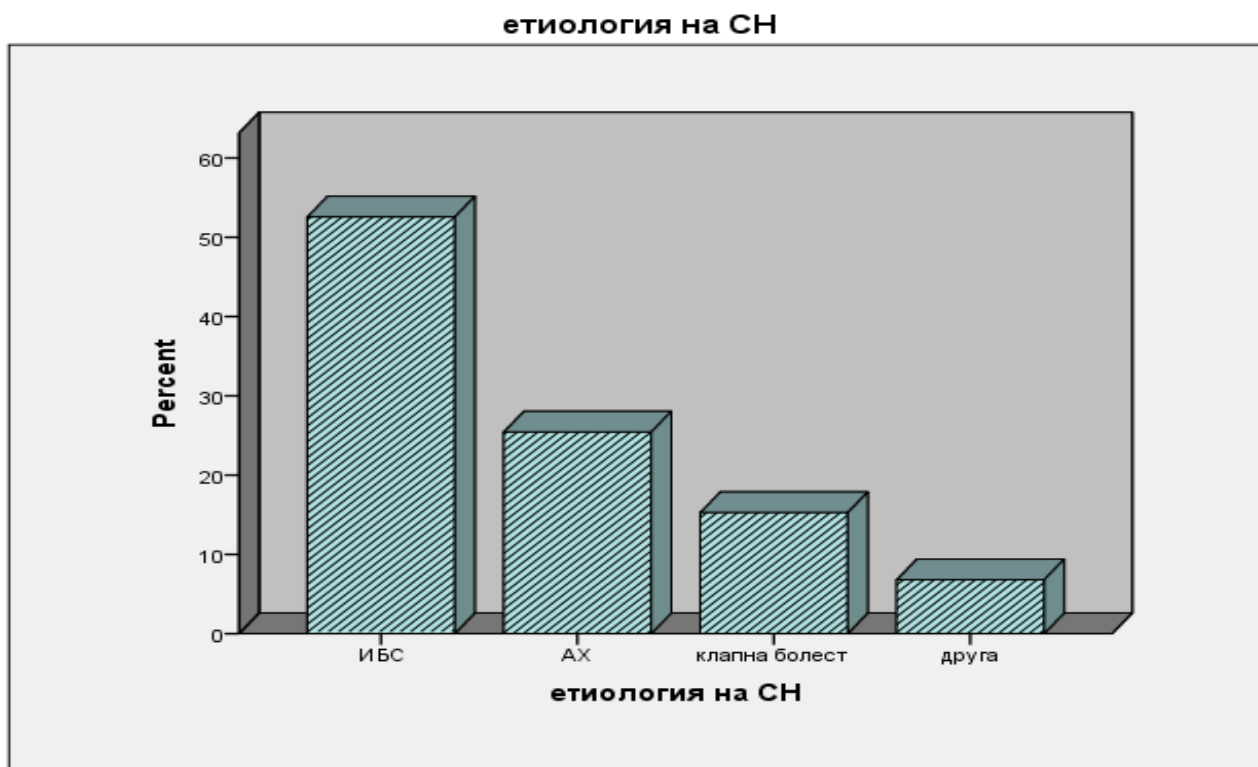
- 8.1. Честотен анализ на изследваните показатели по стойностите на ТДНЛК
- 8.2. Корелационни зависимости между ТДНЛК и функционалният клас по NYHA
- 8.3. Връзка на ТДНЛК и фракция на изтласкване на ЛК
- 8.4. Корелационни зависимости между ТДНЛК и степента на коронарно-съдово засягане

8. Характеристика на ХСН в изследваната група пациенти

Броят на пациентите с ХСН, включени в проучването и отговарящи на критериите за включване е 59. Пациентите са на възраст от 42 до 86 години, средно 65.8 год \pm 10.33 г. Стратификацията по възраст е представена в две възрастови категории < 65 и \geq 65 – годишна възраст. Пациентите на възраст < 65 години са 27 (45.8%), а \geq 65 – годишна възраст 32 (54.2%). При стратификационна точка за възрастта 60 години преобладават пациентите в по-високата възрастова група: 41 (69.5%) са \geq 60 г., докато приблизително една трета са < 60 години - 18 (30.5%).

Разпределението по пол е както следва: преобладава мъжкият пол - 36 (61%) от пациентите са мъже, а жени са 23 (39%). Резултатите от разпределението на изследваните пациенти по демографски, клинични и инструментални характеристики са представени в Табл. 8 и 9.

Ишемичната болест на сърцето е основен етиологичен фактор за развитието на СН. При всички, участващи в проучването пациенти е проведена селективна коронарна ангиография като резултатите са както следва: 27 пациенти (45.8%) са без стенозираща коронарна атеросклероза, 16 пациенти (27.1%) са с едноклонова коронарна болест, 7 (11.9%) пациенти са с двуклоново засягане и при 9 пациенти (15.3%) е верифицирана триклонова коронарна болест. Относителният дял на ишемичната етиология на ХСН е висок – 54,2% (фиг.1). Резултатите определят АХ като втори по значимост етиологичен фактор с относителен дял, равняващ се на 25.4% при значително по-нисък относителен дял при останалите етиологични фактори, включително клапната сърдечна болест – 15.3% (фиг.1.)



Фигура 1. Разпределение по етиология при пациентите с ХСН

Относителният дял на пациентите пушачи е висок – 35.6%, а приблизително една втора – 47.5% са с наднормено тегло и затлъстяване (табл.1.). Една четвърт от пациентите (25.4%) са с клинични и рентгенологични данни за белодробен застой. Висок е относителният дял на пациенти със систолна ЛК дисфункция и ФИ < 50% - 59.3% , наблюдаваща се при над половината от изследваните лица. Над една трета от пациентите са със запазена фракция на изтласкване – 40.7%. Честотата на изолираната диастолна дисфункция в проведеното проучване е 40.7% (табл.2.)

Таблица 8. Демографски и клинични характеристики при пациенти с ХСН

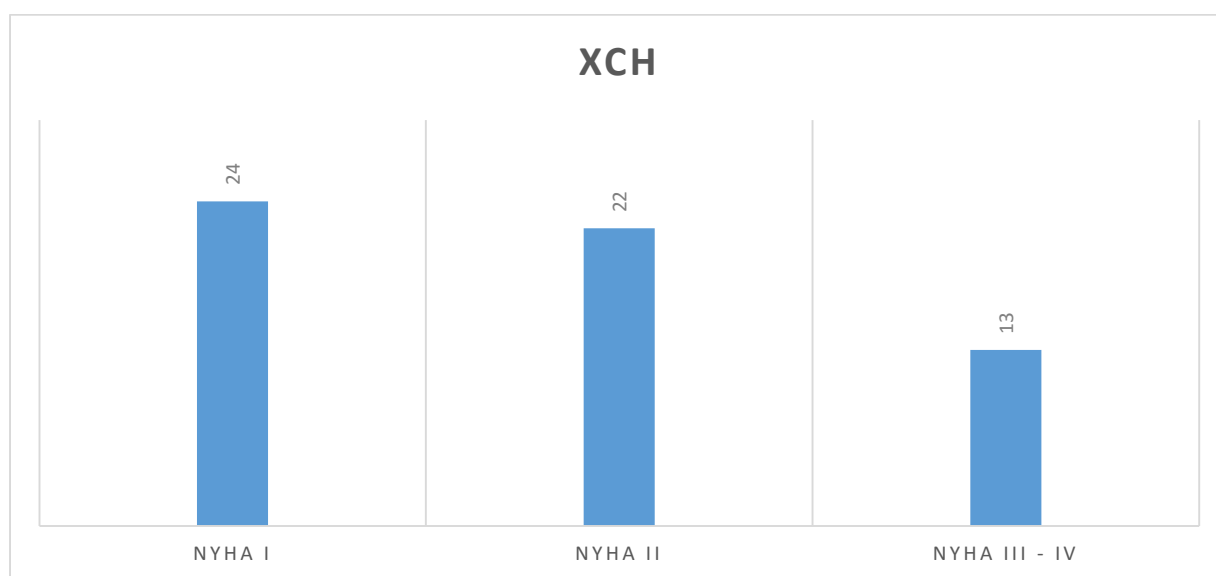
Характеристика	Брой (%) пациенти X ±SD ¹
Придружаващи заболявания	
АХ	52 (88.1%)
Захарен диабет	13 (22%)
Анамнеза за ПСБ	7 (11.9%)
Мозъчно-съдова болест	9 (15.3%)
Рискови фактори за ИБС	
Настоящи пушачи	21 (35.6%)
Дислипидемия	21 (35.6%)
ИТМ > 25 kg/sm ²	28 (47.5%)
Клинични белези	
Предсърдно мъждене (хронично)	14 (23.7%)
Клинични данни за белодробен застой	15 (25.4%)
Среден функционален клас	1.7 ±0.76
¹ SD – стандартно отклонение	

Таблица 9. Инструментални характеристики при пациенти с ХСН

Характеристика	Брой (%) пациенти X ± SD
Инструментални данни	
Рентгенологични данни за белодробен застой	15 (25.4%)
Патологична ЕКГ	24 (40.6 %)
Ехокардиография	
ЛКХ	
ФИ>50%	52 (88.1%)
ФИ < 50%	24 (40.7%)
Диастолна дисфункция	35 (59.3 %) 45 (76.2 %)

Резултатите по отношение на придружаващите несърдечни заболявания – анемия и захарен диабет показват нисък относителен дял на анемичния синдром при пациентите с ХСН (стойности на хемоглобин < 110 g/l) – 10.7%. Честотата на захарния диабет е 22 %. Дислипидемия се регистрира в 35.6% от изследваните пациенти. Пациенти с бъбречна недостатъчност не са включени в изследването.

Разпределението по функционален клас показва най-висок относителен дял на пациенти със симптоматика на ХСН, отговаряща на I-ви функционален клас – 40.7%, значително по-нисък е относителният дял на пациентите в III и IV – ти функционален клас - 22% (Фиг.2.)



Фигура 2. Разпределение на изследваните пациенти по функционален клас

По отношение на провежданата терапия при постъпването в клиниката 42% от пациентите са приемали ACE – инхибитори или ангиотензин-рецепторни антагонисти, 45,4% са на терапия с бета-блокери, 18% приемат дигиталис за контрол на камерната честота, а 12,4% са на антикоагулантно лечение по повод ПМ. Бримкови диуретици – фурантрил и тораземид приемат 44% от участващите в изследване пациенти, а спиронолактон – 12,9%.

Получените резултати по отношение етиологията на ХСН съответстват на публикуваните до момента от различни проучвания данни за високата честота на ИБС при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност. Регистрираната в проведеното от нас проучване честота на ИБС при пациентите с ХСН е 54,2 %. Въпреки регистрираната висока честота на ИБС, стойностите за този показател са незначително по-ниски от установените в Англия, САЩ и други страни от Западна Европа, което може да се дължи на наблюдаваните по-високи честоти на артериална хипертония и захарен диабет, както и на по-високия относителен дял на пациентите от женски пол, в сравнение с установените от проведени в други популации проучвания.

По данни на различни автори честотата на ИБС при ХСН е между 36 и 65%. Честотата на ИБС при ХСН, установена в различни проучвания варира значително. Като причина за наблюдаваните разлики в резултатите се посочват различията в изследваните популации и дизайн на проучванията. При преглед на данни от наблюдателни проучвания Teerlink съобщава

за честота на ИБС при ХСН 50% [124]. По данни на Cowie от популационно проучване, проведено в Англия с експертна оценка на диагнозата от специалисти, честотата на ИБС е 36% [24]. Данни от първото National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I) показват значително по-висок относителен дял за ИБС в сравнение с останалите етиологични фактори (АХ, затлъстяване, захарен диабет), равняващ се на 62%. Според Fox, на базата на ангиографски потвърдена диагноза, ИБС е причина за развитие на ХСН в 52% от новодиагностицираните случаи с ХСН под 75 – годишна възраст [34]. Недостатък на проучването на Fox е селективна грешка, формирана от малкия брой пациенти над 75 – годишна възраст, както и от преобладаването на инвазивно изследване само при 73% от тях.

На базата на преглед от клинични експериментални проучвания Gheorgiade предлага честота от 68% на ИБС като етиологичен фактор за ХСН, което значително надвишава установената от нас честота.

Ограниченията при интерпретацията на резултатите от този тип, а именно експерименталните проучвания включват характеристика на изследваните лица, които са по-млади пациенти, предимно от мъжки пол, различаващо ги по характеристика от общата популация [61]. Освен това критериите за включване в различните проучвания варират значително и рядко са валидизирани [67]. Основно изискване за включване в експерименталните проучвания е ЛК систолна дисфункция, което води до изключване на значителна част от пациентите с ХСН [28]. Според някои автори липсата на ангиографско потвърждение на диагнозата води до подценяване на резултатите, относно честотата на този рисков фактор, но това е малко вероятно по отношение данните от нашето изследване, тъй като 100% от пациентите бяха подложени на СКАГ и диагнозата ИБС е валидизирана ангиографски.

Въпросът за етиологията на ХСН и тенденциите в честотата на различните причини все още няма окончателен отговор. Счита се, че нарастващата честота на ХСН, измерена като честота на хоспитализациите е частично резултат и от промени в честотата и тенденциите на ИБС и АХ като етиологични фактори за ХСН. Съществува недостиг на ефективни данни в тази насока, а съществуващите до момента резултати от проучвания по проблема са с противоречив характер и неясноти относно тенденциите в честотата на двата най-значими етиологични фактора за ХСН [18].

Относителният дял на АХ, установен в нашето проучване е сравнително висок – 25.4% , отнесено към данните, публикувани от други проучвания. Рискът от ХСН, свързан с ефекта на АХ и захарния диабет по данни от National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I) е значително по-нисък в сравнение с отбелязаните за ИБС от порядъка на 10 и 3% съответно. Счита се, че установената от NHANES I честота на захарния диабет е значително по-ниска от действителната, предвид нарастващата му честота в последните 20 години, а така също и поради използването на самооценка на изследваните лица, при липса на друга дефиниция за ЗД. В Cardiovascular Heart Study, атрибутивният риск за ИБС и АХ е между 12 и 13%, като за захарен диабет достига до 8% [39]. Пак по данни на същото проучване, публикувани наскоро, болестността от ИБС нараства с 41% при паралелно понижение на честотата на АХ с 10% [49].

Въпросът за промяната в честотата на етиологичните фактори, с превалиране на ИБС пред АХ е дискусабилен. В действителност по данни на различни изследователи заболяемостта от МИ

не нараства, въпреки наблюдаваното преместване към по-високите възрастови групи [101, 102]. Предвид намаляване на тежестта на МИ, честотата на ХСН след МИ също не показва възходящи тенденции. Не бива, обаче, да се пропуска факта, че повечето хронични форми на ИБС могат да доведат до ХСН и без наличие на МИ. Забелязват се също и неблагоприятни тенденции в самосъзнанието, лечението и контрола на АХ, което съвпада с отбелязания от нас висок относителен дял за този етиологичен фактор за развитие на хронична сърдечна недостатъчност [40].

По данни на проучването Olmsted County рискът от ХСН е най-висок за ИБС и ЗД [126]. Противоположно на това проучване, по данни на Meissner et al, рискът от ХСН, свързан с АХ се повишава от 15 (1979 – 1984 год.) на 29% (1979 – 2002 год.) и на затлъстяването от 8 (1979 – 1984 год.) на 17% (1979 – 2002 год.), което съответства като относителен дял на нашите резултати [30]. Въпреки недостатъчно проучените клетъчни и молекулярни механизми на връзката между захарния диабет и затлъстяването със систолната и диастолна ЛК дисфункция, съществуват огромен брой доказателства за етиологичната им връзка с ХСН, независимо от наличието на ИБС и артериална хипертония [15, 55, 78, 86].

Изследването за рискови фактори за ХСН в Euro Heart Failure Survey I, най-голямото мултицентрово проучване, проведено в Европа за последните 10 години отбелязва висока честота на АХ (53%), но значително по-ниска от отчетената от нас – 88.1% и 27% за захарен диабет. Относителният дял на пациентите с дислипидемия в проведеното от нас изследване е 35.6% - сравним с относителният дял на пациентите с дислипидемия в EHFS I.

Получените от нас резултати за разпределението по причини за ХСН, както и по вид на ЛК дисфункция се подкрепят и от резултатите от друго голямо проучване, проведено в последните 10 години в Европа. Проучването Euro Heart Failure Survey II (EHFS II) изследва характеристиките, етиологията, лечението и изхода от остра СН в контекста на препоръките за лечение на ОСН на ESC. Изследването е проведено върху пациенти от 133 центъра в 30 европейски страни. 3508 пациенти са включени в изследването до август 2005 год. Независимо че обект на проучването е острата СН, има съпоставимост на резултатите от проведеното от нас проучване и данните от EHFS II. Данните от EHFS II показват, че ИБС, АХ и ПМ са най-често срещаните подлежащи етиологични фактори за развитие на СН.

Честотата на ПМ по наши данни е незначително по-ниска – 23.7% спрямо установения в EHFS II относителен дял, и по-ниска от резултатите за честотата на предсърдни аритмии в EHFS (43%).

В популационните проучвания честотата на пациентите с изолирана диастолна дисфункция е значително по-висока в сравнение с проучванията, провеждани при хоспитализирани пациенти. Според Redfield и сътр. (2003) по данни на Olmsted Study (Rochester Epidemiology Project), проведено върху 1779 индивида с изолирана диастолна дисфункция са 44% от изследваните лица с доказана ХСН (N=45) спрямо 40.7% пациенти с изолирана диастолна дисфункция при изследваните от нас пациенти.

Относителните дялове на предписани ACE инхибитори/ ARB и бета-блокери са високи, но по-ниски в сравнение с установените от други проучвания стойности, отнасящи се за групата ACE/ARB. При изписването, например, 80% от пациентите в EHFS са били на терапия с ACE/ARB, а 61% са били с предписана медикация, включваща бета-блокери. Установените амбулаторни

честоти на медикация с ACE/ARB и бета-блокери са значително по-ниски от установените в EHFS II. Разликата в провежданата амбулаторна терапия е вероятно израз на особености на медицинските практики в различните популации и е неблагоприятен факт, конкретно за бета-блокерите, предвид установената висока честота на ИБС при ХСН.

По данни на Outcome dello Scompenso Cardiaco in Relazione all'Utilizo della Risorsse (OSCUR) , проведено през 1998 г в Италия, регистрираният относителен дял на пациенти от III – ти функционален клас е бил най-висок. В проведеното от нас изследване преобладават пациенти от I – II функционален клас, което може да се обясни по-скоро с индикацията за хоспитализация с необходимост за провеждане на инвазивно изследване, а не хоспитализация по повод влошаване на сърдечната недостатъчност.

Придружаващи несърдечни заболявания

ХСН все повече се възприема като системно заболяване, свързано със сърдечна дисфункция. Анемията, бъбречната недостатъчност и ЗД обичайно се считат за фактори/състояния, причиняващи или изострящи налична ХСН, но по настоящем все още се признава тяхната зависимост от сърдечната дисфункция, както и разглеждането им като следствие от ХСН. По данни на EHFS честотата на тези заболявания в Европа при пациенти с ХСН е висока. Установената от нас характеристика за тези заболявания - анемичен синдром при 10.7% и захарен диабет при 22%, съответства на установение в EHFS с изключение на честотата на анемичният синдром, която по наши данни е по-ниска – 10.7% спрямо 20 % в EHFS. Пациенти с бъбречна недостатъчност не са включени в настоящото проучване.

8.1 Характеристика на контролната група пациенти

Броят на пациентите, включени в контролната група и отговарящи на критериите за включване е 21. Пациентите са на възраст от 42 до 59 години, средно 50.8 год \pm 5.7 год. Разпределението по пол е както следва: преобладава мъжкият пол - 11 (52.4%) от пациентите са мъже, а жени са 10 (47.6%). По критерии за включване в изследването пациентите в контролната група са с нормални стойности на артериалното налягане, нормална ЕКГ в покой, неинформативен велоергометричен тест, непатологична двуразмерна ехокардиография, запазена ФИ > 50%, нормални налягания в сърдечните кухини – ТДНЛК < 15 mmHg при инвазивното изследване, супепикардни коронарни артерии – без стенози. В контролната група не са включени пациенти с мозъчно-съдова или периферно-съдова болест. В таблица 10 са представени рисковите фактори за ИБС в контролната група. Проличава високият процент пациенти с лекувана артериална хипертония с добър контрол на артериалното налягане – 71.4 %, високият процент пушачи – 57.1 % и пациенти със затлъстяване – 52.4%. Всички, включени в контролната група пациенти са без данни за хронична сърдечна недостатъчност и в синусов ритъм.

Таблица 10. Рискови фактори за ИБС в контролната група

Характеристика	Брой (%) пациенти X ±SD ¹
Придружаващи заболявания	
АХ	15 (71.4%)
Захарен диабет	6 (28.6%)
Рискови фактори за ИБС	
Настоящи пушачи	12 (57.1%)
Дислипидемия	11 (52.4%)
ИТМ > 25 kg/sm ²	11 (52.4%)

¹ SD – стандартно отклонение

9. Връзка на NT-proBNP с изследваните показатели

9.1. Честотен анализ на изследваните показатели по NT-proBNP стойности

Кръвните проби за определяне на NT – proBNP са взети при постъпване на пациентите в болницата, непосредствено преди извършването на инвазивното изследване. Изходните характеристики на изследваните пациенти за оценка на NT – proBNP – профила в групата пациенти с ХСН са представени подробно в *таблица 12*. Средната NT – proBNP стойност в тази група е $562,1 \pm 517,87$ pg/ml общо за двата пола. Средната стойност на NT – proBNP в контролната група е значително по-ниска – $192,04 \pm 95,17$ (Табл. 11). Установена е статистически значима разлика между стойностите на NT-proBNP между контролната група и пациентите с ХСН ($p = ,000$). Няма сигнификантна разлика в стойностите на NT-ProBNP между групите пациенти под и над 65 годишна възраст (Табл. 11).

В статистическия анализ на данни NT – proBNP е въведена като зависима количествена променлива. Независимите променливи са фракция на изтласкване, диастолна дисфункция, ТДНЛК, коронарното-съдово засягане и функционален клас сърдечна недостатъчност, анализирани като количествени фактори. Независимите качествени променливи включват възраст на пациентите, пол, предсърдно мъждене и белодробен застои. Референтните категории за независимите качествени променливи са дефинирани като възраст ≤ 65 години, мъжки пол, синусов ритъм и негативни данни за белодробен застои.

В групата с ХСН приблизително 1/3 от пациентите 16 (27,1%) са с NT – proBNP стойности < 100 pg/ml. Стойности на NT-proBNP >100 pg/ml при приема се наблюдават при 43 (72,9%) от изследваните пациенти. Подобно е и пропорционалното съотношение на NT – proBNP стойности под и над 100 pg/ml в контролната група – стойности < 100 pg/ml са изследвани при 28,6% (6), а над 100 pg/ml – при 71,4 % (15).

При изследваните от нас пациенти средната стойност на NT – proBNP в групата под 65 – годишна възраст е по-ниска - $540,2 \pm 386,87$ pg/ml спрямо средната стойност при по-възрастните пациенти – $587,9 \pm 646,95$ pg/ml, като разликата не е статистически значима ($p=,025$). В контролната група всички пациенти са на възраст под 65 години (Табл. 11). Статистически незначима ($p =0,594$) разлика в средните нива на NT-proBNP се наблюдава между мъжете и жените.

Таблица 11. Средни стойности на NT-proBNP в двете групи пациенти

	възраст	NT proBNP Pg/ml	T-Test Sign.
Сърдечна недостатъчност	< 65 години	$540,2 \pm 386,87$	0.025 NS
	≥ 65 години	$587,9 \pm 646,95$	0.025 NS
Контролна група	< 65 години	$192,04 \pm 95,17$	0.000

Таблица 12. Демографски, клинични и инструментални характеристики при пациенти с ХСН, изследвани за NT – proBNP.

Характеристика	Брой (%) пациенти/ X ±SD
Възраст ≥ 65 год.	32 (54,2%)
Жени	23 (39%)
Клинични белези	
Предсърдно мъждене (хронично)	14 (23,7%)
Данни за белодробен застой	15 (25,4%)
Среден функционален клас	1.86 ± 0.88
Инструментални данни	
ФИ < 50%	24 (40,7%)
Диастолна дисфункция	46 (78%)
ТДНЛК > 15 mmHg	19 (32,2%)
ИБС	32 (54,2%)

Таблица 13. Разпределение на пациентите по рискови фактори

Характеристика	Брой / % пациенти	
	ХСН	Контрола
Захарен диабет	13 (22%)	6 (28,6%)
Артериална хипертония	52 (88,1%)	-
Дислипидемия	21 (35,6%)	11 (52,4%)
Фамилна обремененост за ИБС	23 (39%)	9 (42,9%)
Тютюнопушене	21 (35,6%)	12 (57,1%)
ХАНК	7 (11,9%)	-
Мозъчно-съдова болест	21 (35,6%)	-
Затлъстяване (ИТМ > 25 кг/кв.см)	28 (47,5%)	11 (54.2%)

Таблица 14. Средни стойности на NT-proBNP при изследваните характеристики в групата пациенти с ХСН

Характеристика	СРЕДНА стойност на NT-proBNP \pm SD	Sign.
Възраст \geq 65 год.	587,9 \pm 646,95	
Възраст < 65 год.	540,2 \pm 386,87	0.025
Жени	592,13 \pm 293,00	0.594
Мъже	542,91 \pm 206,12	
Клинични белези		
Предсърдно мъждене (хронично)	636,14 \pm 605,71	0.035
Синусов ритъм	505,73 \pm 517,16	
Данни за белодробен застои	671,46 \pm 215,23	0.044
Без застои	593,00 \pm 208,46	

Функционален клас		0.000
I - ви	281,66 ± 207,07	
II - ри	589,50 ± 384,47	
III - ти	1227,50 ± 606,07	
IV - ти	1386,66 ± 49,00	
Инструментални данни		
ФИ < 50%	1034,33 ± 520,68	0.000
ФИ > 50%	324,00 ± 300,02	
ТДНЛК < 15 mmHg	220,47 ± 104,17	0.000
ТДНЛК > 15 mmHg	724,37 ± 184,34	
ИБС		
Едноклонова коронарна болест	681,18 ± 354,08	0.000
Двуклонова коронарна болест	592,85 ± 559,72	
Трикклонова коронарна болест	965,44 ± 521,91	

24 пациенти (40, 7%) от включените в изследването са с подтисната левокамерна функция (ФИ < 50%). Средните стойности на NT-proBNP в тази група пациенти са сигнификантно по-високи спрямо стойностите на NT-proBNP в групата пациенти със запазена фракция на изтласкване - 1034,33 ± 520,68 pg/ml спрямо 324,00 ± 304,02 pg/ml (p=,000). Особено интересен е фактът, че пациентите с диастолна дисфункция, включени в изследването имат по-ниски средни стойности на NT – proBNP от пациентите със систолна ЛК дисфункция – 506,26 ± 571,71 pg/ml (p=,000).

От общо 59 пациенти в групата с ХСН 14 (23,7%) са с предсърдно мъждене. Наблюдват се по-високи средни стойности на NT – proBNP в тази група пациенти – 641,14 ± 654,71 pg/ml спрямо стойностите в групата пациенти в синусов ритъм – 605,73 ± 517,16 pg/ml, като разликите са несигнификантни.

При пациентите с клинично-инструментални данни за белодробен застои също средните стойности на NT – proBNP са по-високи отколкото в групата пациенти без – 671,46 pg/ml, спрямо 593 pg/ml (p=,044).

По отношение на инвазивно измереното ТДНЛК пациентите с ХСН са разделени в две групи – с ТДНЛК < 15 mmHg (19 пациенти) и над > 15 mmHg (40 пациенти). Средните стойности на NT – proBNP във втората група т.е. при пациентите с високо теледиастолно налягане са сигнификантно по-високи спрямо групата пациенти с нормално ТДНЛК – 724,37 ± 502,83 pg/ml спрямо 220,47 ± 202,71 pg/ml (p=,000). В контролната група ТДНЛК при всички пациенти е под 15 mmHg, а средните стойности на NT – proBNP са сравними със стойностите в групата с ХСН и нормално ТДНЛК - 192, 01 ± 95, 06 pg/ml.

Високи стойности на NT-proBNP се измерват също така при пациенти с триклонова коронарна съдова болест, като се наблюдава линейна зависимост между средните стойности на NT –

proBNP при нарастване броя на засегнатите съдове. Същото важи и за увеличаване на функционалния клас по NYHA – от средни стойности на NT – proBNP 281,66 pg/ml за I – ви функционален клас до 1386,66 ± 49,00 pg/ml при пациентите в IV – ти ФК.

Пациентите с персистиращо високи средни NT – proBNP стойности (Табл.12) са предимно по-възрастни пациенти, със систолна ЛК дисфункция, с повишено теледиастолично налягане в лява камера, клинично-инструментални данни за белодробен застой и в предсърдно мъждене. Наблюдава се увеличаване на средните стойности на NT- proBNP при пациенти с ИБС и с увеличаване на броя на засегнатите съдове. По отношение на функционалния клас сърдечна недостатъчност се наблюдава линейна зависимост – с увеличаване на ФК нарастват и средните стойности на NT – proBNP.

Връзка на NT – proBNP с изследваните показатели

Факторите, различаващи се статистически значимо между групите с високи, съответно ниски NT – proBNP стойности са също така и статистически значими предсказващи фактори за NT – proBNP в еднофакторния линейно-регресионен анализ (табл. 15).

Дефинирането на факторите с предсказващ ефект върху NT – proBNP е с първостепенна важност за определяне на приоритетите при избора на терапевтичен подход, както и формулиране на подгрупите пациенти с висок риск от усложнения.

Установените еднофакторни ефекти на предсърдното мъждене и ЛК – функция върху стойностите на NT – proBNP съответстват на установените до момента за тези фактори от други автори прогностични ефекти [47, 103].

Таблица 15. Еднофакторен линейно-регресионен анализ за групата пациенти с ХСН*

Характеристика	R2	F	β	P
Възраст ≥ 65 год.	0,46	2,72	-0,214	NS
Жени	0,26	1,52	0,162	NS
Клинични белези				
ПМ	0,001	0,32	0,024	0.004
Белодробен застой	0,004	0,23	0,063	0.004
Функционален клас	0,451	46,7	0,671	0.000
Инструментални данни				
ФИ < 50%	0,427	42,4	-0,653	0.000
ТДНЛК > 15 mmHg	0,006	0,317	-0,74	NS
ИБС	0,194	13,68	0,440	0.000

*R2 –квадрат на множествения коефициент на корелация; F – междуфакторен ефект; β – стандартизиран коефициент на регресия, p – ниво на сигнификантност

Развитието на предсърдно мъждене води до значително повишение на NT – proBNP. Установено е, че при пациенти с ПМ и съхранена ЛК – функция, както BNP/ NT – proBNP, така и ANP нивата са повишени, в сравнение със здрави контроли. Съществуващите данни за независим ефект на ПМ върху NT – proBNP стойностите са противоречиви. Wozakowska-Karlon

и сътр. съобщават, че при амбулаторни пациенти с ПМ, BNP намалява значително в рамките на 24 часа след възстановяване на синусов ритъм [136]. Специфичните молекулярни механизми, отговорни за повишаването на BNP/NT – proBNP при пациентите с предсърдно мъждене са все още неустановени.

Therkelsen SK. И сътр. съобщават, че стойностите на BNP са независимо свързани с левопредсърдния обем [127]. Разтягането на левопредсърдната стена, обичайно последвано от дилатация са най-вероятните механизми за повишаване на натриуретичните пептиди. Връзката между ЛП обем, разтягането и фиброзата могат да обяснят до известна степен наблюдаваната връзка между високите нива на BNP и ПМ от една страна и повишеният риск от ПМ при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност от друга.

NT – proBNP се повишава също и при други сърдечно-съдови болести без клинично проявена ХСН, включващи ИБС, аритмии, фиброза, сърдечна хипертрофия и коронарна ендотелна дисфункция [7,8]. Тези наблюдения водят до нарастващ брой предположения за ролята на повишените стойности на NT – proBNP като израз на краен общ патофизиологичен механизъм за редица ССЗ, както и като биомаркер при механизми, нямащи връзка със СН, предклинични стадии на заболявания и други патологични състояния на миокарда, което съответства на установения ефект на ПМ и исхемичната етиология върху BNP.

Друг важен и независим, предсказващ нивата на NT – proBNP фактор е наличието на клинично-инструментални данни за белодробен застой. Връзката на NT - proBNP с резултатите от рентгенологичното изследване на белите дробове все още не е добре проучена, но може да се предположи връзка с тежестта на ХСН и NT – proBNP като най-точен измерител на тежестта на сърдечната недостатъчност. Подобни аргументи, отнасящи се до клиничната стабилност и тежест на заболяването могат да бъдат адресирани и по отношение на наблюдавания независим ефект на фракцията на изтласкване и функционалният клас сърдечна недостатъчност.

В заключение - установяват се значими различия в разпределението на изследваните фактори в дефинираните категории NT – proBNP. Средните стойности на NT – proBNP са завишени при по-възрастни пациенти с ПМ и белодробен застой, с понижена ФИ и завишено ТДНЛК. Установява се линейна зависимост между функционалният клас и стойностите на NT – proBNP, както и зависимост между броя на засегнатите от атеросклероза коронарни артерии и средните стойности на NT – proBNP при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност.

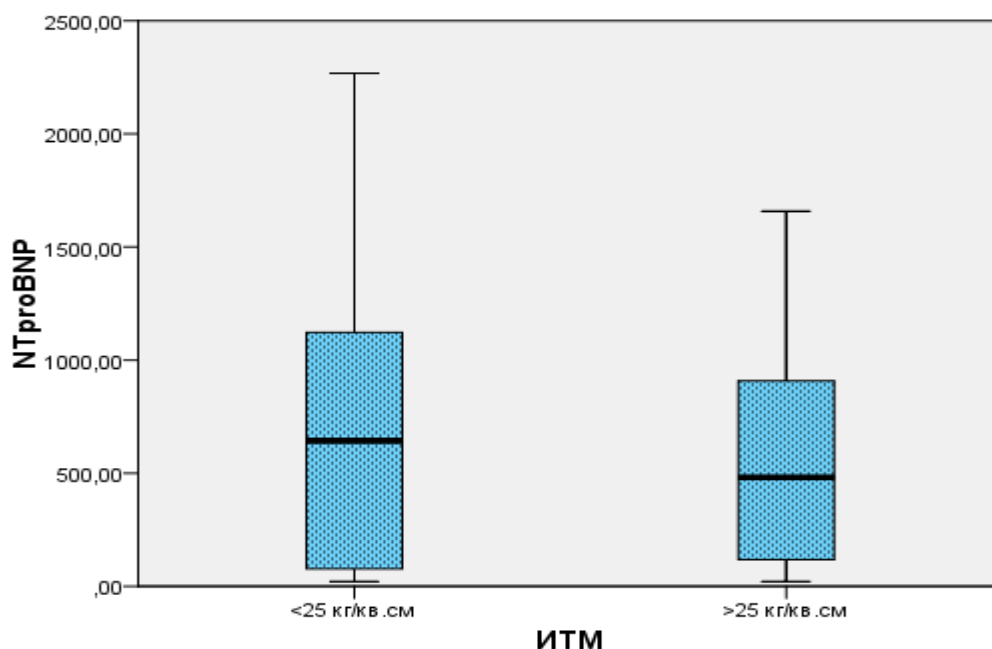
Влияние на сърдечно-съдовите рискови фактори върху серумните нива на NT – proBNP

По отношение на сърдечно-съдовите рискови фактори и разглеждането на самостоятелното им влияние върху стойностите на ТДНЛК чрез независим Т-тест се установи, че няма статистически значима разлика между групите с и без АХ, между диабетици и недиабетици, пушачи и непушачи (Табл. 16).

Табл.16. Влияние на сърдечно-съдовите рискови фактори върху NT-proBNP

Наличие на рисков фактор	NT-proBNP \pm SD	Sign.
АХ	589.07 \pm 70.70	.539
Захарен диабет	810.15 \pm 521.04	,142
Тютюнопушене	434.71 \pm 422.75	,071
Дислипидемия	596.04 \pm 558.63	,863
ИТМ > 25 кг/кв.м	551.82 \pm 475.26	,004
Фамилна обремененост	599.43 \pm 541.89	,880

Статистически значима разлика в стойностите на NT-proBNP съществува единствено между групите пациенти с нормално и наднормено тегло. При пациентите с обезитет се наблюдават сигнификантно по-ниски стойности на NT-proBNP спрямо групата пациенти с нормално тегло, независимо от останалите рискови фактори (Фиг.3).



Фигура 3. NT-proBNP при пациенти с нормално и наднормено тегло

Получените резултати за влиянието на телесното тегло върху концентрациите на NT – proBNP са описани и от други автори. Jennifer A Taylor et al. изследват 219 пациенти със затлъстяване и установяват сигнификантно по-ниски нива на BNP и NT – proBNP при пациентите с ИТМ > 30 кг/кв.м спрямо групата пациенти с нормално тегло, въпреки завишените стойности на ТДНЛК, характерни за първата група. Според авторите по-ниските концентрации на натриуретичните пептиди при тези пациенти не могат да бъдат обяснени само с променената хемодинамика, а най-вероятно има и множество други фактори, които влияят върху концентрациите им в кръвта. Поради тази причина натриуретичните пептиди не могат да бъдат използвани като сурогатни маркери на ТДНЛК, особено при пациенти с наднормено тегло.

Връзката между затлъстяването и намалените нива на натриуретичните пептиди е описана за първи път от Wang et al.^[133]. Те изследват 3338 пациенти в подпроучване на Framingham Heart Study. В проучването са включени само пациенти без сърдечна недостатъчност. Авторите откриват негативна връзка между затлъстяването и стойностите на BNP и NT-proBNP. Пациентите с ИТМ > 25кг/кв.м имали сигнификантно по-ниски стойности на натриуретичните пептиди от пациентите с нормално телесно тегло.

Друго проучване, проведено при 318 пациенти с хронична сърдечна недостатъчност също открива по-ниски стойности на натриуретичните пептиди в групата пациенти с наднормено тегло, въпреки сравнимата в двете групи тежест на клиничната симптоматика на СН^[74].

В подпроучване на Breathing Not Properly Multinational Study^[69] се изследва връзката между ИТМ и нивата на натриуретичните пептиди при пациенти със задух. Според авторите индекса на телесна маса не е независим предиктор на намалени BNP нива. Поради малкият брой пациенти включени в проучването, обаче, за по-достоверни се считат резултатите от проучването на Wang, проведено при над 3000 пациенти.

Резултатите от по-скорошни проучвания показват понижени нива на NT – proBNP при пациенти с наднормено тегло и остра сърдечна недостатъчност^[52]. Тъй като NT – proBNP не се свързва с рецепторите, отговорни за клирънса на натриуретичните пептиди, а именно NRP-Cs^[130], се счита, че ниските нива на натриуретичните пептиди при обезни пациенти не се дължат само на повишен клирънс от организма.

Възможни са няколко обяснения за намалените нива на натриуретичните пептиди при пациенти със затлъстяване. Пълните пациенти, включително и тези с нормална левокамерна функция имат увеличен интраваскуларен обем^[74] и увеличен сърдечен дебит^[76]. Тези фактори, заедно с увеличената задръжка на сол^[76] би трябвало да доведат до увеличени налягания на левокамерно пълнене и повишени серумни нива на натриуретичните пептиди. На практика, обаче, в разгледаните проучвания, включително и в проведеното от нас изследване се наблюдават сигнификантно по-ниски нива на BNP и NT – proBNP при пълни пациенти^[107, 111].

Рецепторите за клирънс на натриуретичните пептиди – NRP – Cs са открити и в мастната тъкан, което предполага участие на адипоцитите в клирънса на натриуретичните пептиди от циркулацията^[107, 108]. При пациенти със затлъстяване и артериална хипертония е установена увеличена експресия на NRP-Cs от адипоцитите^[27], още повече, че редукцията на тегло води до намаляване експресията на рецепторите^[109]. Увеличеният клирънс на натриуретичните пептиди при пациентите с наднормено тегло предполага загуба на благоприятните им ефекти

върху хемодинамиката при тези пациенти, а именно – вазодилатация, натриуреза и подтискане на симпатиковата активация, поставяйки ги в риск от задръжка на течности, хипертония и сърдечна недостатъчност.

Друго възможно обяснение за понижените нива на натриуретичните пептиди при пациенти с наднормено тегло е намалената им синтеза. В момента се провеждат проучвания с пептиди, които не се свързват с NRP-Cs. Очаква се да дадат яснота по въпроса дали намаленият синтез или увеличеният клирънс са причина за ниските нива на натриуретичните пептиди при пациенти със затлъстяване.

Наскоро е установено, че натриуретичните пептиди имат липолитични свойства^[111,114]. Според последните изследвания ANP и BNP стимулират липолизата в изолирани човешки адипоцити, и при *in situ* експерименти се потвърди потентният липолитичен ефект на ANP в подкожна мастна тъкан при хора^[111]. Така високите нива на натриуретичните пептиди могат да стимулират липолизата и съответно загубата на тегло при пациенти със сърдечна недостатъчност. Тази теория може частично да обясни феномена „сърдечна кахексия“, наблюдаван при някои пациенти с терминална сърдечна недостатъчност^[48]. Тези данни могат да дадат обяснение и за намалените нива на натриуретични пептиди при пациенти с наднормено тегло без сърдечна недостатъчност, тъй като ниските нива на натриуретичните пептиди водят до намалена липолиза и съответно – до затлъстяване.

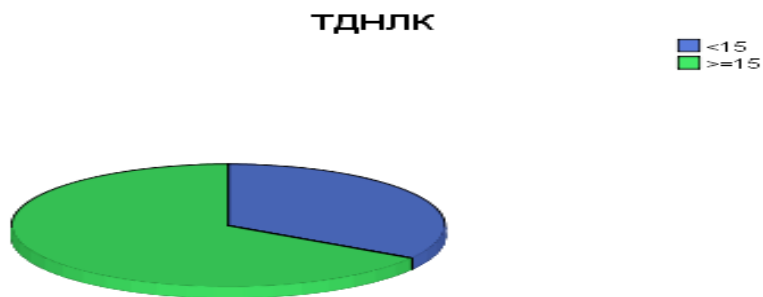
От това могат да се направят няколко извода:

1. Стойностите на NT-proBNP могат да подценят тежестта на сърдечната недостатъчност при пациенти с наднормено тегло
2. Ниските нива на натриуретичните пептиди могат да допринесат за развитие на хипертония, свързана със затлъстяването
3. Свойствата на натриуретичните пептиди могат да се използват в терапията при тези пациенти, което налага провеждането на допълнителни изследвания в тази насока.

9.2. Корелационни зависимости между NT-proBNP и теледиастолното налягане в ЛК

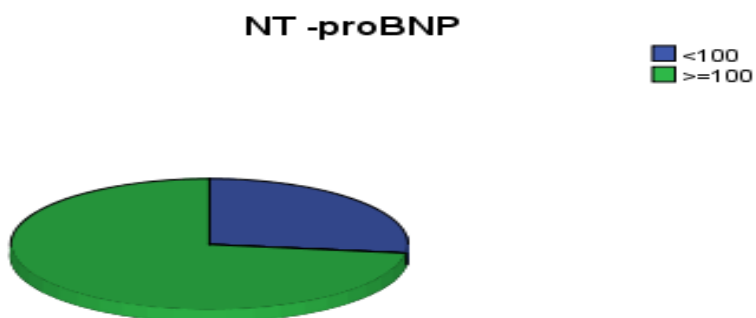
В проведеното от нас изследване са включени 59 пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност като при 20 пациенти (33,9%) инвазивно измереното теледиастолно налягане в ЛК е нормално < 15 mmHg, а при 39 пациенти (66,1%) са измерени стойности на ТДНЛК над 15 mmHg (Фиг.4). В контролната група всички пациенти са със стойности на инвазивно измереното ТДНЛК < 15 mmHg – средно ТДНЛК 10,42 ±1.88 mmHg

По отношение стойностите на NT – proBNP в настоящото проучване за горно-гранична стойност е приета 100 pg/ml. NT – proBNP е изследвано при всички пациенти непосредствено преди сърдечната катетеризация и инвазивното измерване на ТДНЛК. В групата пациенти с ХСН приблизително една трета - 16 (27,1%) са с нормални серумни нива, при 43 пациенти (72,9%) са регистрирани стойности на NT – proBNP > 100 pg/ml (Фиг.5.). В контролната група NT-proBNP стойности < 100 pg/ml са регистрирани при 6 пациенти (28,6%), а над 100 pg/ml при 15 (71,4%).

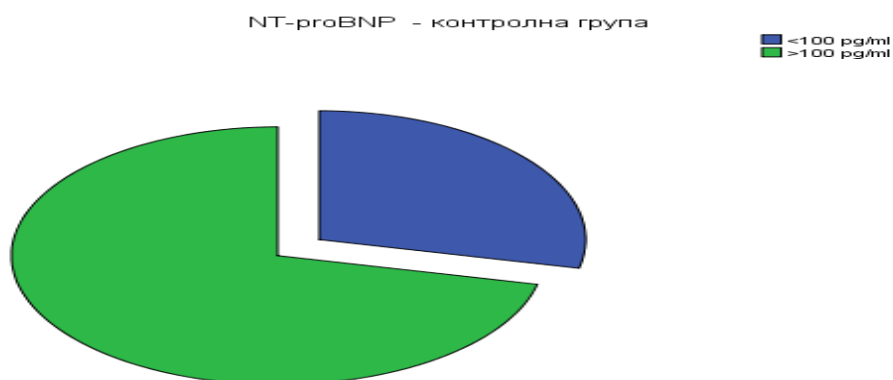


Фигура 4. Съотношение на пациентите с нормални и завишени стойности на ТДНЛК в групата с ХСН

- пациенти с ХСН:



- контролна група:



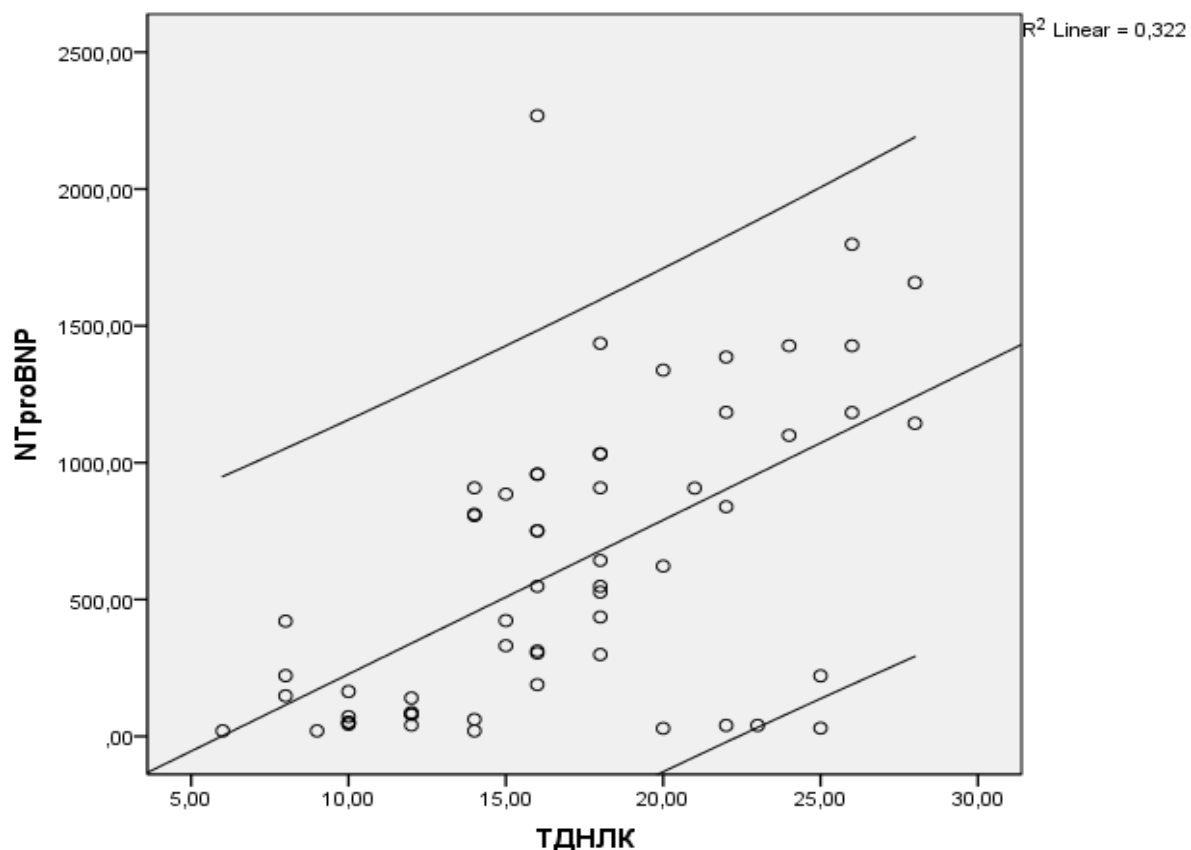
Фигура 5. Съотношение на пациентите с нормални и завишени стойности на NT – proBNP в групата пациенти с ХСН и в контролната група

След статистическа обработка на данните се установи позитивна корелационна зависимост между серумните стойности на NT – proBNP и стойностите на ТДНЛК, $p=0.000$, Pearson correlation $,567$ (Табл.17), (Фиг.6) в изследваната от нас група пациенти с ХСН. Корелация между стойностите на NT – proBNP и ТДНЛК в контролната група пациенти липсва ($p=0,550$).

Таблица 17. Корелационна зависимост между NT – proBNP и ТДНЛК в групата пациенти с ХСН

		NTproBNP	ТДНЛК
NTproBNP	Pearson Correlation	1	,567**
	Sig. (2-tailed)		,000
	N	59	59
ТДНЛК	Pearson Correlation	,567**	1
	Sig. (2-tailed)	,000	
	N	59	59

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).



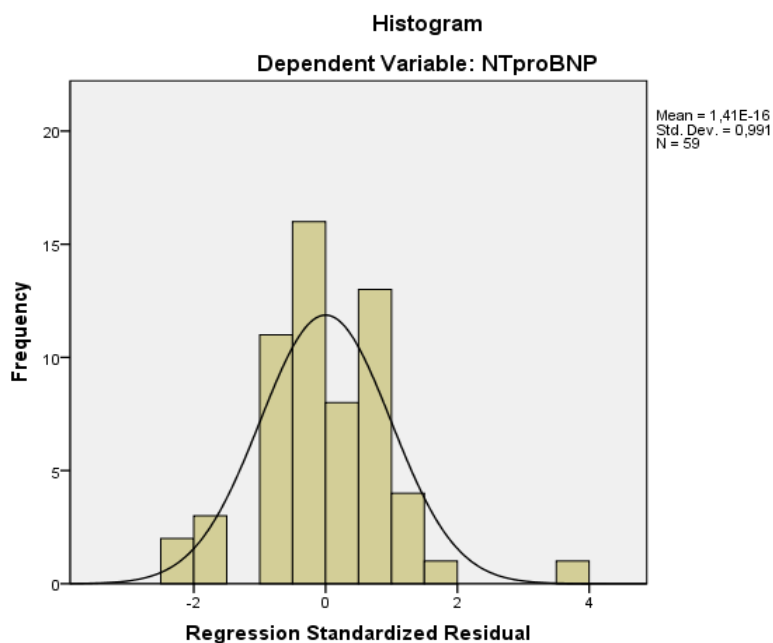
Фигура 6. Корелационна зависимост между плазмените нива на NT – proBNP и ТДН в лява камера при пациенти с ХСН

На таблица 18 и фигура 7 са представени данните от линейния регресионен анализ на корелацията при зависима променлива NT – proBNP и независима – стойностите на ТДН в лява камера.

Таблица 18. Линеен регресионен анализ*

Sign.	R ²	F	β	B
0.000	,322	27,056	,567	56,30

*IV – ТДНЛК, DV – NT – proBNP; R² – квадрат на множествения коефициент на корелация; F – междуфакторен ефект; β – стандартизиран коефициент на регресия, p – ниво на сигнификантност



Фигура 7. Хистограма на корелацията при зависима променлива NT-proBNP и независима променлива ТДНЛК

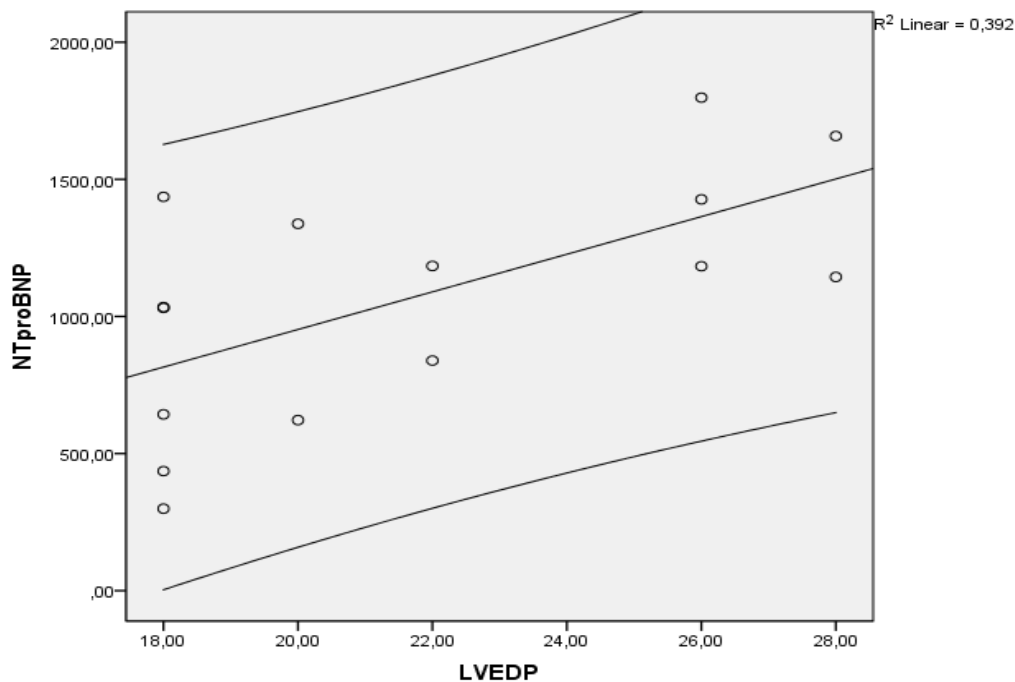
Освен позитивната корелационна зависимост между изследваните променливи NT – proBNP и ТДНЛК от линейния регресионен анализ може да се направи извода, че покачването на ТДНЛК с 1 mmHg води до покачване на стойностите на NT – proBNP със средно 56,30 pg/ml (от 34,62 до 77,98 pg/ml).

В табл.19 са представени резултатите за ролята на NT – proBNP за предикция на ТДНЛК в линейно-регресионен модел, имайки предвид рисковите фактори при изследваните пациенти.

Таблица 19. Роля на NT – proBNP за предикция на ТДНЛК в линейно регресионен модел

Фактор	Standartized Beta	P value
<i>NT - proBNP</i>	,567	,000
<i>Мъжки пол</i>	-,121	,023
<i>Възраст</i>	-,042	,343
<i>Захарен диабет</i>	,213	,171
<i>Артериална хипертония</i>	-,320	,222
<i>Дислипидемия</i>	-,043	,431
<i>Фамилна анамнеза за ИБС</i>	-,120	,442
<i>Тютюнопушене</i>	-,344	,231
<i>ХАНК</i>	-,299	,025
<i>МСБ</i>	,072	,326

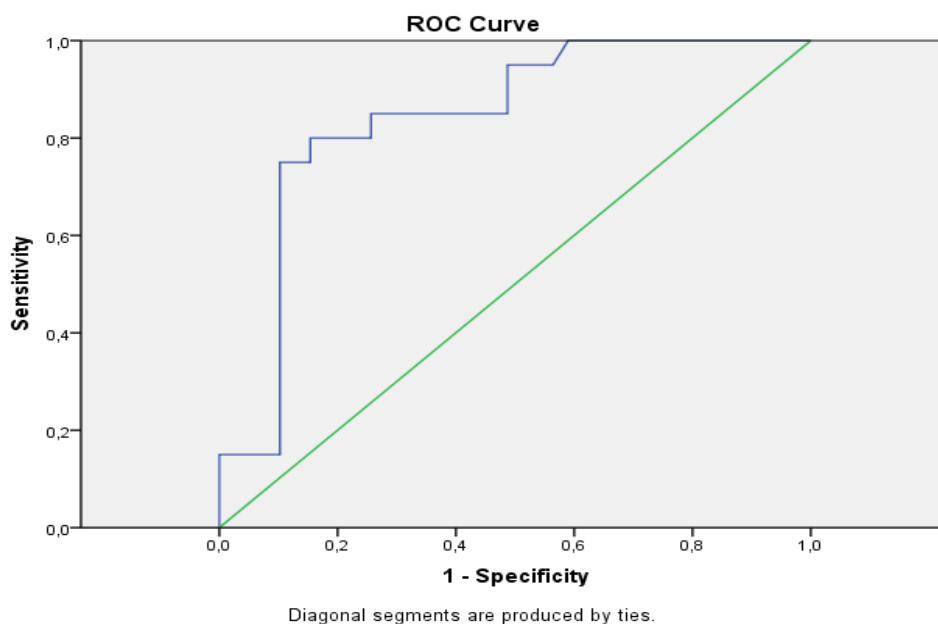
В изследваната от нас група пациенти 15 пациенти са с фракция на изтласкване < 40%. В тази малка подгрупа се наблюдава силна линейна зависимост между стойностите на NT – proBNP и ТДНЛК - $p=0,001$, Pearson correlation , 626 (Фиг.8).



Фигура 8. Корелационни зависимости на NT-proBNP и ТДНЛК при пациенти със симптоматична СН и ФИ < 40%.

В групата пациенти със запазена фракция на изтласкване (> 50%) и диастолна дисфункция – 35 пациенти (59.3%) не се наблюдава корелационна зависимост между изследваните две променливи. Този резултат противоречи на част от публикуваните проучвания. През 2004 год. Maisel A et al. публикуват резултатите от изследване, проведено на 108 пациенти, при които са изследвани стойностите на BNP при пациенти с ехокардиографски данни за диастолна дисфункция и запазена фракция на изтласкване. Авторите заключават, че BNP може да бъде използван като полезен предиктор на повишено ТДНЛК в тази група пациенти. Подобни са резултатите и от проучване на Kasner et al. Различията в получените резултати се дължат на подбора пациенти и разбира се, факта че в настоящото проучване са изследвани серумните нива на NT – proBNP, а при останалите изследвания – на BNP.

Анализ на сензитивността и специфичността на NT-proBNP за изключване на повишено ТДНЛК (Фиг.9)



AUC , 840 (,735 - ,946). P=,000

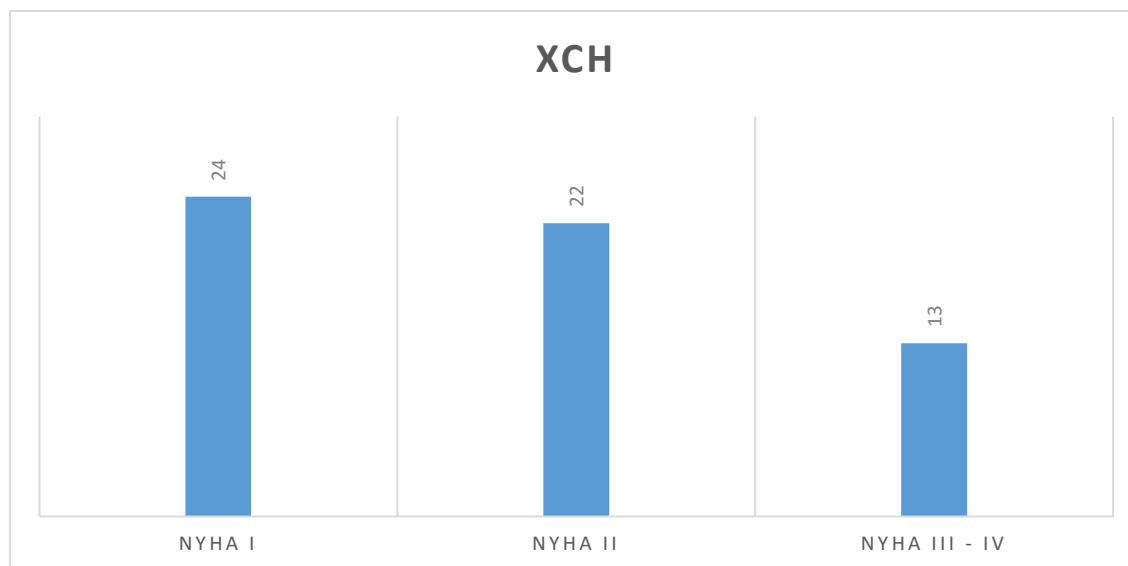
Фигура 9. ROC – крива на предиктивна стойност на NT – proBNP за изключване на повишено ТДНЛК

Според стойностите на площта под кривата NT – proBNP може да се използва за изключване на повишено теледиастолично налягане със специфичност и сензитивност 80%. Стойности на NT – proBNP > 300 pg/ml имат 80% сензитивност и 80% специфичност за изключване на нормално ТДНЛК т.е. ТДНЛК < 15 mmHg.

Данните за позитивната корелационна зависимост между серумните нива на NT – proBNP и инвазивно измерените стойности на ТДНЛК при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност, получени при нашето изследване са сравними с данните от други провеждани изпитвания. В проучване на Maeda et al. [64] е описана позитивна корелация между серумните нива на BNP и ТДНЛК. Проучването, обаче, е направено при пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност и систолна ЛК дисфункция. Този резултат се потвърди и в изследваната от нас малка група пациенти с ФИ < 40%. Позитивната корелационна зависимост между BNP и ТДНЛК се потвърждава и от множество други проучвания [110, 123]. Scardovi A. et al. изследват корелацията на BNP с ТДНЛК и откриват позитивна зависимост на двата показателя при пациенти с диастолическа дисфункция и запазена фракция на изтласкване. Повечето изследователи са използвали серумните нива на BNP, а не на NT – proBNP и голяма част от публикувани проучвания се фокусират върху корелацията на двата фактора при пациенти с подтисната левокамерна функция. Shahabi et al. публикуват през 2011 година проучване за корелацията на NT – proBNP и ТДНЛК при пациенти със запазена и редуцирана ФИ и не установяват връзка между двете изследвани променливи. Авторите обясняват резултата с подбора на пациенти, а именно включването на поредни пациенти, с показания за провеждане на коронарна ангиография със и без симптоматика на сърдечна недостатъчност.

9.3. Корелационни зависимости между серумните нива на NT – proBNP и функционалния клас сърдечна недостатъчност.

В настоящото проучване са включени пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност, отговаряща на I до IV –ти функционален клас по NYHA. Разпределението на пациентите по класове е показано на *фиг. 10*.



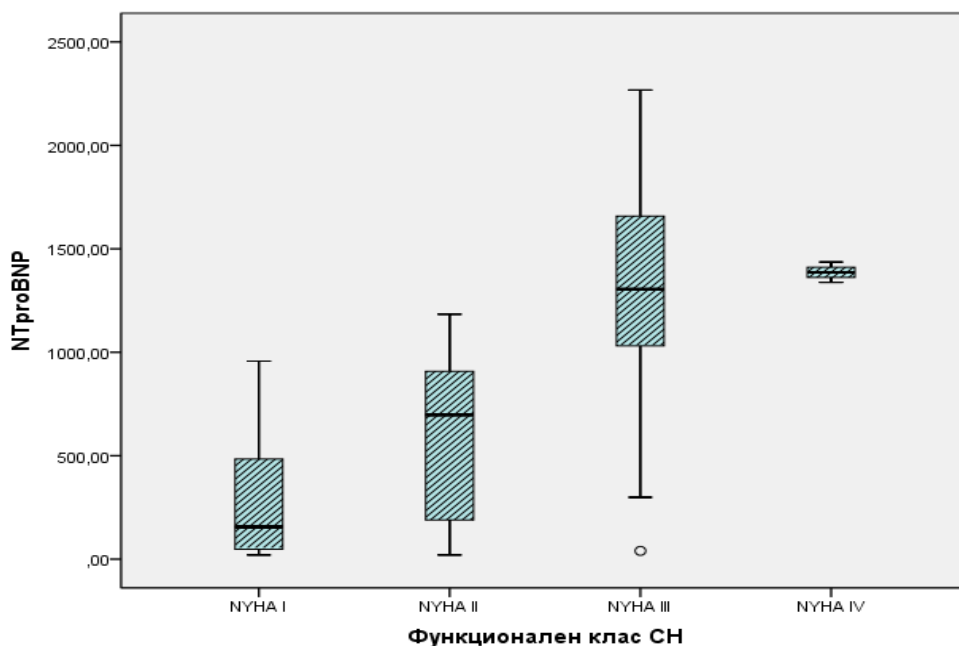
Фигура 10. Разпределение на пациентите по функционален клас CH

При статистическата обработка на данните е установена позитивна корелационна зависимост между серумните нива на NT – proBNP и функционалния клас сърдечна недостатъчност (Табл. 20., Фиг. 11).

Таблица 20: Корелация между NT – proBNP и функционален клас CH

Correlations			NTproBNP	Функционален клас CH
Spearman's rho	NTproBNP	Correlation Coefficient	1,000	,616**
		Sig. (2-tailed)	.	,000
		N	59	59
		Функционален клас CH	Correlation Coefficient	,616**
		Sig. (2-tailed)	,000	.
		N	59	59

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).



Фигура 11. Корелационна зависимост между NT-proBNP и функционалния клас сърдечна недостатъчност

ANOVA – анализът (Табл.21) и POST HOC тестовете при зависима променлива NT – proBNP и фактор функционален клас показаха статистически значима разлика в стойностите на NT – proBNP между функционалните класове, като най-съществени са различията между I – II и III – IV – ти функционален клас (Табл.22)

Таблица 21. ANOVA при зависима променлива NT – proBNP и фактор функционален клас

ANOVA	F	Sign.
	16,500	0.000

* F – междуфакторен ефект;

Таблица 22. Разлики между функционалните класове по отношение стойностите на NT – proBNP (POST HOC TEST)

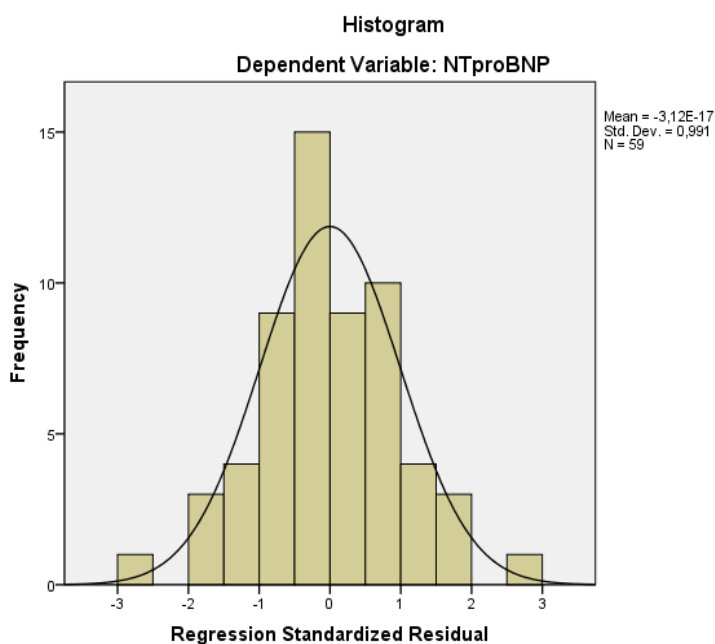
		Sign.
NYHA I	NYHA II	,620
	NYHA III	,000
	NYHA IV	,000
NYHA II	NYHA I	,620
	NYHA III	,001
	NYHA IV	,013
NYHA III	NYHA I	,000
	NYHA II	,001
	NYHA IV	,934
NYHA IV	NYHA I	,000
	NYHA II	,013
	NYHA III	,934

Данните от линейно регресионния анализ потвърдиха наличието на позитивна корелация между серумните нива на NT – pro BNP и функционалният клас сърдечна недостатъчност. Данните са представени в табл. 23. Фиг. 12 представлява хистограмата на линейно-регресионния анализ.

Таблица 23. Линейно регресионен анализ при зависима променлива NT – proBNP и независима – функционален клас по NYHA*

R	R ²	F	Sign.	β	B	Lower CI 95%	Upper CI 95%
671	451	46.746	.000	671	417.2	295	539.3

*R² – квадрат на множествения коефициент на корелация; F – междуфакторен ефект; β – стандартизиран коефициент на регресия, p – ниво на сигнификантност



Фигура 12. Хистограма на линейно регресионния анализ при зависима променлива NT – proBNP и независима – функционален клас по NYHA

След интерпретация на представените данни може да се направи извода, че при влошаване симптоматиката на сърдечната недостатъчност и покачване в следващ функционален клас NT-proBNP се увеличава средно с 417,2 pg/ml (от 295 до 539 pg/ml). Пациентите в III и IV – ти функционален клас имат най-високи NT – proBNP нива като средните стойности в тази група пациенти са 1264 pg/ml \pm 581 pg/ml. 95% от пациентите в III – IV ФК имат плазмени нива на NT – proBNP над 1000 pg/ml.

Резултатите от проведеното от нас изследване за корелационната зависимост между стойностите на NT – proBNP и функционалният клас потвърждават публикуваните в литературата

резултати. През 2003 год в Journal of experimental clinical cardiology, Gremmler et al. публикуват резултатите от проведено от тях изследване на 115 пациенти, при които се открива позитивна корелационна зависимост между измерените стойности на NT – proBNP и функционалният клас сърдечна недостатъчност. Авторите съобщават за голямо стандартно отклонение от стойностите на NT – proBNP в различните класове по NYHA.

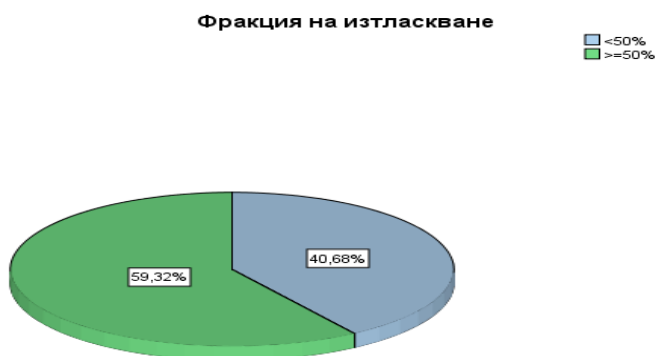
P.J. Hunt et al ^[95] изследват 111 пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност – NYHA I – IV клас и систолна ЛК дисфункция. Авторите съобщават за силна корелационна зависимост между клиничното представяне на пациентите, влошаването или подобряването на симптоматиката и измерените стойности на NT – proBNP. Според Hunt et al. NT – pro BNP е по-сензитивен маркер за клинични влошаване на пациентите от BNP.

През февруари 2006 година в European Heart Journal са публикувани резултатите от международно мултицентрово проучване за използването на NT – proBNP като диагностичен и прогностичен маркер при пациенти с остро декомпенсирала сърдечна недостатъчност. Авторите отчитат позитивна корелационна зависимост между нивата на NT – proBNP и тежестта на симптоматиката (P=0,008).

Подобни са резултатите и от множество други изследвания за връзката между NT – proBNP и клиничното представяне на пациентите с хронична сърдечна недостатъчност.

9.4. Корелационни зависимости между NT – proBNP и фракция на изтласкване на ЛК.

От включените в проучването пациенти в групата с хронична сърдечна недостатъчност 24 пациенти (40,7%) са със систолна ЛК дисфункция, определена като ФИ < 50%. При 35 пациенти (59,3%) ФИ на лява камера е > 50% (Фиг. 13). В контролната група са включени само пациенти с ехокардиографски определена ФИ > 50%.



Фиг. 9. Разпределение на пациентите с ХСН по ФИ

При статистическата обработка на данните за изследваната група пациенти с ХСН се установи негативна корелационна зависимост между левокамерната фракция на изтласкване и серумните нива на NT – proBNP – $p = 0.000$ (Табл.24; Фиг. 14).

Таблица 24. Корелационна зависимост между ФИ и NT – proBNP при пациенти с ХСН

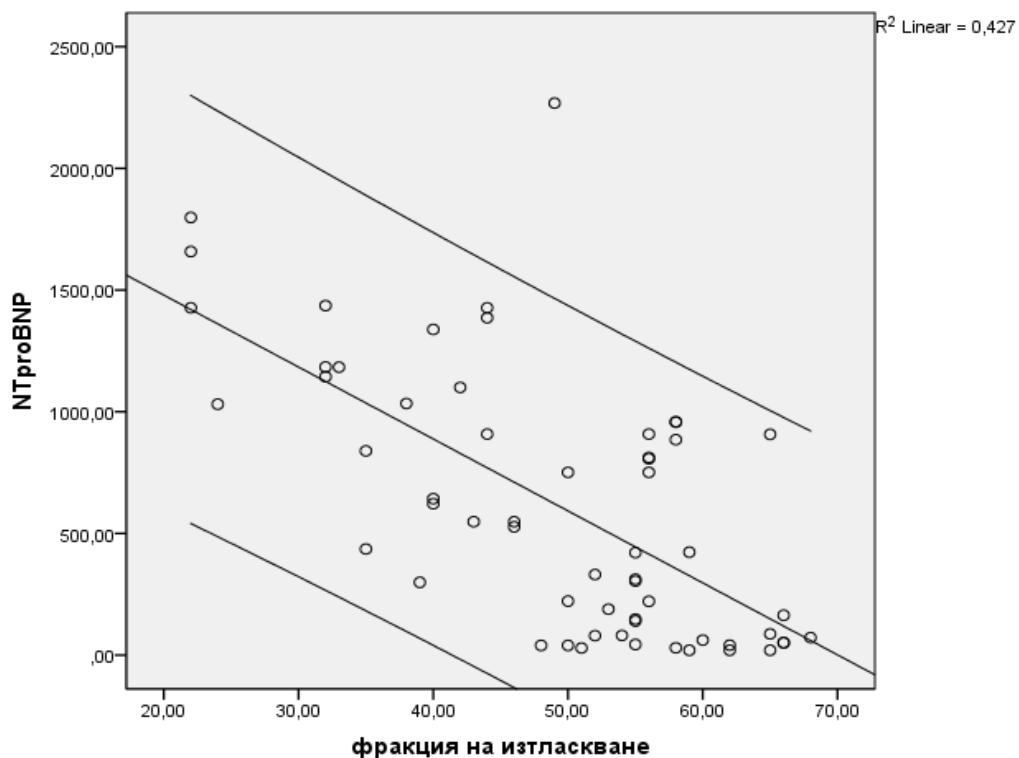
Correlations		фракция на изтласкване	NTproBNP
фракция на изтласкване	Pearson Correlation	1	-,653**
	Sig. (2-tailed)		,000
	N	59	59
NTproBNP	Pearson Correlation	-,653**	1
	Sig. (2-tailed)	,000	
	N	59	59

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Корелация между серумните нива на NT – proBNP и ФИ в контролната група пациенти не се наблюдава, $p=,355$ (Табл. 25)

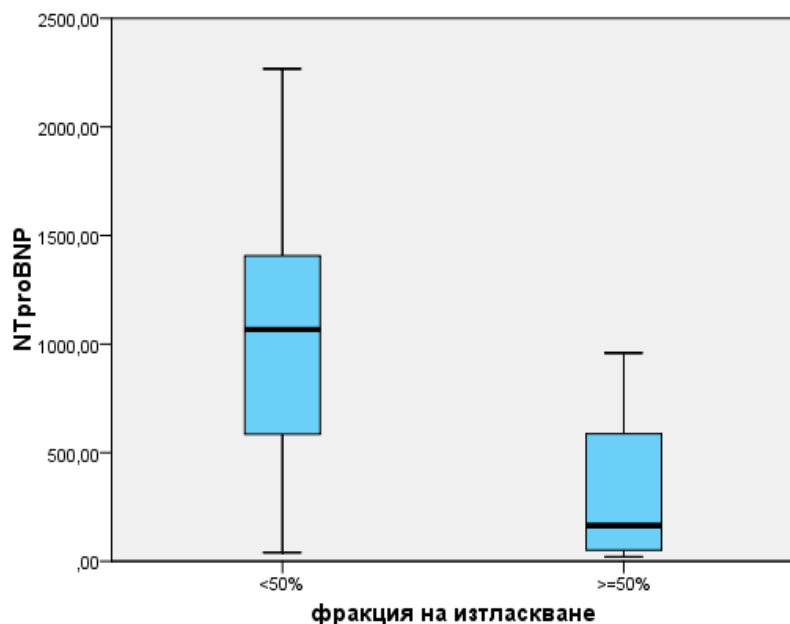
Таблица 25. Корелационна зависимост между ФИ и NT – proBNP в контролната група

Correlations		NTproBNP	фракция на изтласкване
NTproBNP	Pearson Correlation	1	-,213
	Sig. (2-tailed)		,355
	N	21	21
фракция на изтласкване	Pearson Correlation	-,213	1
	Sig. (2-tailed)	,355	
	N	21	21



Фигура 14. Корелационна зависимост между ФИ и NT – proBNP в групата пациенти с ХСН

При разделяне на пациентите в две групи – със запазена фракция на изтласкване (ФИ >50%) и пациенти със систолна ЛК дисфункция (ФИ < 50%) правят впечатление сигнификантно по-ниските нива на NT – proBNP в първата група, в сравнение с втората (Фиг. 15).



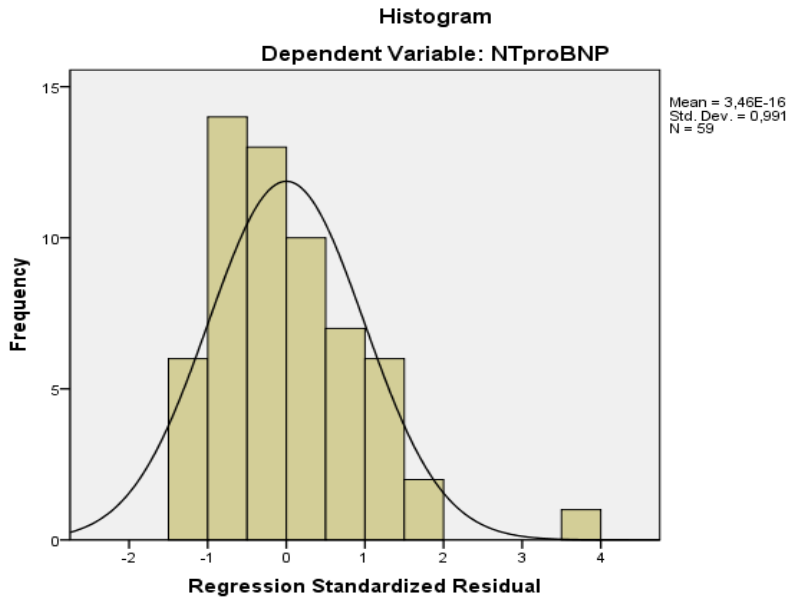
Фигура 15. Разпределение на NT – proBNP при пациенти със запазена и редуцирана ФИ при пациенти с ХСН

При T-test с независима променлива ФИ и зависима NT – proBNP е установена сигнификантна разлика между стойностите на NT – proBNP в двете групи пациенти (p= 0,000). Данните от линейно регресионния анализ потвърдиха наличието на негативна корелация между серумните нива на NT – pro BNP и левокамерната фракция на изтласкване. Данните са представени в табл. 26. Фиг. 16 представлява хистограмата на линейно-регресионния анализ.

Таблица 26. Линейно регресионен анализ при зависима променлива NT – proBNP и независима – фракция на изтласкване*

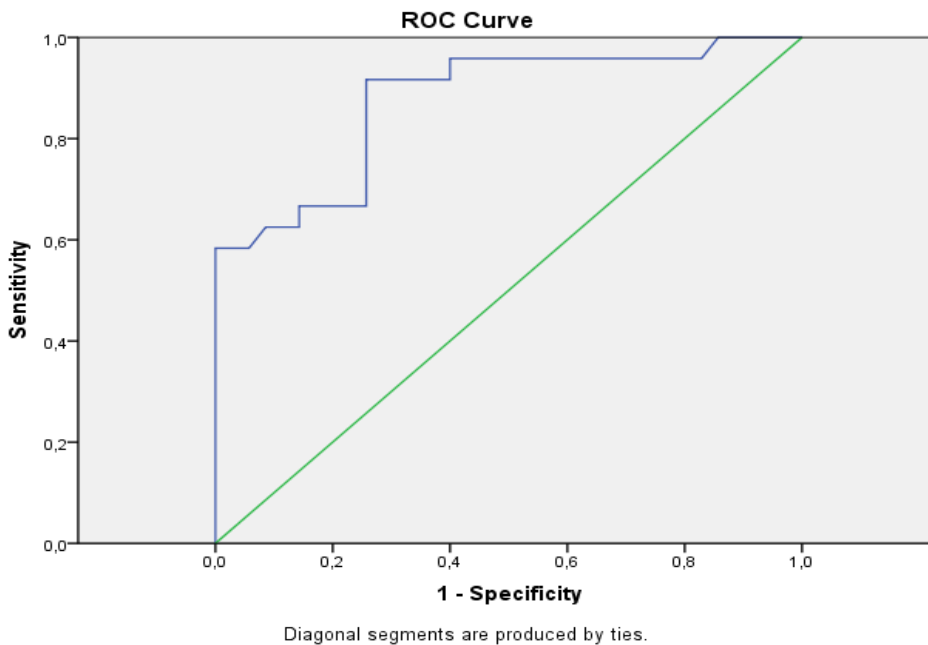
R	R ²	F	Sign.	β	B	Lower CI 95%	Upper CI 95%
,653	,427	42,409	.000	-,653	-29,56	-38,65	-20,47

*R² –квадрат на множествения коефициент на корелация; F – междуфакторен ефект; β – стандартизиран коефициент на регресия, p – ниво на сигнификантност



Фигура 16. Хистограма на линейно-регресионния анализ при зависима променлива NT-proBNP и независима – ФИ на ЛК

Анализ на сензитивността и специфичността на NT – proBNP нивата като предиктор на систолна ЛК дисфункция – ROC- крива (Фиг. 17)



AUC = , 875 (, 782 - , 968)

P=, 001

Фигура 17. ROC – крива: NT-proBNP като предиктор на редуцирана помпена функция на ЛК (ФИ < 50%)

Площта под кривата е ,875 т.е. серумните нива на NT – proBNP са достоверен предиктор за изключване на систолна левокамерна дисфункция. При по-нататъшен статистически анализ на ROC кривата се установява, че стойностите на NT – proBNP < 300 pg/ml имат 95% сензитивност и 70 % специфичност за изключване на систолна левокамерна дисфункция.

Негативната корелационна зависимост между серумните нива на NT – proBNP и фракцията на изтласкване на лява камера, която се открива при изследваните от нас пациенти се подкрепя и от резултатите в редица други проучвания.

Belagavi et al. ^[14] изследват серумните нива на NT – proBNP при 100 пациенти над 60 годишна възраст, постъпващи в спешно отделение по повод оплаквания от задух. Ехокардиографски е определена фракцията на изтласкване. Авторите описват сигнификантно повишаване стойностите на NT – proBNP с влошаване на симптоматиката и негативна корелационна зависимост с фракцията на изтласкване. При пациентите с екстракардиална причина за задух и ехокардиографски определена ФИ > 50% средните стойности на NT – proBNP били значително по-ниски от измерените при пациенти с ЛК систолна дисфункция.

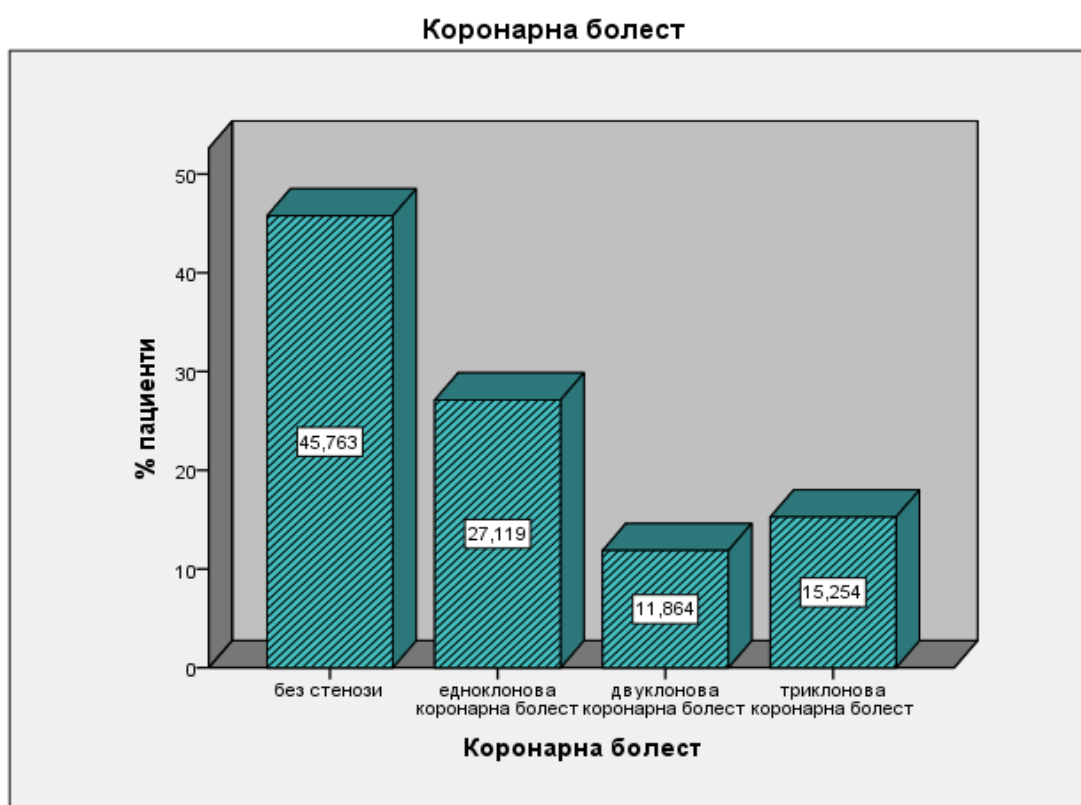
Подобни са и резултатите от проучване на Shaikikh K. et al. ^[113], при което са изследвани 100 пациенти с хронична сърдечна недостатъчност и оплаквания от остро настъпил задух. След обработка на резултатите авторите откриват силна негативна корелация между ехографски измерената фракция на изтласкване и стойностите на NT – proBNP при изследваните пациенти. Авторите определят стойност на NT-proBNP от 300 pg/ml като горно-гранична за изключване на остра сърдечна недостатъчност (предиктивна стойност 100 %).

В проучване, проведено от McDonagh et al., BNP нивата са използвани за детекция на асимптоматична ЛК систолна дисфункция ^[71] (ехографски измерена ФИ < 30%). В това проучване са изследвани 1653 асимптомни пациенти като нивата на BNP били сигнификантно по-високи в групата пациенти с ФИ < 30%. Негативната предиктивна стойност е 97.5%, което показва, че BNP може да се използва като лабораторен тест първа линия за изключване на ХСН. Подобни са резултатите, получени и при други изследвания, при които има обратна зависимост между нивата на BNP и левокамерната фракция на изтласкване от стойности на BNP >811 pg/ml при ФИ <30% до 60 pg/ml при ФИ > 50%. (Fisher Y. et al.).

През 2001 година в American Heart Journal (Am Heart J 2001;141:367-74) Meiser As. et al. публикуват резултатите от изследване за скрининг с бързият BNP тест, сравнен с резултатите от ехокардиографията за определяне на левокамерна функция. Авторите изследват 200 пациенти с първоначално неизвестна фракция на изтласкване. При 105 пациенти с нормална ехокардиография, плазмените нива на BNP са средно 35 pg/ml. При пациенти със систолна или диастолна дисфункция нивата на BNP са значително по-високи – средно 572 pg/ml при пациентите със систолна дисфункция, респективно 391 pg/ml при пациентите с диастолна дисфункция. Авторите заключават, че BNP нивата в плазмата могат да предиктират с голяма точност левокамерния статус. Заедно с ехокардиографията BNP е полезен лабораторен показател за скрининг за левокамерна систолна дисфункция.

9.5. Корелационни зависимости между серумните нива на NT – proBNP и броя на засегнатите коронарни съдове

В настоящото проучване са включени пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност с показания за извършване на селективна коронарна ангиография. Според резултатите от инвазивното изследване пациентите са разделени в 4 групи: пациенти без ангиографски данни за коронарна атеросклероза, пациенти с едноклонова коронарна болест, с двуклонова коронарна болест и триклоново засягане (*фиг.18*). В контролната група са включени пациенти без сърдечна недостатъчност, с показания за извършване на СКАГ и нормални коронарограми.



Фигура 18. Разпределение на пациентите по коронарно-съдово засягане в групата пациенти с ХСН

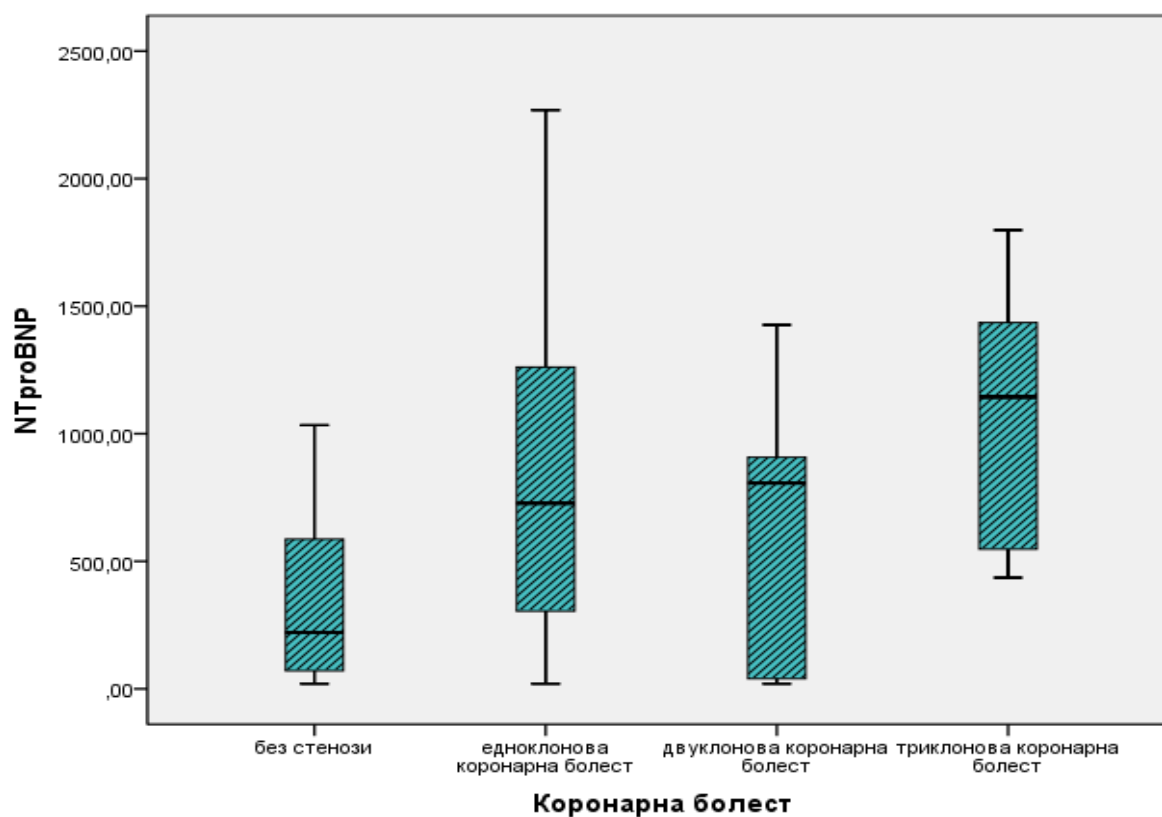
При статистическата обработка на данните е установена позитивна корелационна зависимост между серумните нива на NT – proBNP и степента на коронарно-съдово засягане в групата пациенти с хронична сърдечна недостатъчност (*Табл. 27., Фиг. 19*).

Таблица 27: Корелация между NT – proBNP и коронарното съдово засягане

Correlations			NTproBNP	Коронарна болест
			P	
Spearman's rho	NTproBNP	Correlation Coefficient	1,000	,415**
		Sig. (2-tailed)	.	,001
		N	59	59
		<hr/>		
Коронарна болест	Коронарна болест	Correlation Coefficient	,415**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,001	.
		N	59	59

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

В подгрупата пациенти с исхемична генеза на сърдечната недостатъчност - 32 (54,2%) не се установи корелационна зависимост между стойностите на NT-proBNP и броя засегнати коронарни артерии (p= ,361).



Фигура 19. Зависимост между NT-proBNP и степента на коронарно-съдово засягане

ANOVA – анализът (Табл.28) и POST HOC тестовете при зависима променлива NT – proBNP и фактор коронарна болест показаха статистически значима разлика в стойностите на NT – proBNP между групите ИБС, като най-съществени са различията между групата пациенти без стенози по коронарните артерии и пациентите с триклонова коронарна болест (Табл.29)

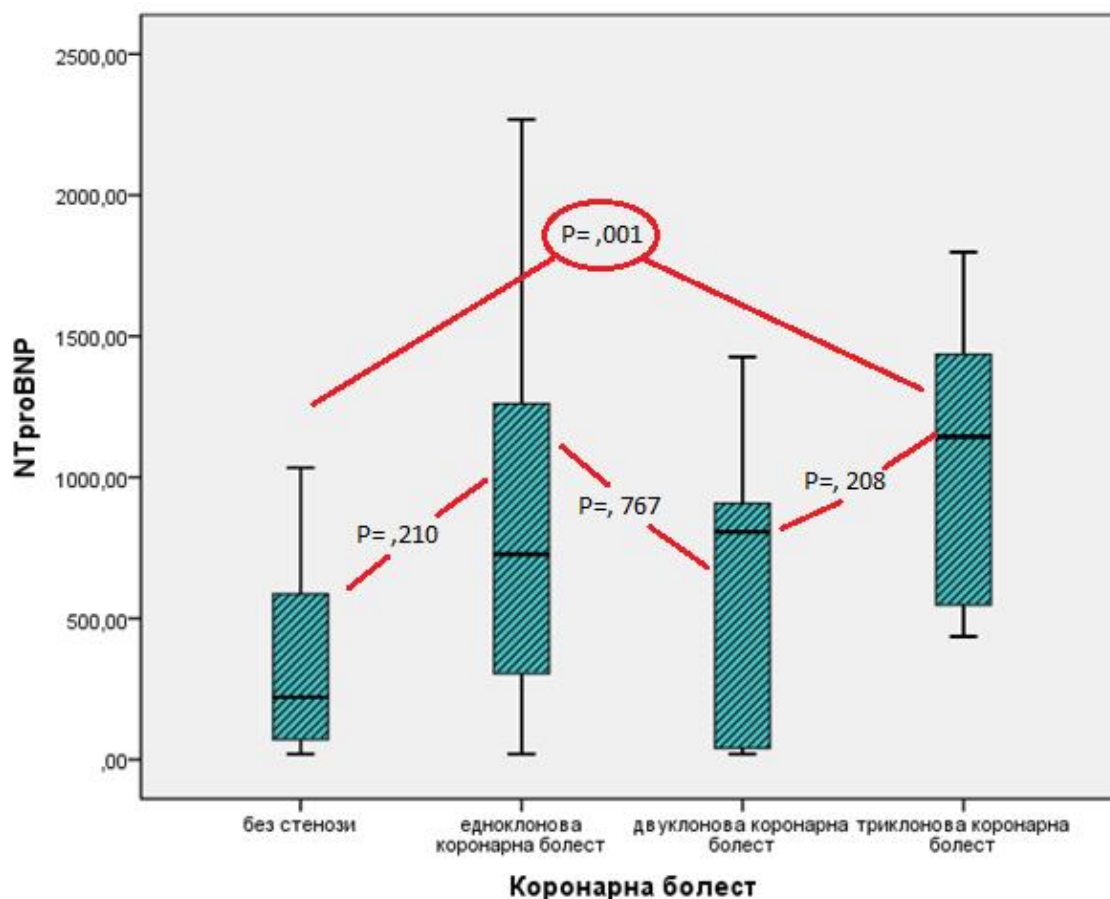
Таблица 28. ANOVA при зависима променлива NT – proBNP и фактор ИБС

ANOVA	F	Sign.
	6,256	0.001

* F – междуфакторен ефект;

Таблица 29. Разлики между коронарното съдово засягане по отношение стойностите на NT – proBNP (POST HOC TEST)

		Sign.
Без стенози	Едноклонова	,021
	Двуклонова	,639
	Триклонова	,001
Едноклонова коронарна болест	Без стенози	,021
	Двуклонова	,767
	Триклонова	,543
Двуклонова коронарна болест	Без стенози	,639
	Едноклонова	,767
	Триклонова	,208
Триклонова коронарна болест	Без стенози	,001
	Едноклонова	,543
	Двуклонова	,208



Фиг.20. Разлики в NT – proBNP между групите пациенти с ХСН с/без коронарна болест

Данните от линейно регресионния анализ потвърдиха наличието на позитивна корелация между серумните нива на NT – pro BNP и степента на коронарно-съдово засягане при пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност. Данните са представени в табл. 30.

Таблица 30. Линейно регресионен анализ при зависима промелива NT – proBNP и независима – коронарна болест*

R	R ²	F	Sign.	β	B	Lower CI 95%	Upper CI 95%
,440	,194	13,687	.000	,440	219	100	337

*R² –квадрат на множествения коефициент на корелация; F – междуфакторен ефект; β – стандартизиран коефициент на регресия, p – ниво на сигнификантност

След интерпретация на представените данни може да се направи извода, че при засягане на втори или трети коронарен съд NT-proBNP се увеличава средно с 219 pg/ml (от 100 до 337 pg/ml.) Пациентите с триклонова коронарна болест имат най-високи NT – proBNP нива.

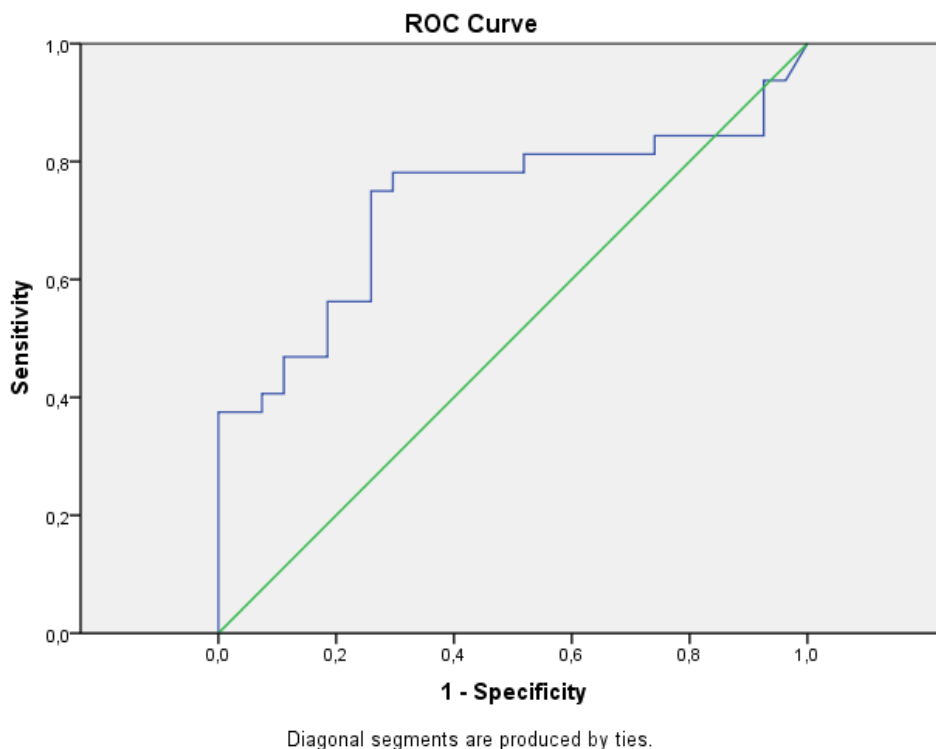
На таблица 31 са представени резултатите от линейно –регресионния анализ на останалите рискови фактори за ИБС за предикция на ИБС

Таблица 31. Роля на NT – proBNP за предикция на ИБС в линейно регресионен модел

Фактор	Standartized Beta	P value
NT - proBNP	,440	,000
Мъжки пол	-,100	,043
Възраст	-,053	,346
Захарен диабет	,193	,071
Артериална хипертония	-,120	,183
Дислипидемия	-,023	,431
Фамилна анамнеза за ИБС	-,020	,440
Тютюнопушене	-,244	,031
ХАНК	-,199	,065
МСБ	,065	,311

От Табл.31 проличва, че в провежданото от нас проучване останалите рискови фактори за ИБС не са свързани със степента на коронарно-съдово засягане. Разбира се, посочените фактори са рискови за наличието на исхемична сърдечна болест, но нямат отношение към броя на засегнатите от аретосклероза коронарни артерии. Според линейно регресионния модел единствено стойностите на NT – proBNP могат да се използват за предикция степента на коронарно засягане. Подобни резултати са описани и от други автори ^[112].

Анализ на сензитивността и специфичността на NT – proBNP като маркер за изключване на коронарно съдово засягане – ROC крива (Фиг.21).



AUC, 728

P=, 003

Фигура 21. ROC – крива. Анализ на сензитивността и специфичността на NT – proBNP като маркер за изключване на коронарно съдово засягане

Площта под кривата е ,728 т.е. серумните нива на NT – proBNP са добър предиктор за изключване на коронарно-съдово засягане. При по-нататъшен статистически анализ на ROC кривата се установява, че стойностите на NT – proBNP < 100 pg/ml имат 80% сензитивност и 65 % специфичност за изключване на исхемична сърдечна болест.

В проведеното от нас проучване пациентите в групата с хронична сърдечна недостатъчност са разделени в две подгрупи – пациенти със систолна левокамерна дисфункция и ФИ < 50%, n= 24 (40.7%) и пациенти с диастолна дисфункция, n= 35 (59.3%). При анализ на резултатите в подгрупата пациенти с ХСН и систолна дисфункция не е установена корелация между стойностите на NT-proBNP и степента на коронарно-съдово засягане (p=0,743). Корелационна зависимост е установена между стойностите на натриуретичния пептид и броя на засегнатите от атеросклероза съдове в групата пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване (p=0,001). Разпределението на пациентите според коронарното-съдово засягане с подгрупата пациенти е както следва: 51,4% (18) пациенти са без стенози по коронарните артерии, 25,7% (9) са с едноклонова коронарна болест, 14,3 % (5) са с двуклонова КБ, с триклоново засягане на коронарните артерии са 8,6% (3) пациенти.

Средната стойност на NT-proBNP при пациенти с ХСН и запазена ФИ без стенози по коронарните артерии е 184,00 ± 185,36 pg/ml, при пациентите с едноклонова коронарна болест е 593,44 ±

377,12 pg/ml, с двуклонова коронарна болест – 719,80 ± 394 pg/ml и най-високи са стойностите при пациенти със засягане на трите коронарни съда – 963,12 ± 25 pg/ml. Поради малкият брой пациенти по-нататъшна статистическа обработка на резултатите не би била достоверна. Необходими са допълнителни изследвания при по-голям брой пациенти за установяване зависимостите между стойностите на натриуретичните пептиди и броя на засегнатите от атеросклероза коронарни артерии при пациенти със СН и запазена фракция на изтласкване.

Една от целите на настоящето проучване е да се дефинира наличието на корелационна зависимост между степента на коронарно-съдово засягане (на базата на проведена СКАГ) и стойностите на NT – proBNP при наличието на други рискови фактори за ИБС. Резултатите от нашето изследване показваха силна корелация между двата фактора. NT – proBNP може да се използва като маркер за предикция не само на тежестта на сърдечната недостатъчност, но и за степен на коронарна атеросклероза. Всъщност повишените нива на NT - -proBNP са свързани с по-висока степен на коронарно съдово засягане, т.е. с по-голяма зона исхемичен миокард, с което може до известна степен да се обясни прогностичната стойност на NT – proBNP при пациенти с ИБС. Подобно по дизайн проучване провеждат Weber et al. ^[135] Те също установяват, че серумните нива на BNP могат да се използват като предиктор за степента на коронарно-съдово засягане при пациенти с ИБС. Подобни наблюдения са описани и в проучвания на Palazuolli et al. при пациенти с остър миокарден инфаркт без ST-елевация ^[96]. Авторите установяват, че по-високите нива на NT – proBNP са свързани с по-голямо разпространение и тежест на миокардната исхемия. Sadanandan et al. установяват, че при пациенти със стойности на BNP > 80 pg/ml стенозите на коронарните артерии и разпространението им са по-тежки отколкото при пациенти със стойности на BNP < 80 pg/ml ^[105]. Namyshayev et al. откриват силна корелационна зависимост между измерените при постъпването стойности на NT – proBNP при пациенти с нестабилна ангина и остър миокарден инфаркт с ST-елевация и броя на засегнатите съдове, както и тежестта на коронарната атеросклероза ^[42]. Получените от нас резултати също подкрепят корелационната зависимост между нивата на NT – proBNP и броя на засегнатите съдове, но изследването ни е направено при пациенти със стабилна ангина пекторис. Друго проучване, проведено в Япония утвърждава NT-proBNP като маркер за степента на коронарно-съдово засягане със сигнификантна негативна предиктивна стойност ^[88]. Nishikimi et al. установяват, че стойностите на NT – proBNP и на ANP, но не и стойностите на BNP корелират със степента на коронарно-съдово засягане, но нито един от пептидите няма достатъчно високи сензитивност и специфичност, за да бъде използван като маркер за предикция на коронарна атеросклероза и брой на засегнатите коронарни съдове ^[89]. В проведеното от тях проучване са сравнени стойностите на пептидите при пациенти без ангиографски данни за ИБС и пациенти с наличие на сигнификантни стенози. Степента на коронарно-съдово засягане не е количествена, а се използва само броят на засегнатите съдове.

Предвид резултатите, получени при проведеното от нас изследване, както и резултатите от други предходни изследвания може да се направи извода, че NT – proBNP е подходящ маркер за определяне тежестта на коронарно-съдово засягане и по-високите стойности на биомаркера са свързани с по-тежко засягане на коронарното съдово русло от атеросклеротичния процес. Поради комплексния характер на факторите, влияещи върху секрецията на натриуретични пептиди, обаче, NT-proBNP не може да бъде използван като категоричен маркер за предикция на коронарна атеросклероза и брой на засегнатите коронарни съдове.

10. Връзка на ТДНЛК с изследваните показатели

10.1. Честотен анализ на изследваните показатели по стойностите на теледиастолното налягане в лява камера

В настоящото проучване са включени 59 пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност, които имат показания за извършване на селективна коронарна ангиография и контролна група от 21 пациенти. Стойностите на ТДНЛК са измерени в хода на инвазивното изследване, непосредствено след вземането на кръв за определяне нивата на NT – proBNP. Изходните характеристики на изследваните пациенти са представени в *табл.33*. Средната стойност на ТДНЛК в групата пациенти с ХСН е $16,84 \pm 5,51$ mmHg. В контролната група са включени само пациенти с ТДНЛК < 15 mmHg като средната стойност на ТДНЛК е $10,42 \pm 1,88$ mmHg. Установена е статистически значима разлика между стойностите на ТДНЛК в контролната група и групата пациенти с ХСН ($p=,000$), (*Табл.32*).

Таблица 32. Средни стойности на ТДНЛК в двете групи пациенти

<i>Група</i>	<i>ТДНЛК</i>	<i>T-Test Sign.</i>
<i>Сърдечна недостатъчност</i>	$16,84 \pm 5,51$ mmHg	0.000
<i>Контролна група</i>	$10,42 \pm 1,88$ mmHg	

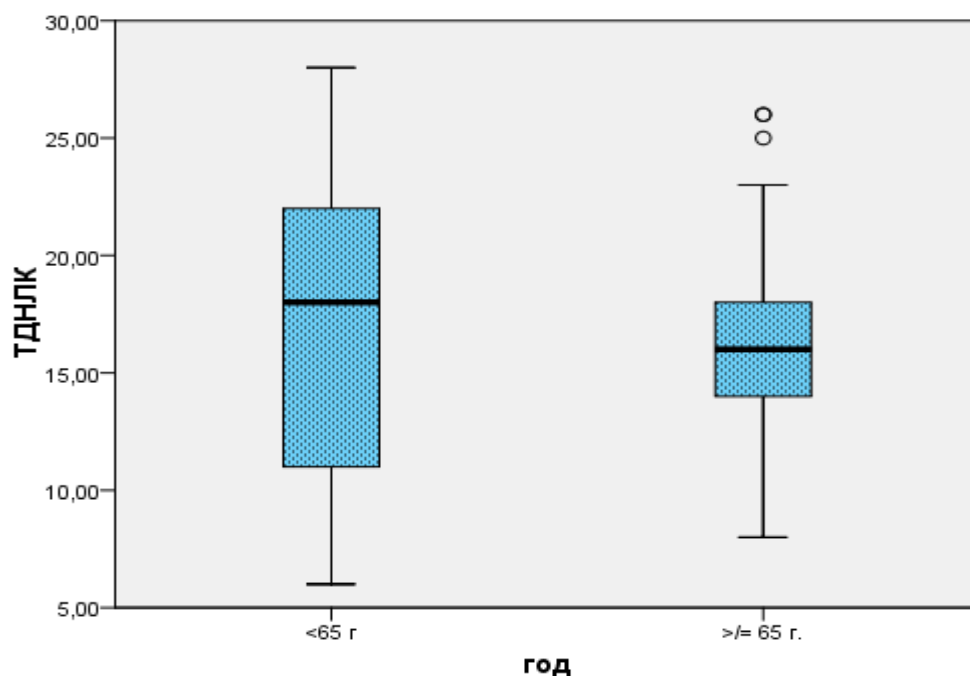
В статистическият анализ на данни ТДНЛК е въведено като зависима количествена променлива. Независимите променливи са фракция на изтласкване, диастолна дисфункция, коронарното-съдово засягане и функционалният клас сърдечна недостатъчност, анализирани като количествени фактори. Независимите качествени променливи включват възраст на пациентите и пол. Разгледани са и стойностите на ТДНЛК при пациентите спрямо сърдечно-съдовите рискови фактори.

За горно-гранична стойност на нормалното теледиастолно налягане е приета 15 mmHg. Над 1/3 от пациентите с ХСН- 20 (33,9%) са със стойности на ТДНЛК < 15 mmHg. Повишено левокамерно теледиастолно налягане се наблюдава при 39 (66,1%) от изследваните пациенти.

При изследваните от нас пациенти средната стойност на ТДНЛК в групата под 65 – годишна възраст е по-висока – $17,18 \pm 6,44$ mmHg спрямо средната стойност при по-възрастните пациенти – $16,56 \pm 4,66$ mmHg. Разликата в стойностите на ТДНЛК е статистически незначима – $p=0,150$. (*Фиг.22*) По отношение на разпределението по пол също няма статистически значима разлика в стойностите на ТДНЛК между двете групи.

Таблица 33. Демографски, клинични и инструментални характеристики при пациенти с ХСН с измерени стойности на ТДНЛК

Характеристика	Брой (%) пациенти/ X ±SD
Възраст ≥ 65 год.	32 (54,2%)
Жени	23 (39%)
Клинични белези	
Предсърдно мъждене (хронично)	14 (23,7%)
Данни за белодробен застой	15 (25,4%)
Среден функционален клас	1.86 ±0.88
Инструментални данни	
ФИ < 50%	24 (40,7%)
Диастолна дисфункция	46 (78%)
ТДНЛК > 15 mmHg	39 (66,1%)
ИБС	32 (54,2%)



Фигура 22. Разлика в средните стойности на ТДНЛК при пациентите под и над 65 – годишна възраст

В таблица 34 е представено разпределението на пациентите по рискови фактори за ССЗ. В изследваната от нас група пациенти като водещ рисков фактор се очертава артериалната хипертония, затлъстяването - 47,5% от пациентите са с индекс на телесна маса > 25 кг/кв.м, последвани от фамилната обремененост, дислипидемията и тютюнопушенето.

Таблица 34. Разпределение на пациентите по рискови фактори

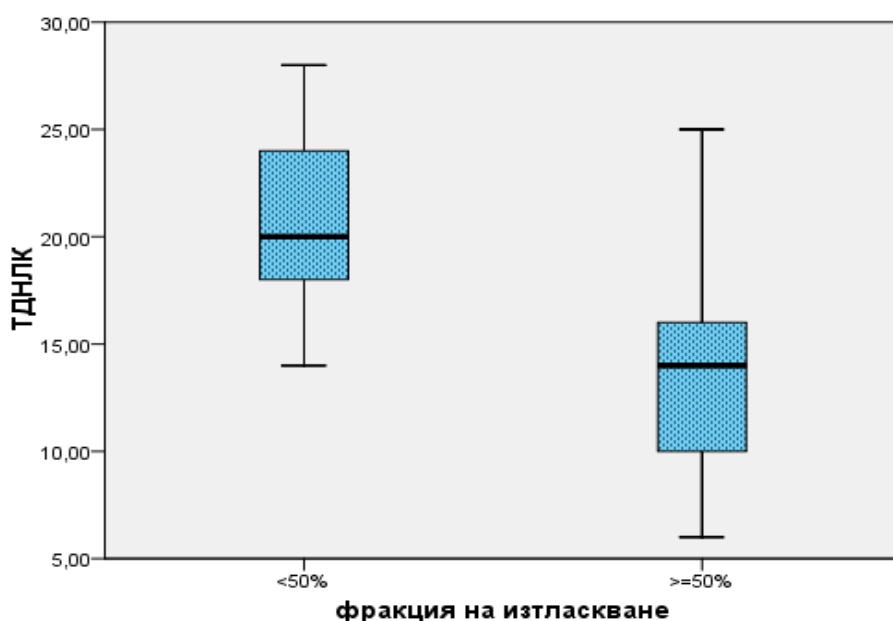
Характеристика	Брой / % пациенти	
	ХСН	Контрола
Захарен диабет	13 (22%)	6 (28,6%)
Артериална хипертония	52 (88,1%)	-
Дислипидемия	21 (35,6%)	11 (52,4%)
Фамилна обремененост за ИБС	23 (39%)	9 (42,9%)
Тютюнопушене	21 (35,6%)	12 (57,1%)
ХАНК	7 (11,9%)	-
Мозъчно-съдова болест	21 (35,6%)	-
Затлъстяване (ИТМ > 25 кг/кв.см)	28 (47,5%)	11 (54,2%)

Таблица 35. Средните стойности на ТДНЛК при изследваните характеристики в групата пациенти с ХСН

Характеристика	СРЕДНА стойност на ТДНЛК ± SD	P
Възраст ≥ 65 год.	16,56 ± 4,66	0,150
Възраст < 65 год.	17,18 ± 6,44	
Жени	16,47 ± 5,30	0,320
Мъже	17,43 ± 5,89	
Клинични белези		
Предсърдно мъждене	19,50 ± 6,30	0,094
Синусов ритъм	16,02 ± 5,03	
Данни за белодробен застои	19,46 ± 6,68	0,320
Без застои	15,95 ± 4,81	

Функционален клас		
I -ви	16,24 ± 5,81	
II - ри	16,54 ± 4,32	
III - ти	18,66 ± 6,78	0,440
IV - ти	18,84 ± 5,51	
Инструментални данни		
ФИ < 50%	20,83 ± 3,99	<u>0,000</u>
ФИ > 50%	14,11 ± 4,70	
NT – proBNP <100pg/ml	13.81 ± 5.60	<u>0.009</u>
NT - proBNP > 100 pg/ml	17.97 ± 5.09	
ИБС		
Без стенози	14,41 ± 4,37	
Едноклонова болест	18,18 ± 5,06	<u>0,001</u>
Двуклонова болест	18,00 ± 6,02	
Триклонова болест	21,77 ± 5,04	

24 пациенти (40, 7%) от включените в изследването са с подтисната левокамерна функция (ФИ < 50%). Средните стойности на ТДНЛК в тази група пациенти са сигнификантно по-високи ($p=0.000$) спрямо стойностите на ТДНЛК в групата пациенти със запазена фракция на изтласкване - $20,83 \pm 5,60$ спрямо $14,11 \pm 4,70$ mmHg (Фиг. 23). Интересен е фактът, че пациентите с диастолна дисфункция, включени в изследването имат по-ниски средни стойности на ТДНЛК от пациентите със систолна ЛК дисфункция – $12,56 \pm 4,25$ mmHg. Най-ниски са стойностите на ТДНЛК в контролната група - $10,42 \pm 1,88$ mmHg.



Фигура 23. ТДНЛК при пациенти с ХСН с подтисната и запазена ФИ

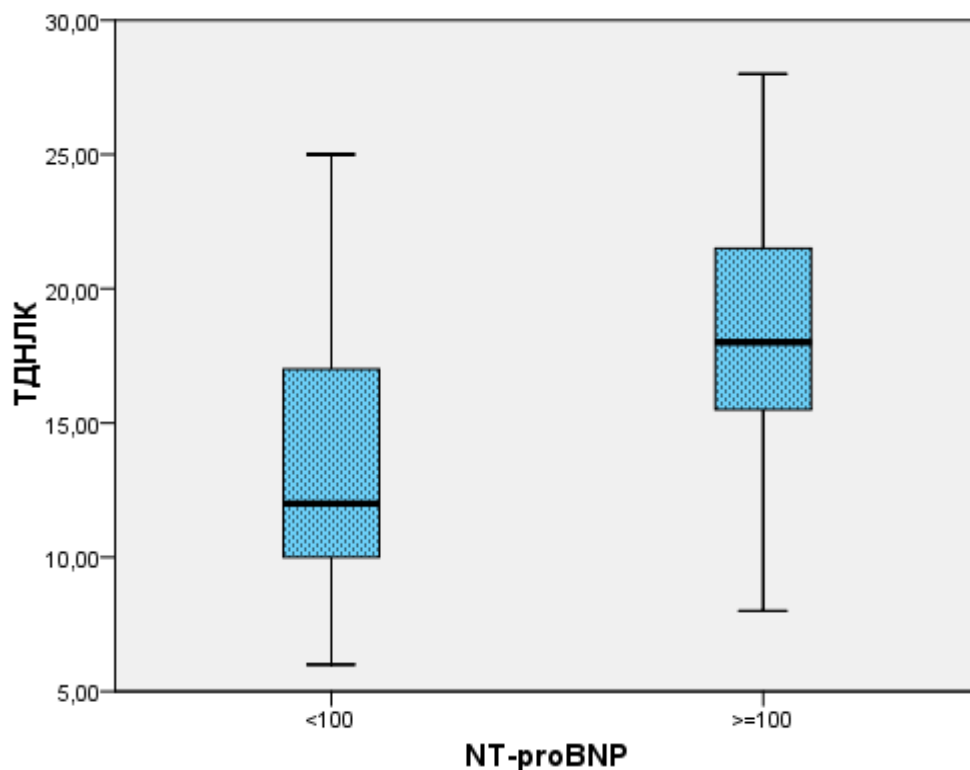
От общо 59 пациенти 14 (23,7%) са с предсърдно мъждене. Наблюдват се по-високи средни стойности на ТДНЛК в тази група пациенти – $19,50 \pm 6,30$ mmHg спрямо стойностите в групата пациенти в синусов ритъм – 16.02 ± 5.03 mmHg. Разликите в стойностите на ТДНЛК между вдете групи пациенти, обаче, не са сигнификантни ($p= 0.094$).

При пациентите с клинично-инструментални данни за белодробен застои също средните стойности на ТДНЛК са по-високи отколкото в групата пациенти без, но разликата не е статистически значима ($p=0,320$).

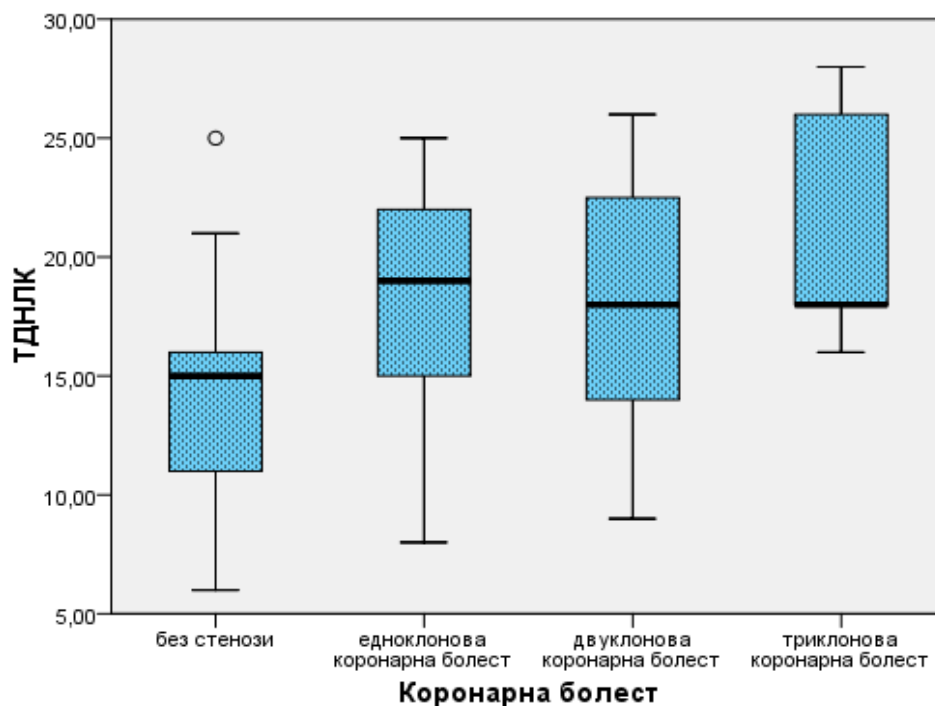
По отношение на стойностите на NT - proBNP пациентите са разделени в две групи – с NT – proBNP < 100 pg/ml (16 пациенти) и над 100 pg/ml (43 пациенти). Средните стойности на ТДНЛК във втората група т.е. при пациентите с високи нива на NT-proBNP са сигнификантно по-високи ($p= 0,009$) спрямо групата пациенти с NT – proBNP < 100 pg/ml – $17,97 \pm 5,09$ mmHg спрямо 13.81 ± 5.60 mmHg (Фиг.24)

Високи стойности на ТДНЛК се измерват също така при пациенти с триклонова коронарна съдова болест, като се наблюдава линейна зависимост между средните стойности на ТДНЛК при нарастване броя на засегнатите коронарни съдове (Фиг.25).

Не се наблюдава сатистически значима разлика между средните стойности на ТДНЛК в различните функционални класове сърдечна недостатъчност ($p=0,440$).



Фигура 24. ТДНЛК при пациенти с NT – proBNP под и над 100 pg/ml



Фигура 25. Стойности на ТДНЛК при пациенти с ИБС

Пациентите с високи стойности на ТДНЛК са предимно пациенти, със систолна ЛК дисфункция, с повишени стойности на NT – ргоBNP и исхемична сърдечна болест - наблюдава се увеличаване на средните стойности на ТДНЛК при пациенти с ИБС с увеличаване на броя на засегнатите съдове. По отношение на функционалния клас сърдечна недостатъчност не се наблюдава статистически значима разлика в средните стойности на ТДНЛК между пациентите в различните функционални класове.

Връзка на ТДНЛК с изследваните показатели

Факторите, различаващи се статистически значимо между групите с високи, съответно ниски стойности на ТДНЛК са също така и статистически значими предсказващи фактори за ТДНЛК в еднофакторния линейно-регресионен анализ (табл. 36).

Таблица 36. Еднофакторен линейно-регресионен анализ*

Характеристика	R2	F	β	P
Възраст \geq 65 год.	,003	,184	-,057	NS
Жени	,086	,424	,086	NS
Клинични белези				
ПМ	,324		,178	NS
Белодробен застой	,105		,249	NS
Функционален клас	,056		,085	NS

Инструментални данни

ФИ < 50%

NT -proBNP > 100 pg/ml	,365	32,744	-,604	0.000
ИБС	,339	7,391	,339	0,004
	,460	15,297	,460	0.000

*R2 –квадрат на множествения коефициент на корелация; F – междуфакторен ефект; β – стандартизиран коефициент на регресия, p – ниво на сигнификантност

Дефинирането на факторите с предсказващ ефект върху ТДНЛК е с първостепенна важност за определяне на приоритетите при избора на терапевтичен подход, както и формулиране на подгрупите пациенти с висок риск от усложнения.

Пациенти със систолна ЛК дисфункция и сърдечна недостатъчност обичайно имат и повишени стойности на ТДН в лява камера. Хемодинамичната характеристика на систолната сърдечна недостатъчност включва намален контрактилитет на камерата и повишени налягания на пълнене. В това отношение резултатите от проведеното от нас проучване подкрепят ролята на намалената фракция на изтласкване като прогностичен маркер за повишено ТДНЛК.

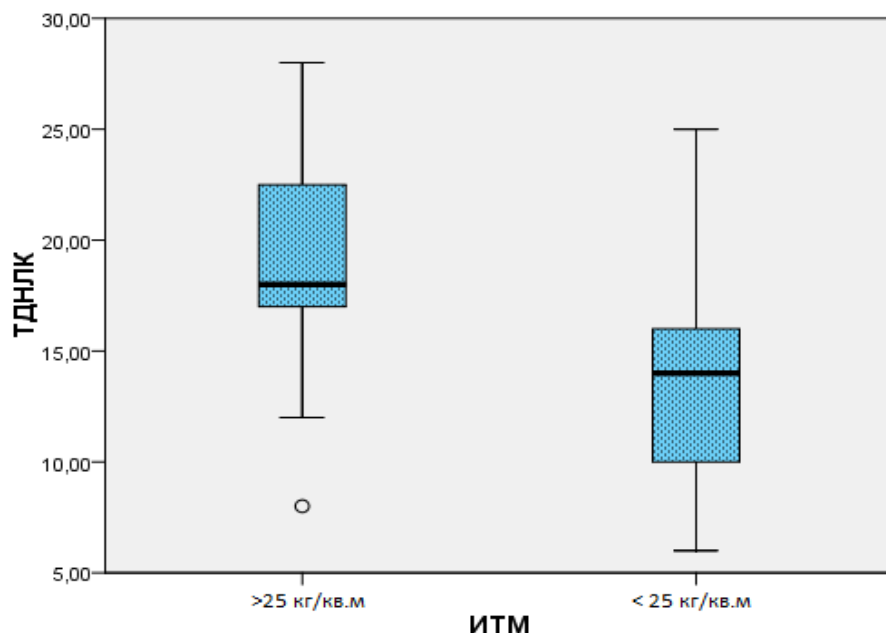
Пациентите с ИБС в хода на миокардна исхемия имат завишени стойности на ТДНЛК по два основни механизма – увеличена ригидност на миокарда и подтискане на левокамрната функция (Mann et al). Това обяснява получените от нас резултати за връзката между ТДНЛК и броя на засегнатите от атеросклероза коронарни артерии.

По отношение на сърдечно-съдовите рискови фактори и разглеждането на самостоятелното им влияние върху стойностите на ТДНЛК чрез независим Т-тест се установи, че няма статистически значима разлика между групите с и без АХ, между диабетици и недиабетици, пушачи и непушачи (Табл. 37).

Табл.37. Влияние на сърдечно-съдовите рискови фактори върху ТДНЛК

Наличие на рисков фактор	ТДНЛК ±SD	Sign.
АН	16.86±5.670	.922
Захарен диабет	17,07±6,02	,877
Тютюнопушене	16,85±5,83	,922
Дислипидемия	18,14±5,35	,179
ИТМ > 25 кг/кв.м ИТМ < 25 кг/кв.м	19,67±4,67 13,71±4,64	,000
Фамилна обремененост	18,13±5,97	,155

От *таблица 37* проличава, че статистически значима разлика в стойностите на ТДНЛК има единствено между групите пациенти с нормално и наднормено тегло. При пациентите с обезитет се наблюдават сигнификантно по-високи стойности на ТДНЛК спрямо групата пациенти с нормално тегло, независимо от останалите рискови фактори (*Фиг.26*).



Фиг.26. ТДНЛК при пациенти с нормално и наднормено тегло

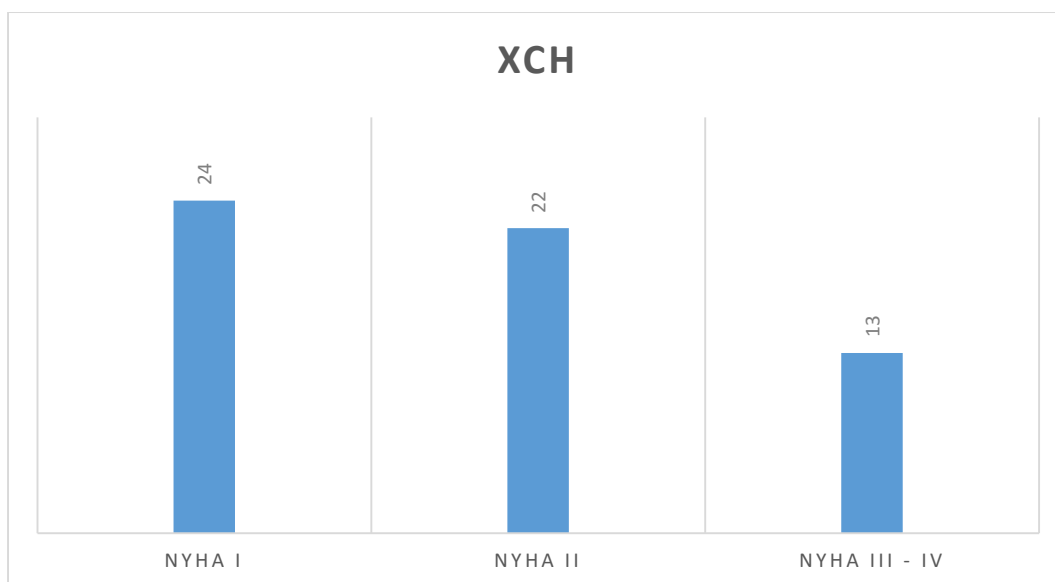
Подобни наблюдения за влиянието на наднорменото тегло върху ТДНЛК са описани и от други автори. Alfred J Kaltman et al изследват ефекта на затлъстяването върху сърдечната функция и хемодинамичните параметри. Авторите установяват горно-гранични и повишени стойности на ТДНЛК при пациенти с ИТМ > 30 кг/кв.м в покой и маркантно повишаване на ТДНЛК при физическо натоварване. Стойностите на ТДНЛК показали статистически значима разлика между групата пациенти с обезитет и контролната група с ИТМ < 30 кг/кв.м.

Пациентите с обезитет са хиперволемични и с пропорционално на теглото им повишен СМО. Хиперволемията и хипердинамичното състояние на циркулацията при намалена разтегливост на кръвоносните съдове при тези пациенти водят до циркулаторен застой. Последният е причина за повишени налягания на ЛК пълнене, без наличието на съпътстващо сърдечно заболяване. Циркулаторният застой при някои пациенти може да доведе до развитие на синдром на алвеоларна хиповентилация. Описаните хемодинамични промени са характерни за пациенти с обезитет и са обратими при редукция на теглото.

В заключение - установяват се значими различия в разпределението на изследваните фактори в дефинираните категории ТДНЛК. Средните стойности на ТДНЛК са завишени при пациенти с понижена фракция на изтласкване и исхемична болест на сърцето. По-високи са стойностите на ТДНЛК при пациенти с повишени NT-proBNP нива. По отношение на рисковите фактори влияние върху ТДНЛК оказва затлъстяването на пациентите като се наблюдават значително по-високи стойности на ТДНЛК при обезни пациенти.

10.2. Корелационни зависимости между ТДНЛК и функционалният клас по NYHA

В настоящото проучване са включени пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност, отговаряща на I до IV –ти функционален клас по NYHA. Разпределението на пациентите по класове е показано на *фиг. 27*.



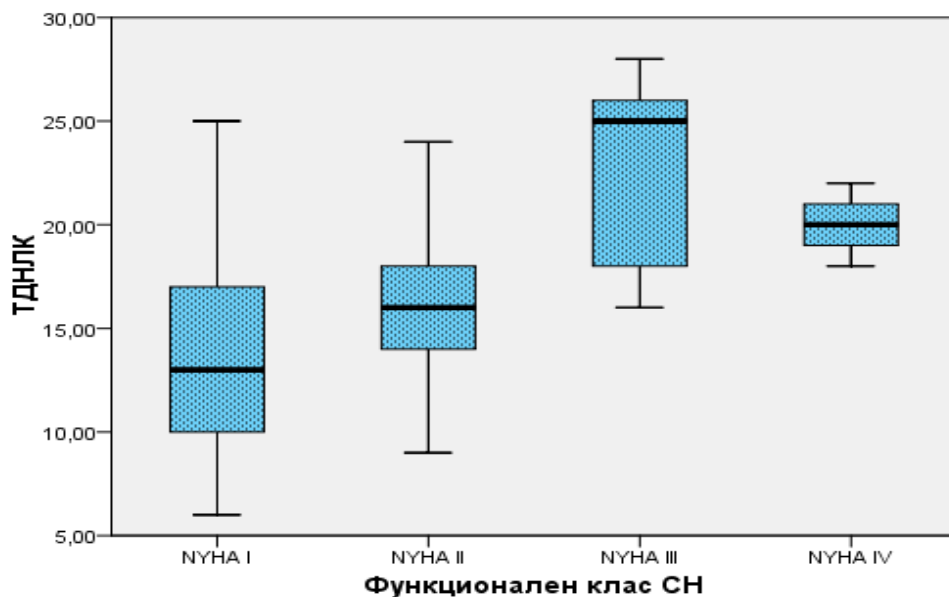
Фигура 27. Разпределение на пациентите по функционален клас СН

При статистическата обработка на данните е установена позитивна корелационна зависимост между ТДНЛК и функционалният клас сърдечна недостатъчност (*Табл. 38., Фиг. 28*).

Таблица 38: Корелация между ТДНЛК и функционален клас СН

Correlations		ТДНЛК	Функционален клас СН
Spearman's rho ТДНЛК	Correlation Coefficient	1,000	,542**
	Sig. (2-tailed)	.	,000
	N	59	59
Функционален клас СН	Correlation Coefficient	,542**	1,000
	Sig. (2-tailed)	,000	.
	N	59	59

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).



Фигура 28. Корелационна зависимост между ТДНЛК и функционалният клас сърдечна недостатъчност

ANOVA – анализът (Табл.39) и POST HOC тестовете при зависима променлива ТДНЛК и фактор функционален клас показаха статистически значима разлика в стойностите на ТДНЛК между функционалните класове, като най-съществени са различията между I – III и II – III – ти функционален клас (Табл.40)

Таблица 39. ANOVA при зависима променлива ТДНЛК и фактор функционален клас

ANOVA	F	Sign.
	10,387	0.000

* F – междуфакторен ефект;

Таблица 40. Разлики между функционалните класове по отношение стойностите на ТДНЛК (POST HOC TEST)

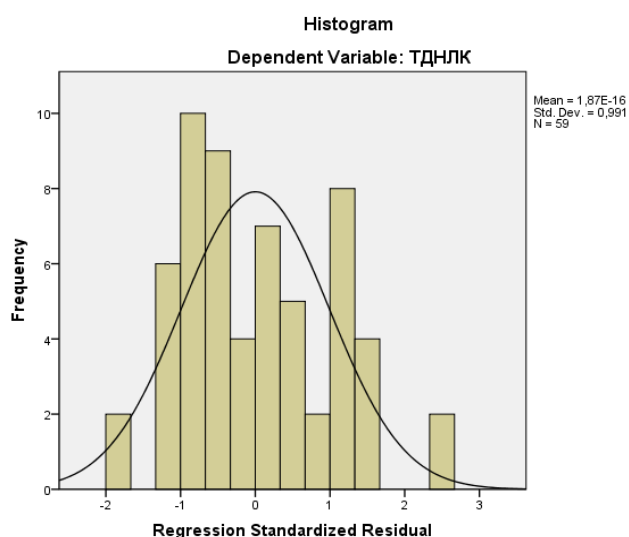
		Sign.
NYHA I	NYHA II	,250
	NYHA III	,000
	NYHA IV	,150
NYHA II	NYHA I	,250
	NYHA III	,001
	NYHA IV	,604
NYHA III	NYHA I	,000
	NYHA II	,001
	NYHA IV	,686
NYHA IV	NYHA I	,150
	NYHA II	,604
	NYHA III	,686

Данните от линейно регресионния анализ потвърдиха наличието на позитивна корелация между стойностите на ТДНЛК и функционалният клас сърдечна недостатъчност. Данните са представени в табл. 41. Фиг. 29 представлява хистограмата на линейно-регресионния анализ.

Таблица 41. Линейно регресионен анализ при зависима променлива ТДНЛК и независима – функционален клас по NYHA

R	R ²	F	Sign.	β	B	Lower CI 95%	Upper CI 95%
,536	,287	22,981	.000	,536	3,35	1,95	4,75

*R² –квадрат на множествения коефициент на корелация; F – междуфакторен ефект; β – стандартизиран коефициент на регресия, p – ниво на сигнификантност



Фигура 29. Хистограма на линейно-регресионния анализ при зависима променлива ТДНЛК

След интерпретация на представените данни може да се направи извода, че при влошаване симптоматиката на сърдечната недостатъчност и покачване в следващ функционален клас ТДНЛК се увеличава средно с 3,35 mmHg (от 1.95 до 4.75 mmHg). Пациентите в III -ти функционален клас имат най-високи стойности на ТДНЛК, което може да се обясни с по-интензивната диуретична терапия при пациентите в IV – ти Ф.К. по NYHA.

Връзката между повишеното теледиастолно налягане и клиничната симптоматика при пациентите с хронична сърдечна недостатъчност е описана при различни клинични изследвания. Rihal et al. [23] изследват 102 пациенти с дилатативна кардиомиопатия и ги проследяват за 4 години. Авторите установяват корелационна зависимост между стойностите на ТДНЛК и клиничната симптоматика при пациентите, като според тях наляганията на ЛК пълнене са предиктор за преживяемостта на пациентите със систолна ЛК дисфункция.

Подобни са резултатите и от проучване, проведено от Spreavack M. et al [26] според които ТДНЛК корелира с функционалния клас по NYHA и е предиктор на преживяемостта при пациенти със СН, независимо от фракцията на изтласкване на ЛК.

Теледиастолното налягане и връзката му с клиничната симптоматика при пациенти със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване е изследвано от Zile M. et al. [77]. Авторите изследват 62 пациенти със запазена ФИ, хоспитализирани по повод симптоми на СН, като 92% от тях имали инвазивно измерени стойности на ТДНЛК > 16 mmHg. Установяват позитивна корелационна зависимост между ТДНЛК и клиничната симптоматика и при пациенти без систолна ЛК дисфункция.

10.3. Корелационни зависимости между ТДНЛК и фракция на изтласкване на ЛК.

От включените в проучването пациенти с ХСН 24 пациенти (40,7%) са със систолна ЛК дисфункция, определена като ФИ < 50%. При 35 пациенти (59,3%) ФИ на лява камера е > 50% (Фиг. 30.). В контролната група са включени само пациенти с ФИ > 50%.



Фиг. 30. Разпределение на пациентите по ФИ в групата с ХСН

При статистическата обработка на данните за изследваната група пациенти с хронична сърдечна недостатъчност се установи негативна корелационна зависимост между левокамерната фракция на изтласкване и стойностите на ТДНЛК– $p = 0.000$ (Табл.42), (Фиг. 31, 32).

Таблица 42. Корелационна зависимост между ФИ и ТДНЛК при пациенти с ХСН

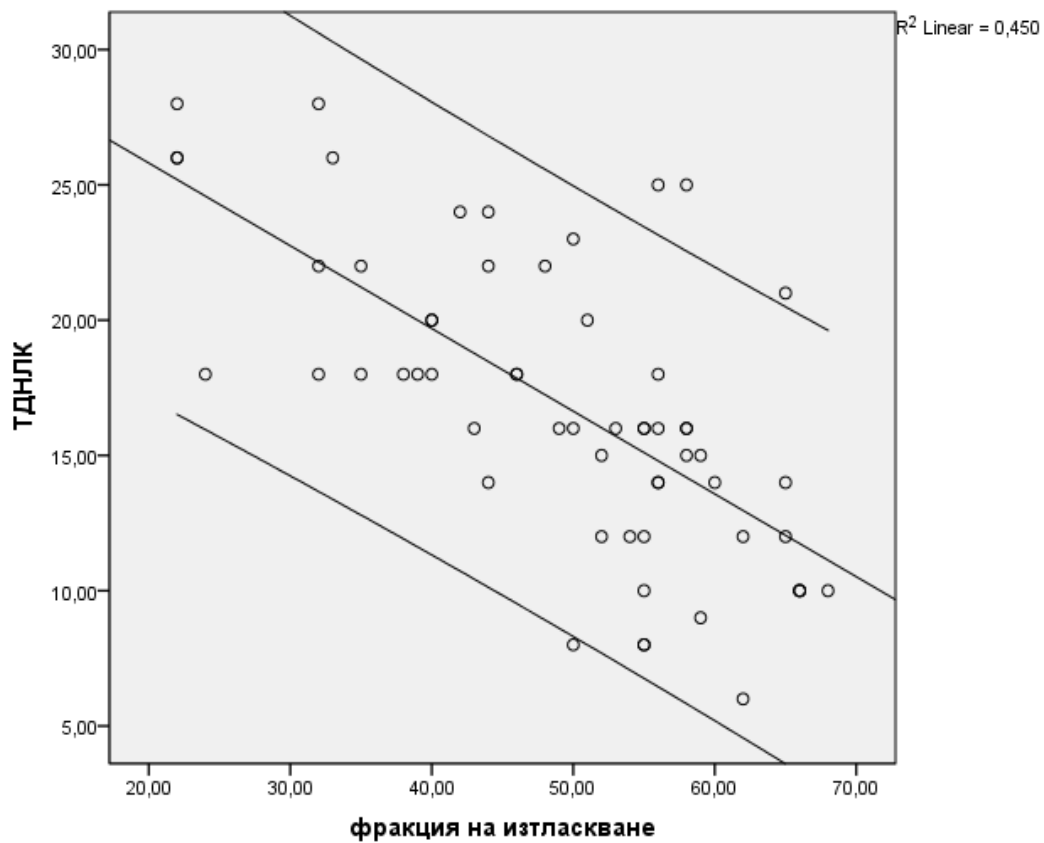
Correlations			
		ТДНЛК	фракция на изтласкване
ТДНЛК	Pearson Correlation	1	-,671**
	Sig. (2-tailed)		,000
	N	59	59
фракция на изтласкване	Pearson Correlation	-,671**	1
	Sig. (2-tailed)	,000	
	N	59	59

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

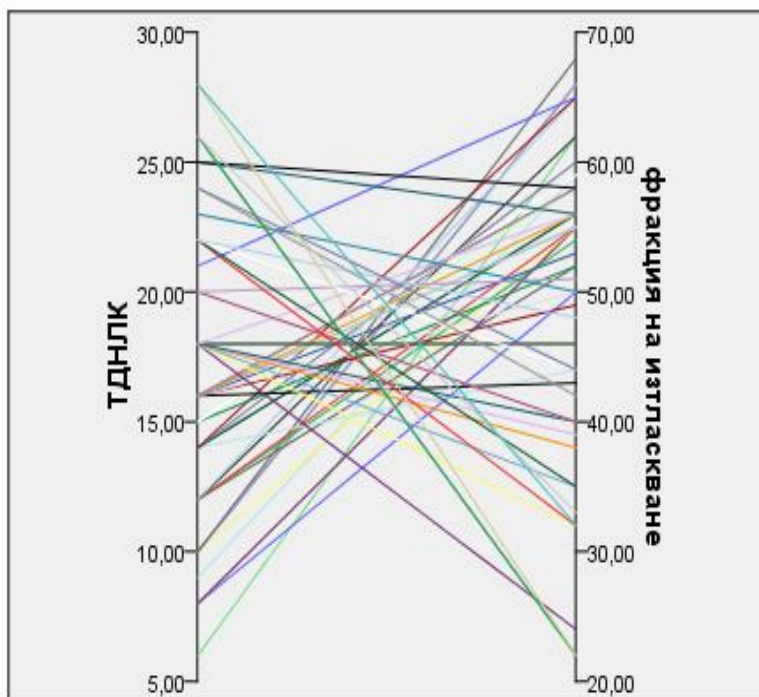
В контролната група не се установи корелационна зависимост между стойностите на ТДНЛК и фракцията на изтласкване $r = ,783$ (Табл.43)

Таблица 43. Корелационна зависимост между ФИ и ТДНЛК в контролната група пациенти

Correlations			
		фракция на изтласкване	ТДНЛК
фракция на изтласкване	Pearson Correlation	1	-,064
	Sig. (2-tailed)		,783
	N	21	21
ТДНЛК	Pearson Correlation	-,064	1
	Sig. (2-tailed)	,783	
	N	21	21

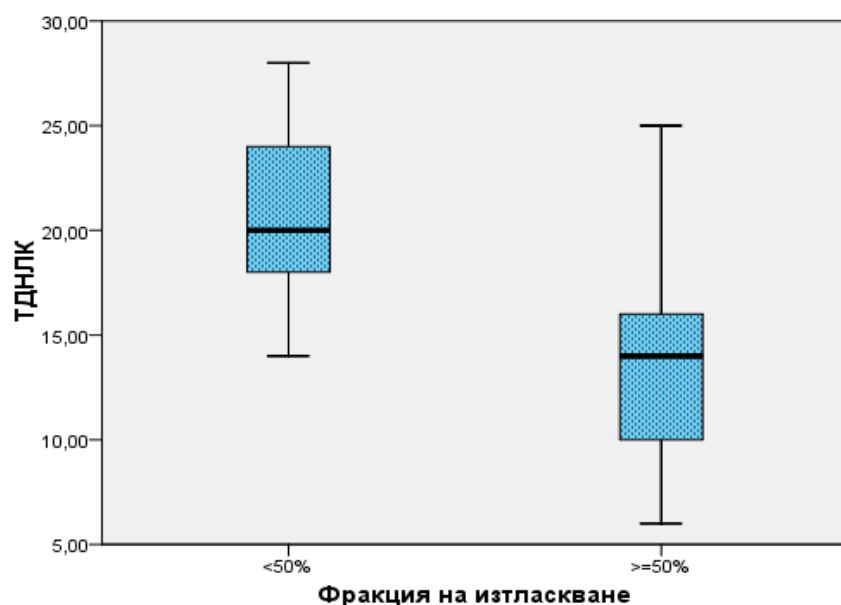


Фигура 31. Корелационна зависимост между ФИ и ТДНЛК при пациенти с ХСН



Фигура 32. Връзка между ТДНЛК и ФИ

При разделяне на пациентите в две групи – със запазена фракция на изтласкване ($\text{ФИ} > 50\%$) и пациенти със систолна ЛК дисфункция ($\text{ФИ} < 50\%$) правят впечатление значително по-ниските нива на ТДНЛК в първата група, в сравнение с втората (*Фиг. 33*)



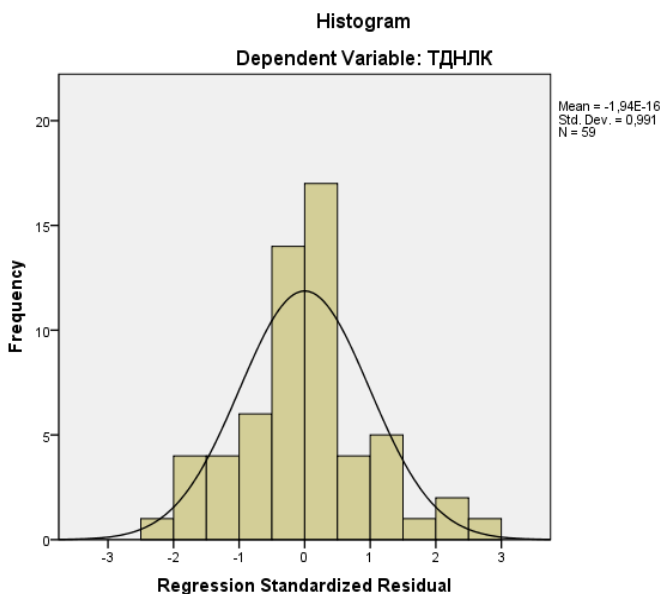
Фигура 33. ТДНЛК при пациенти със запазена и редуцирана ФИ.

При T-test с независима променлива ФИ и зависима ТДНЛК е установена сигнификантна разлика между стойностите на ТДНЛК в двете групи пациенти – със запазена и редуцирана ФИ ($p = 0,000$). Данните от линейно регресионния анализ потвърдиха наличието на негативна корелация между стойностите на ТДНЛК и левокамерната фракция на изтласкване. Данните са представени в *табл. 44*. *Фиг. 34* представлява хистограмата на линейно-регресионния анализ.

*Таблица 44. Линейно регресионен анализ при зависима променлива ТДНЛК и независима – фракция на изтласкване**

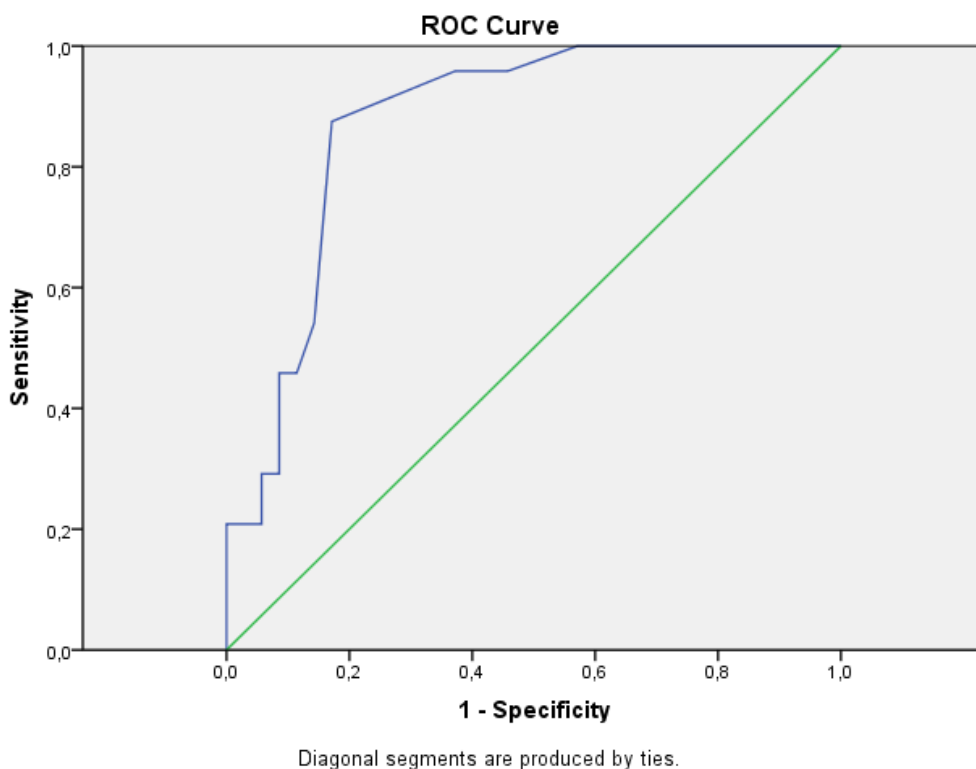
R	R ²	F	Sign.	β	B	Lower CI 95%	Upper CI 95%
,671	,450	46,568	.000	-,671	-,306	-,37	-,22

*R² –квадрат на множествения коефициент на корелация; F – междуфакторен ефект; β – стандартизиран коефициент на регресия, p – ниво на сигнификантност



Фигура 34. Хистограма при зависима променлива ТДНЛК и на независима променлива ФИ

Анализ на сензитивността и специфичността на ТДНЛК нивата като предиктор на систолна ЛК дисфункция – ROC- крива (Фиг. 35)



AUC = , 874 (, 782 - , 968)

P=, 000

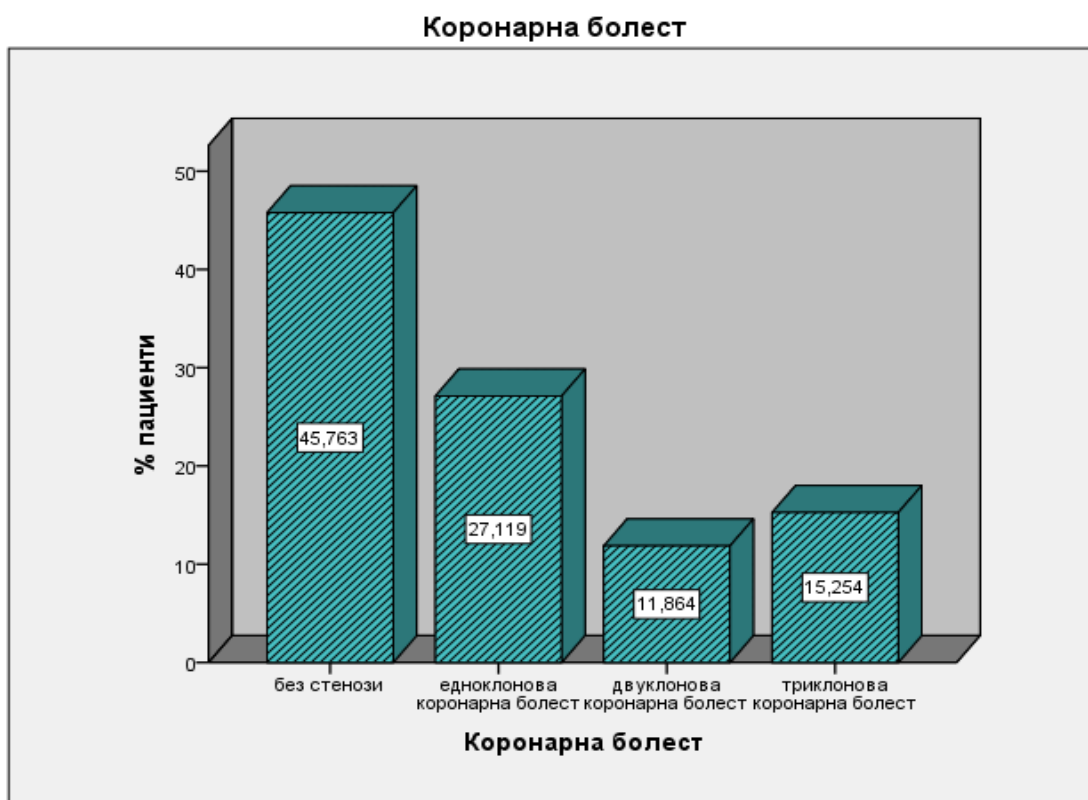
Фигура 35. ROC – крива: ТДНЛК като предиктор на редуцирана помпена функция на ЛК (ФИ < 50%)

Площта под кривата е ,874 т.е. нормалните стойности на ТДНЛК са достоверен предиктор за изключване на систолна левокамерна дисфункция. При по-нататъшен статистически анализ на ROC кривата се установява, че стойностите на ТДНЛК имат 90% сензитивност и 80 % специфичност за изключване на систолна левокамерна дисфункция. Може да се направи извода, че стойности на ТДНЛК < 15 mmHg имат 90% сензитивност и 80% специфичност за изключване на систолна ЛК дисфункция.

Пациенти със систолна и диастолна сърдечна недостатъчност обичайно имат и повишени стойности на ТДН в лява камера [23, 48, 114]. В литературата, обаче, има описани случаи на пациенти с верифицирана сърдечна недостатъчност, фракция на изтласкване < 30% и нормални стойности на ТДНЛК.

10.4 Корелационни зависимости между серумните нива на ТДНЛК и броя на засегнатите от ИБС коронарни съдове.

В настоящото проучване са включени пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност и клиника на стабилна стенокардия. При всички пациенти е проведена СКАГ. Според резултатите от инвазивното изследване пациентите са разделени в 4 групи: пациенти без ангиографски данни за коронарна атеросклероза, пациенти с едноклонова коронарна болест, с двуклонова коронарна болест и триклоново засягане (*фиг.36*).



Фигура 36. Разпределение на пациентите по коронарно-съдово засягане

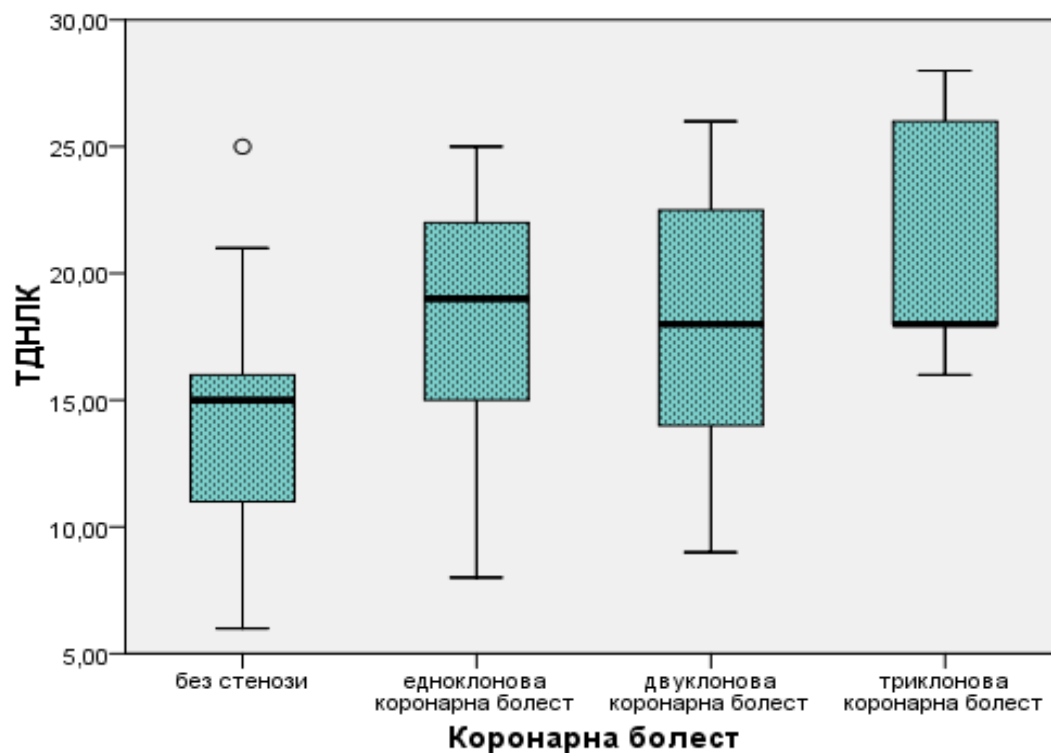
При статистическата обработка на данните е установена позитивна корелационна зависимост между стойностите на ТДНЛК и степента на коронарно-съдово засягане в групата пациенти с ХСН (Табл. 45., Фиг. 37).

Таблица 45: Корелация между ТДНЛК и коронарното съдово засягане

			ТДНЛК	Коронарна болест
Spearman's rho	ТДНЛК	Correlation Coefficient	1,000	,489**
		Sig. (2-tailed)		,000
		N	59	59
	Коронарна болест	Correlation Coefficient	,489**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,000	
		N	59	59

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

В подгрупата пациенти с исхемична генеза на сърдечната недостатъчност - 32 пациенти (54.2%) - не е установена корелационна зависимост между стойностите на ТДНЛК и броя засегнати коронарни артерии ($p = ,135$).



Фигура 37. Зависимост между ТДНЛК и броя на засегнатите съдове

ANOVA – анализът (Табл.46) и POST HOC тестовете при зависима променливи ТДНЛК и фактор коронарна болест показаха статистически значима разлика в стойностите на ТДНЛК между групите ИБС, като най-съществени са различията между групата пациенти без стенози по коронарните артерии и пациентите с триклонова коронарна болест (Табл.47)

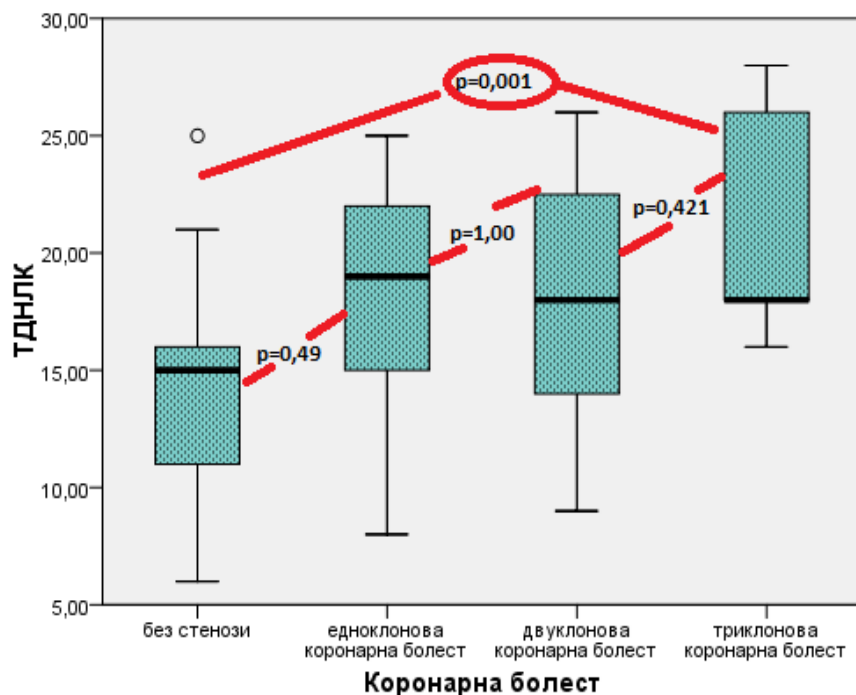
Таблица 46. ANOVA при зависима променлива ТДНЛК и фактор ИБС*

ANOVA	F	Sign.
	6,459	0.001

* F – междуфакторен ефект;

Таблица 47. Разлики между коронарното съдово засягане по отношение стойностите на ТДНЛК (POST HOC TEST)

		Sign.
Без стенози	Едноклонова	,049
	Двуклонова	,247
	Триклонова	,001
Едноклонова коронарна болест	Без стенози	,049
	Двуклонова	1,000
	Триклонова	,298
Двуклонова коронарна болест	Без стенози	,247
	Едноклонова	1,000
	Триклонова	,421
Триклонова коронарна болест	Без стенози	,001
	Едноклонова	,298
	Двуклонова	,421



Фигура 38. Разлики в ТДНЛК между групите пациенти с/без коронарна болест

Данните от линейно регресионния анализ потвърдиха наличието на позитивна корелация между стойностите на ТДНЛК и броя на засегнатите коронарни съдове. Данните са представени в табл. 48.

Таблица 48. Линейно регресионен анализ при зависима промелива ТДНЛК и независима – коронарна болест*

R	R ²	F	Sign.	β	B	Lower CI 95%	Upper CI 95%
,486	,237	17,657	.000	,486	2,44	1,28	3,06

*R² –квадрат на множествения коефициент на корелация; F – междуфакторен ефект; β – стандартизиран коефициент на регресия, p – ниво на сигнификантност

След интерпретация на представените резултати може да се направи извода, че при засягане на втори или трети коронарен съд ТДНЛК се увеличава средно с 2,44 mmHg (от 1,28 до 3.06 mmHg) Пациентите с триклонова коронарна болест имат най-високи стойности на ТДНЛК.

Пациентите с ИБС в хода на остра миокардна исхемия имат завишени стойности на ТДНЛК по два основни механизма – увеличена ригидност на миокарда и подтискане на левокамрната функция (Mann et al). Самата исхемия води до промяна в диастолната функция при тези пациенти с най-честото нарушение – забавена релаксация. По-дифузното разпространение на

атеросклеротичния процес води до по-тежко увреждане на левокамерната систолна функция, повишен камерен обем, намален левокамерен контрактилитет и силно редуциран къмплаиънс на камерата. Всички тези хемодинамични промени в резултат на коронарната атеросклероза водят до покачване на ТДНЛК и съответно до развитие на симптоматика на сърдечна недостатъчност.

В проведеното от нас проучване се установи позитивна корелационна зависимост между броя на засегнатите коронарни съдове и стойностите на ТДНЛК при пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност. Подобни наблюдения са описани в литературата и от други автори.

През 2013 г. Hongyi et al. ^[134] изследват група от 83 пациенти със сърдечна недостатъчност – систолна и диастолна, при които провеждат коронарна ангиография и левокамерна вентрикулография с инвазивно измерване на ТДНЛК. След обарботка на резултатите авторите заключават, че стойностите на ТДНЛК са по-високи в групата пациенти с ИБС и редуцирана ФИ. Теледиастолното налягане при пациентите с триклонова коронарна болест е значително завишено спрямо пациентите с едноклоново или двуклоново засягане. Друг важен извод от проведеното изследване е, че диастолната функция при всички пациенти с ИБС е нарушена и наляганията на пълнене на ЛК корелират със степента на коронарна атеросклероза в изследваната популация.

Wonnou O. et al. правят подобно изследване върху 231 пациенти, използвайки радионуклидна ангиография. Авторите установяват, че наляганията на ЛК пълнене са завишени при пациентите с ИБС и сърдечна недостатъчност, независимо от фракцията на изтласкване и наличието на преживян миокарден инфаркт.

Hamilton et al. ^[38] също откриват позитивна корелационна зависимост между инвазивно измерените стойности на ТДНЛК и степента на коронарно-съдово засягане при пациенти с исхемична сърдечна болест.

Въпреки съществуването на корелационна зависимост между стойностите на ТДНЛК и степента на коронарно-съдово засягане при пациенти с ИБС, трябва да се подчертае, че теледиастолното налягане само по себе си не може да се използва като маркер за разпространението на атеросклерозата а по-скоро като резултат от тежестта на атеросклеротичния процес.

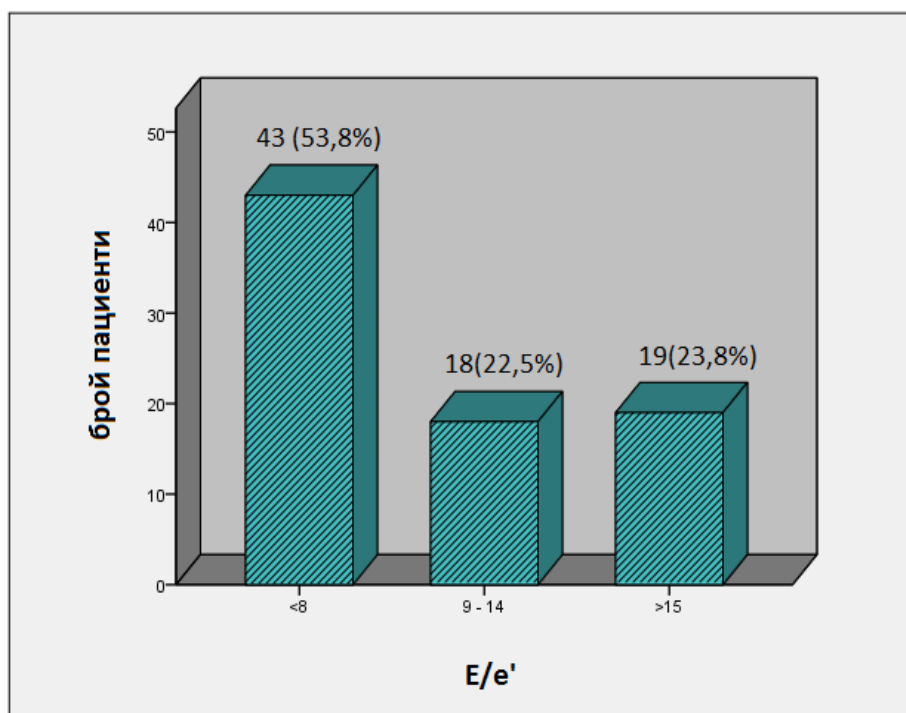
11. Корелационни зависимости на NT-proBNP и ТДНЛК с отношението E/e'

11.1. Разпределение на изследваните пациенти според отношението E/e'

При всички пациенти, включени в изследването (n=80) е направена ехокардиография по стандартен протокол с измерване отношението E/e' като неинвазивен белег за повишено теледиастолно налягане в лява камера. E- вълната е измерена чрез пулсов доплер на трансмитралния кръвоток с пробен обем на върховете на митралните клапни платна в диастола, а e' е получена от тъканен доплер на септалния и латерален пръстен на митралната клапа. В настоящото изследване e' е усреднена стойност между e' на латерален и септален анулус на МК т.е.

$$e' = e'_{\text{септален}} + e'_{\text{латерален}} / 2.$$

Изчисляване на отношението E/e' е задължителната част от ехокардиографското изследване на всеки пациент, включен в проучването. Според получените стойности пациентите са разделени в 3 групи – $E/e' < 8$; $E/e' 9 - 14$ и $E/e' > 15$. От всички пациенти 43 (53,8%) са с $E/e' < 8$; 18 (22,5%) са с $E/e' 9-14$ и 19 пациенти (23,8%) са с $E/e' > 15$ (Фиг.39)



Фиг.39. Разпределение на пациентите (n=80) според отношението E/e'

11.2. Корелационни зависимости между NT-proBNP и E/e'

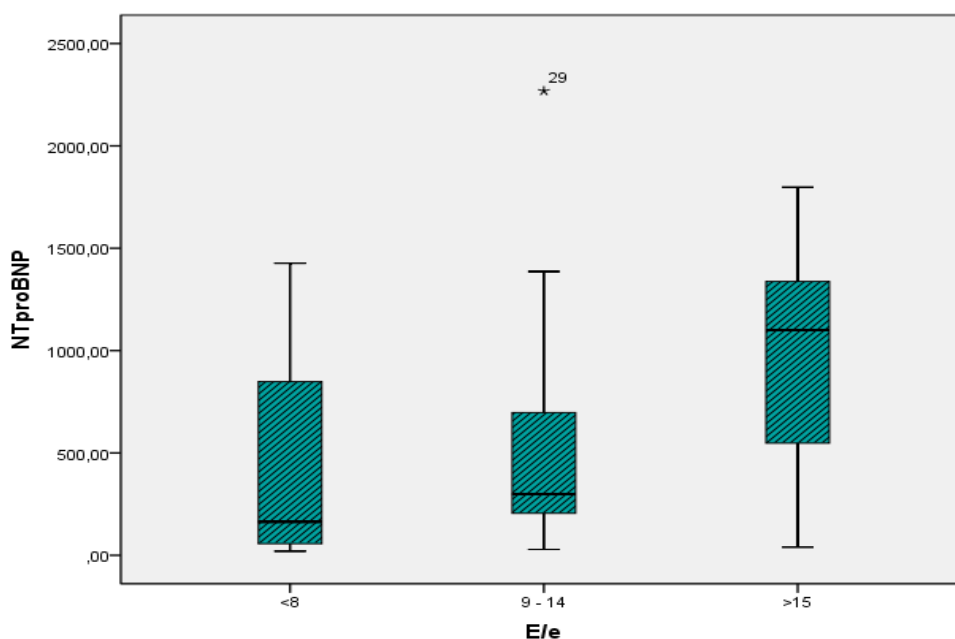
При всички пациенти са изследвани серумните нива на NT-proBNP след ЕхоКГ и преди инвазивното изследване. Установена е позитивна корелационна зависимост между нивата на бомаркера и стойностите на екокардиографски измереното отношение E/e' ($p=0,000$), (табл.49).

Таблица 49. Корелация между NT-proBNP и E/e'

		NTproBNP	E/E'
NTproBNP	Pearson Correlation	1	,513**
	Sig. (2-tailed)		,000
	N	59	59
E/E'	Pearson Correlation	,513**	1
	Sig. (2-tailed)	,000	
	N	59	59

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Впечатление правят сигнификантно по-ниските нива на NT – proBNP в при пациенти с E/e' <8, в сравнение със по-високите стойности на биомаркера в групата пациенти с E/e' в т.нар. "сива зона" – от 9 до 14 и пациентите с E/e' > 15 (фиг.40).



Фиг. 40. Разпределение на NT – proBNP при пациенти със различни стойности на E/e'

ANOVA – анализът (Табл.50) и POST HOC тестовете при зависима променлива NT – proBNP и фактор E/e' показаха статистически значима разлика в стойностите на NT – proBNP между групите E/e', като най-съществени са различията между групата пациенти с E/e' < 8 и > 15. (Табл.51)

Таблица 50. ANOVA при зависима променлива NT – proBNP и фактор функционален клас

ANOVA	F	Sign.
	8,249	0.001

* F – междуфакторен ефект;

Таблица 51. Разлики между групите пациенти с различни стойности на E/e' по отношение стойностите на NT – proBNP (POST HOC TEST)

		Sign.
< 8	9 - 14 >15	,430 ,001
9 - 14	< 8 >15	,430 ,631
>15	< 8 9 - 14	,001 ,631

Данните от линейно регресионния анализ потвърдиха наличието на корелация между серумните нива на NT – pro BNP и отношението E/e' (Табл. 52).

Таблица 52. Линейно регресионен анализ при зависима променлива NT – proBNP и независима – E/e'*

R	R ²	F	Sign.	β	B	t	St. error
,467	,218	15,930	.000	467	353,3	3.88	90.88

*R² –квadrat на множествения коефициент на корелация; F – междуфакторен ефект; β – стандартизиран коефициент на регресия, p – ниво на сигнификантност

След интерпретация на представените данни може да се направи извода, че при увеличаване на отношението E/e' и преминаване в по-висока категория NT-proBNP се увеличава средно с 467 pg/ml (от 295 до 539 pg/ml). Пациентите с отношение E/e' > 15 имат най-високи NT – proBNP нива като средните стойности в тази група пациенти са 869.65 pg/ml ± 181 pg/ml.

11.3. Корелационни зависимости между инвазивно измереното ТДНЛК и E/e'.

При всички пациенти (n=80) е измерено ТДНЛК в хода на лява сърдечна катетеризация. Стойностите варират от 6 до 28 mmHg (средна стойност – 15,16 ± 5,59 mmHg). Установена е позитивна корелационна зависимост между инвазивно измереното налягане на левокамерно пълнене и ехокардиографски определеното отношение E/e' (p=0,000), (Табл. 53).

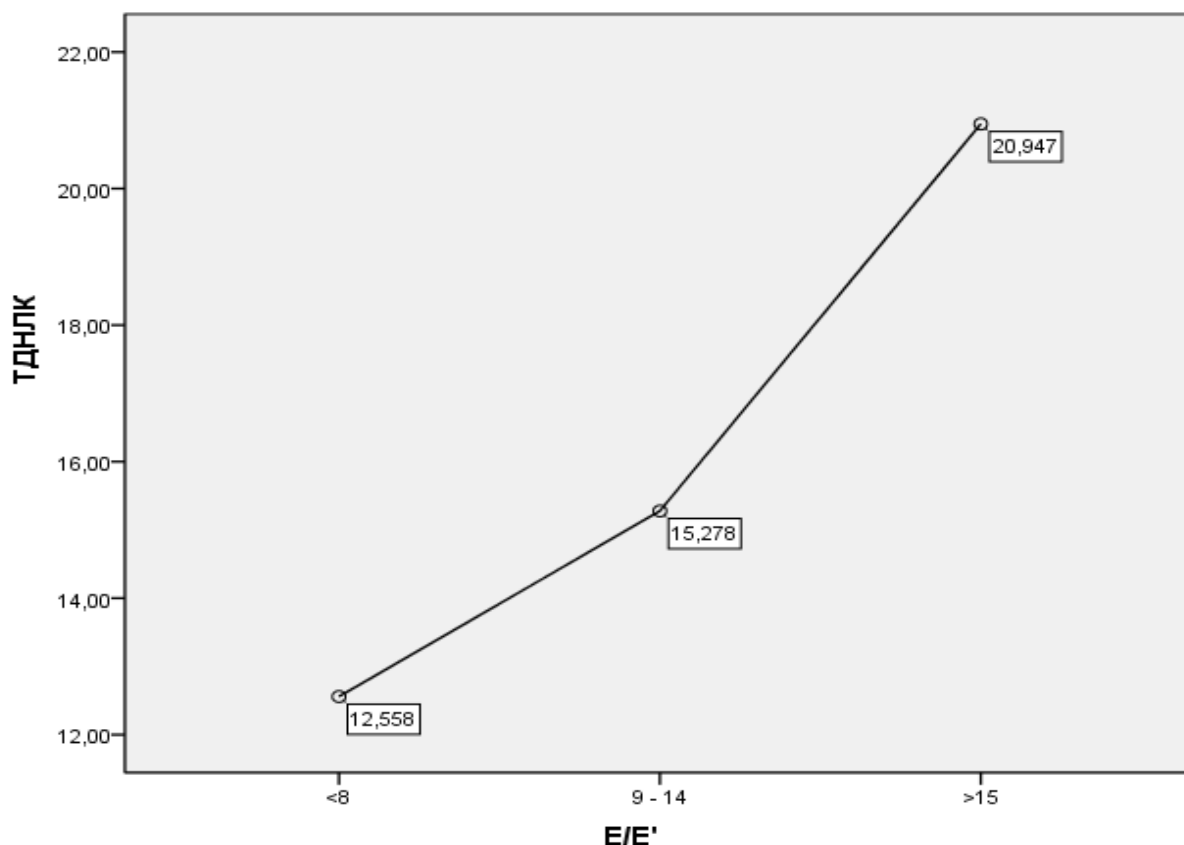
Таблица 53. Корелация между ТДНЛК и E/e'

Correlations

		E/E'	ТДНЛК
E/E'	Pearson Correlation	1	,661**
	Sig. (2-tailed)		,000
	N	59	59
ТДНЛК	Pearson Correlation	,661**	1
	Sig. (2-tailed)	,000	
	N	59	80

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

С увеличаване стойностите на ТДНЛК се наблюдава и увеличаване на отношението E/e'. Най-ниски са стойностите на ТДНЛК в групата пациенти с E/e' < 8 – 12,55 ± 4,26 mmHg, а най-високо е ТДНЛК в групата пациенти с E/e' > 15 – 20.94 ± 4.44 mmHg. При пациенти с E/e' от 9 до 14 стойностите на ТДНЛК са средно 15,27 ± 5,00 mmHg (Фиг. 41)



Фиг.41. Зависимост между стойностите на ТДНЛК и отношението E/e'.

Данните от ANOVA –анализът и линейно-регресионният анализ при зависима променлива ТДНЛК и независима E/e' са представени в таблици 54 и 55.

Таблица 54. ANOVA при зависима променлива ТДНЛК и фактор E/e'

ANOVA	F	Sign.
	23,146	0.000

* F – междуфакторен ефект;

Таблица 55. Линейно регресионен анализ при зависима променлива ТДНЛК и независима – E/e'*

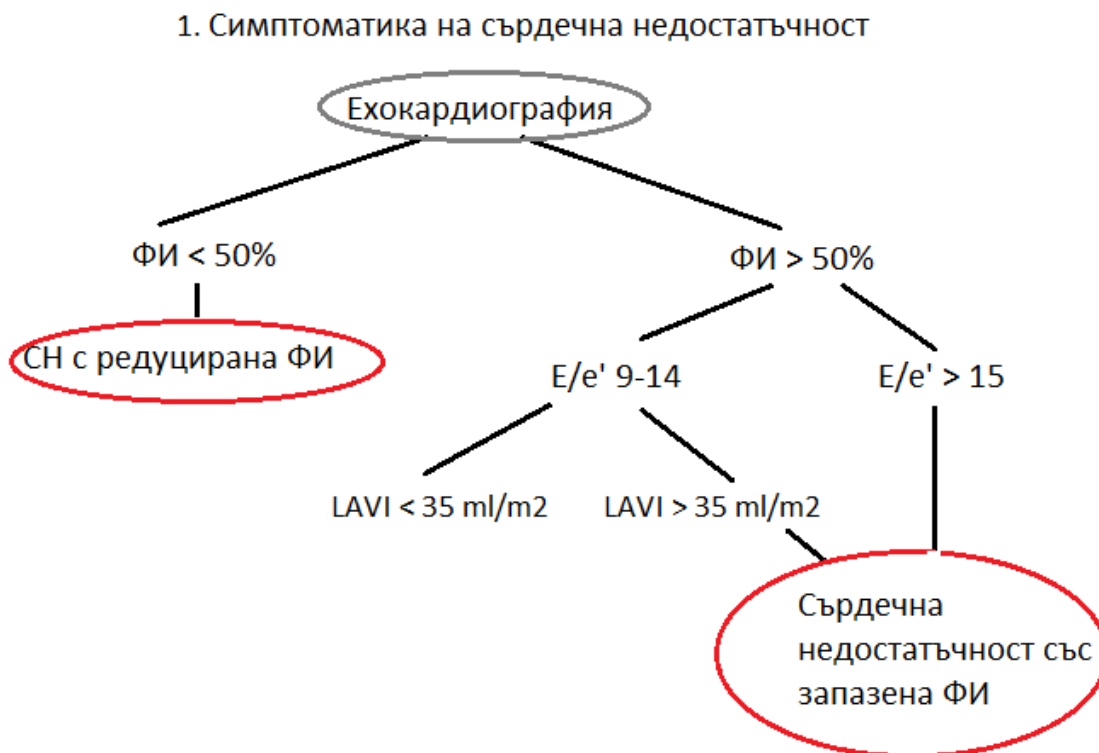
R	R ²	F	Sign.	β	B	t	St. error
,603	,364	44,57	.000	,603	4,049	6,67	,607

*R² –квадрат на множествения коефициент на корелация; F – междуфакторен ефект; β – стандартизиран коефициент на регресия, p – ниво на сигнификантност

След интерпретация на представените данни може да се направи извода, че при увеличаване на отношението E/e' и преминаване в по-висока категория ТДНЛК се увеличава средно 4 mmHg. Най-високи стойности на ТДНЛК са измерени в групата с отношение E/e' > 15.

11.4. Корелационни зависимости между NT-proBNP, ТДНЛК и отношението E/e' в контролната група и групата пациенти с ХСН

В проведеното от нас проучване са включени общо 59 пациенти в групата с ХСН. При всички пациенти е проведено ехокардиографско изследване по стандартизиран протокол с измерване фракция на изтласкване, според която пациентите са разпределени в група със запазена или редуцирана ФИ (Фиг.42)



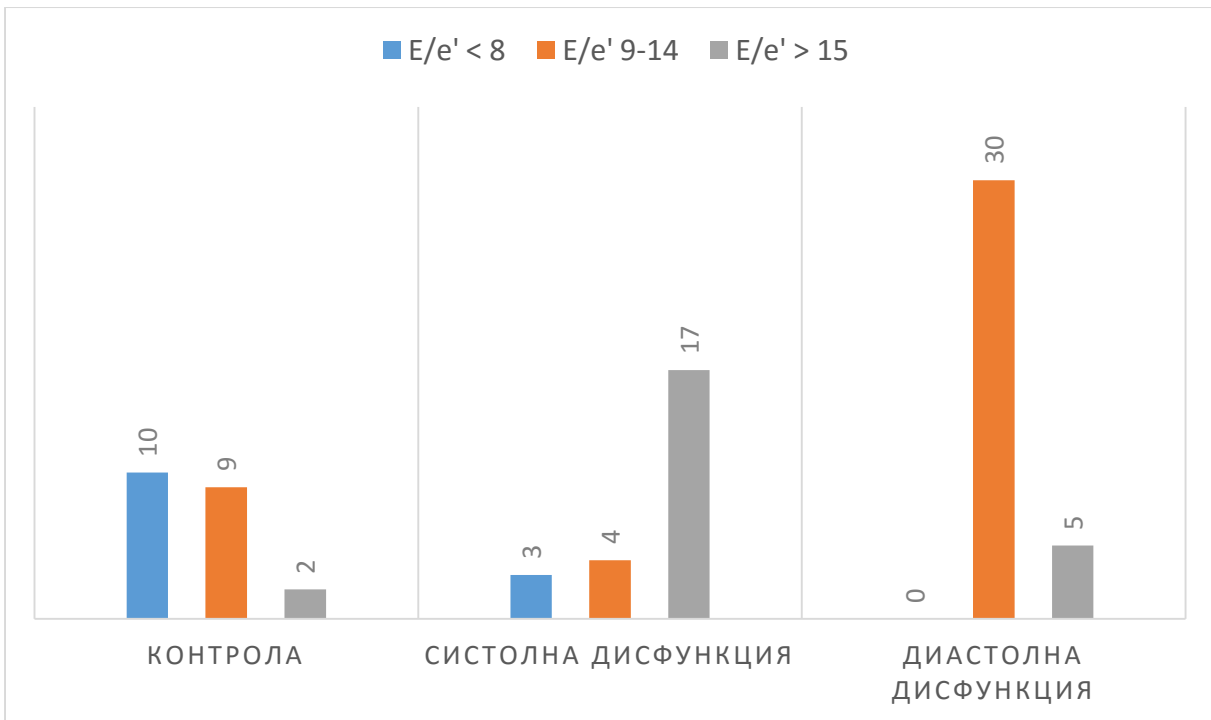
Фиг.42. Разпределение на пациентите в групата с ХСН

Пациентите в групата сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване отговарят на следните критерии:

1. Симптоматика на сърдечна недостатъчност
2. Ехографски измерена ФИ > 50%
3. Доплер данни за диастолна дисфункция от спектрограмата на митралния кръвоток
4. Отношение E/e' > 15 (e' е усреднена стойност между стойностите на e' на латералния и медиалния анулус)
5. Отношение E/e' от 9 до 15 (т.нар „сива зона“) и LAVI > 35 ml/m² (CCS).

Пациентите в контролната група са със запазена ФИ, без симптоматика на сърдечна недостатъчност, със или без данни за диастолна дисфункция от спектрограмата на митралния кръвоток.

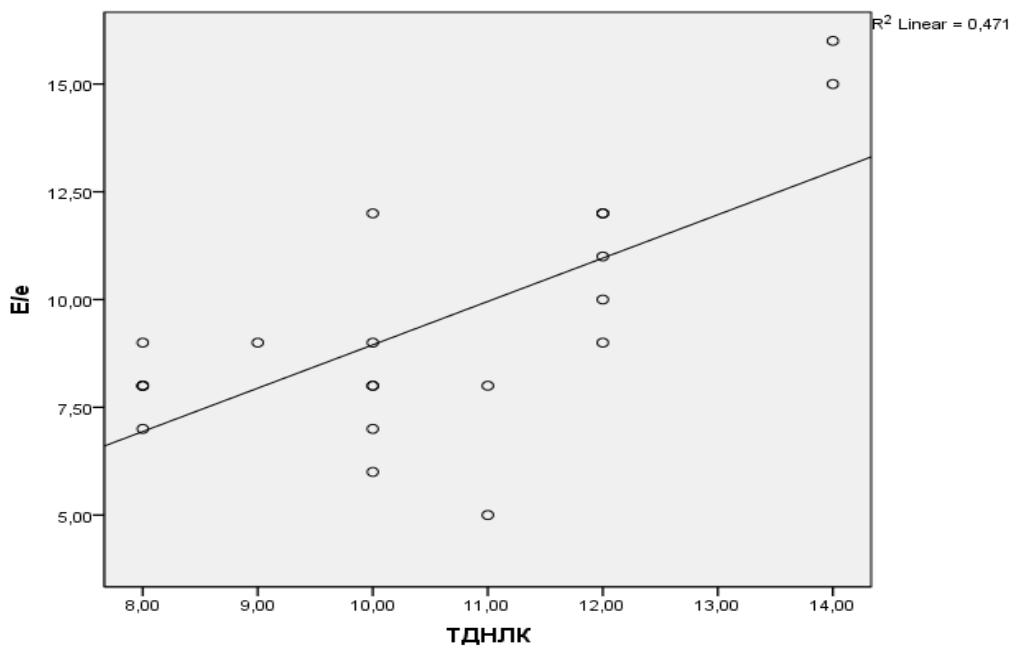
Разпределението на пациентите според отношението E/e' е представено на Фиг.43.



Фиг.43. Разпределенето на пациентите по брой според отношението E/e'

В контролната група 47,6% (10) са с отношение $E/e' < 8$; при 42,9% (9) пациенти отношението е между 9 и 14, а само при 9,5% (2) E/e' е над 15. В групата пациенти със систолна дисфункция най – голям е броят пациенти с $E/e' > 15$ – 17, а в групата с диастолна дисфункция преобладават пациентите със отношение E/e' от 9 до 14.

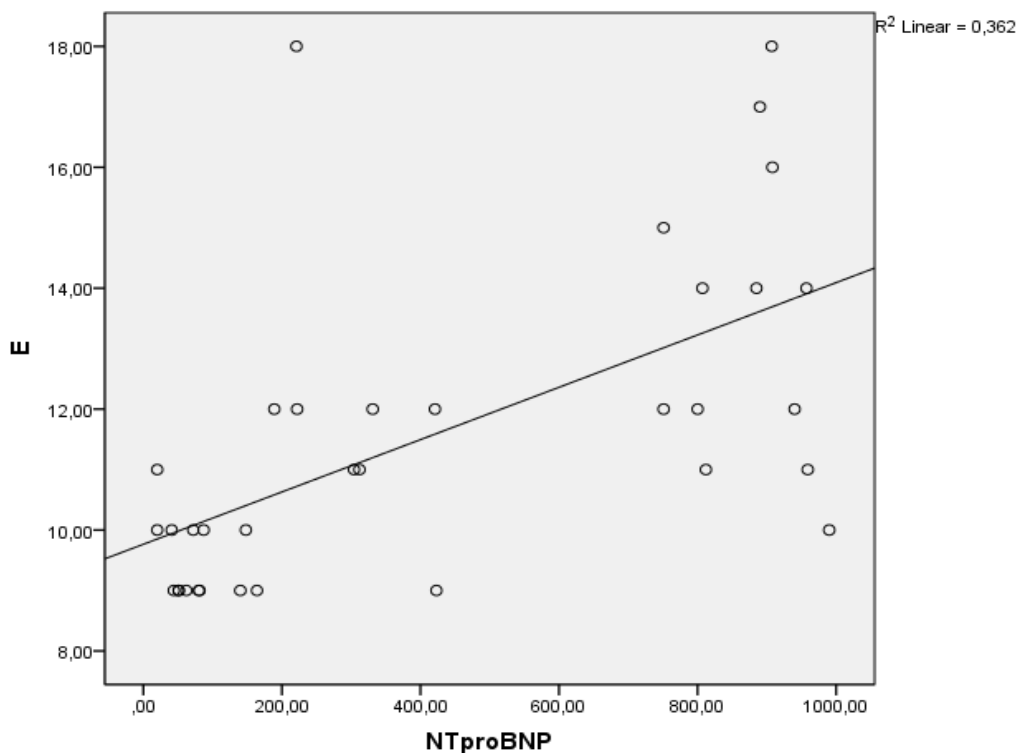
В контролната група пациенти не е установена корелационна зависимост между стойностите на NT-proBNP и отношението E/e' ($p= 0,181$). Позитивна корелационна зависимост е установена между стойностите на ТДНЛК и E/e' ($p=0,001$) (фиг.44).



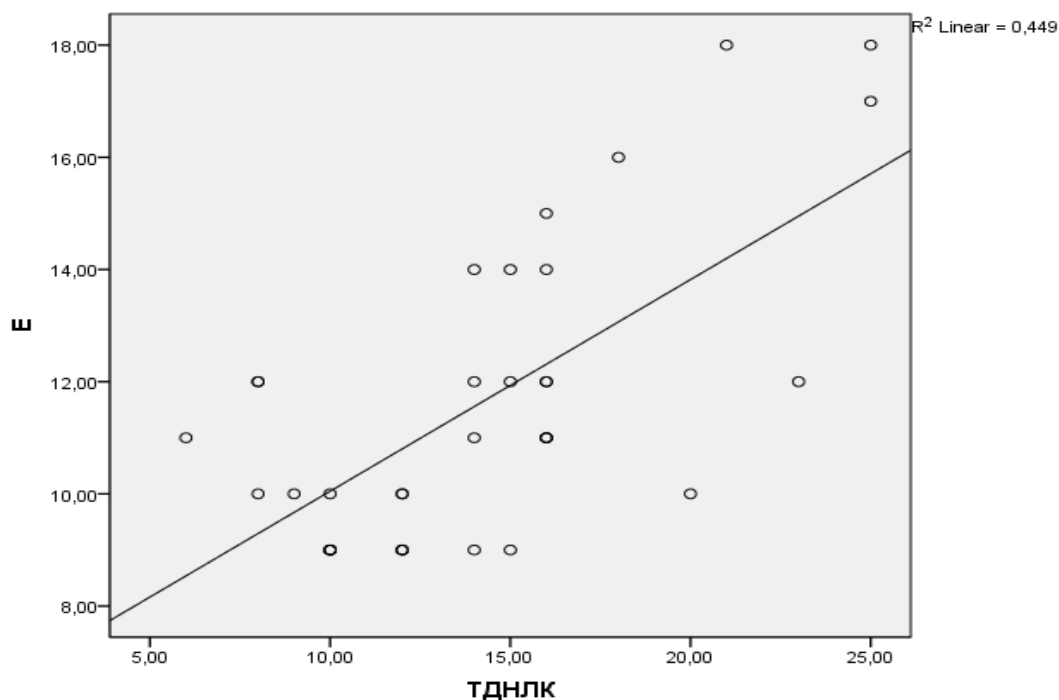
Фиг. 44. Корелационна зависимост между ТДНЛК и E/e' в контролната група пациенти

По включващи критерии в контролната група са включени само пациенти с инвазивно измерено ТДНЛК < 15 mmHg.

В групата пациенти със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване е установена позитивна корелационна зависимост между стойностите на ТДНЛК и отношението E/e' ($p= 0,003$), както и между E/e' и серумните нива на NT-proBNP (Фиг.45)

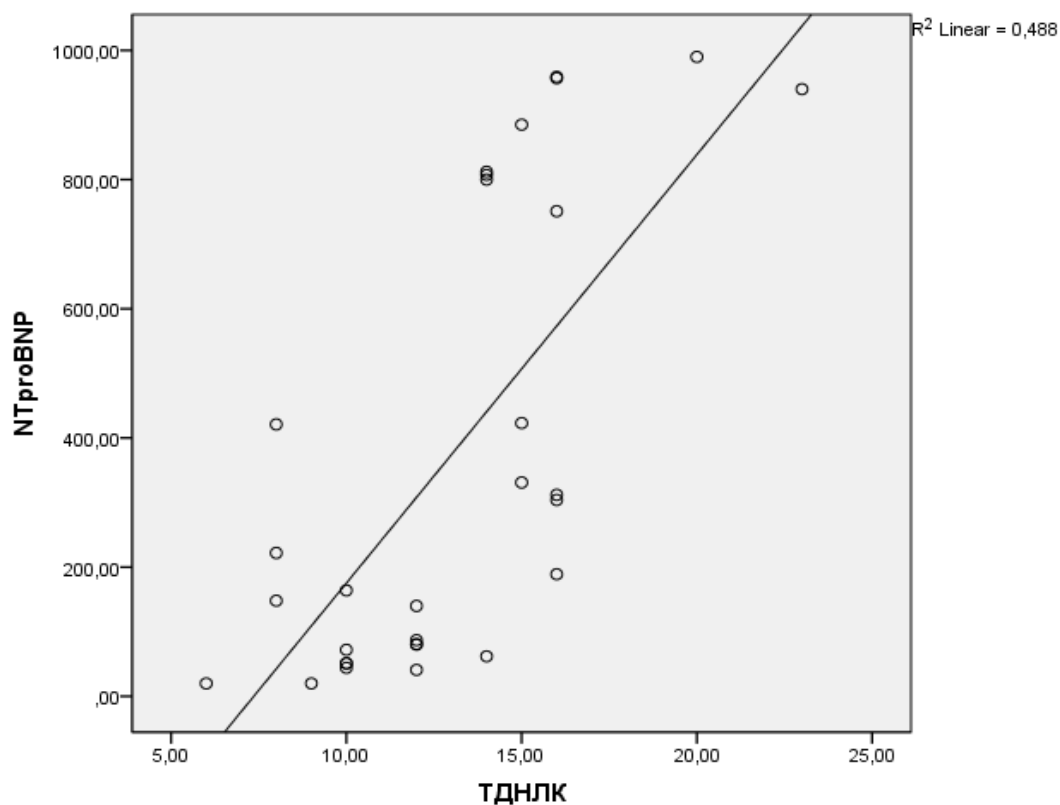


Фиг.45. Корелация между NT-proBNP и E/e' в подгрупата пациенти със СН и запазена фракция на изтласкване

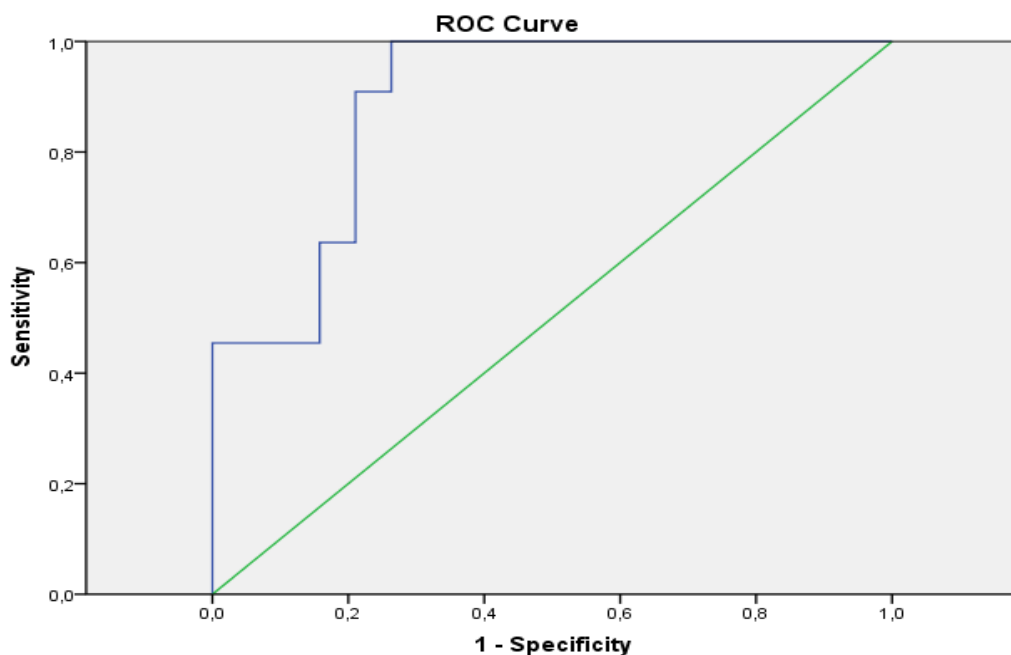


Фиг.46. Корелация между ТДНЛК и E/e' в погрупата пациенти със СН и запазена ФИ.

В тази група пациенти – със симптоматика на сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване интересна е субгрупата пациенти с отношение E/e' в т.нар. „сива зона“ – от 9 до 14, тъй като при тези пациенти не е установена корелация на отношението E/e' (включително и при изследваната от нас група пациенти) с инвазивно измереното ТДНЛК ($p=0,241$). В групата са включени 30 пациенти. Установена е корелационна зависимост между серумните нива на NT-proBNP и отношението E/e' ($p=0,001$). Особено интересен е фактът, че в тази субгрупа пациенти в „сивата зона“ има позитивна корелационна зависимост между стойностите на NT-proBNP и ТДНЛК ($p=0,001$) (фиг.47)



Фиг.47. Корелационна зависимост между NT-proBNP и ТДНЛК при пациенти с отношение E/e' в „сивата зона“ – 9-14.



AUC – 0,890, p=0,001

Фиг. 48. ROC крива. Анализ на сензитивността и специфичността за изключване на нормално ТДНЛК при пациенти с E/e' 9 – 14

При анализ на ROC – кривата се установява, че стойности на NT-proBNP > 300 pg/ml имат 90% сензитивност и 40% специфичност за изключване на нормално теледиастолично налягане при пациенти със запазена фракция на изтласкване и отношение E/e' от 9 до 14. Изследването на NT-proBNP при тези пациенти може да бъде полезно за диагностицирането на сърдечната недостатъчност или за отхвърляне на диагнозата СН.

В групата пациенти със систолна левокамерна дисфункция не е установена корелационна зависимост между стойностите на ТДНЛК, серумните нива на NT-proBNP и отношението E/e'.

Табл.56. Корелация между ТДНЛК, NT-proBNP и E/e' при пациенти със систолна ЛК дисфункция

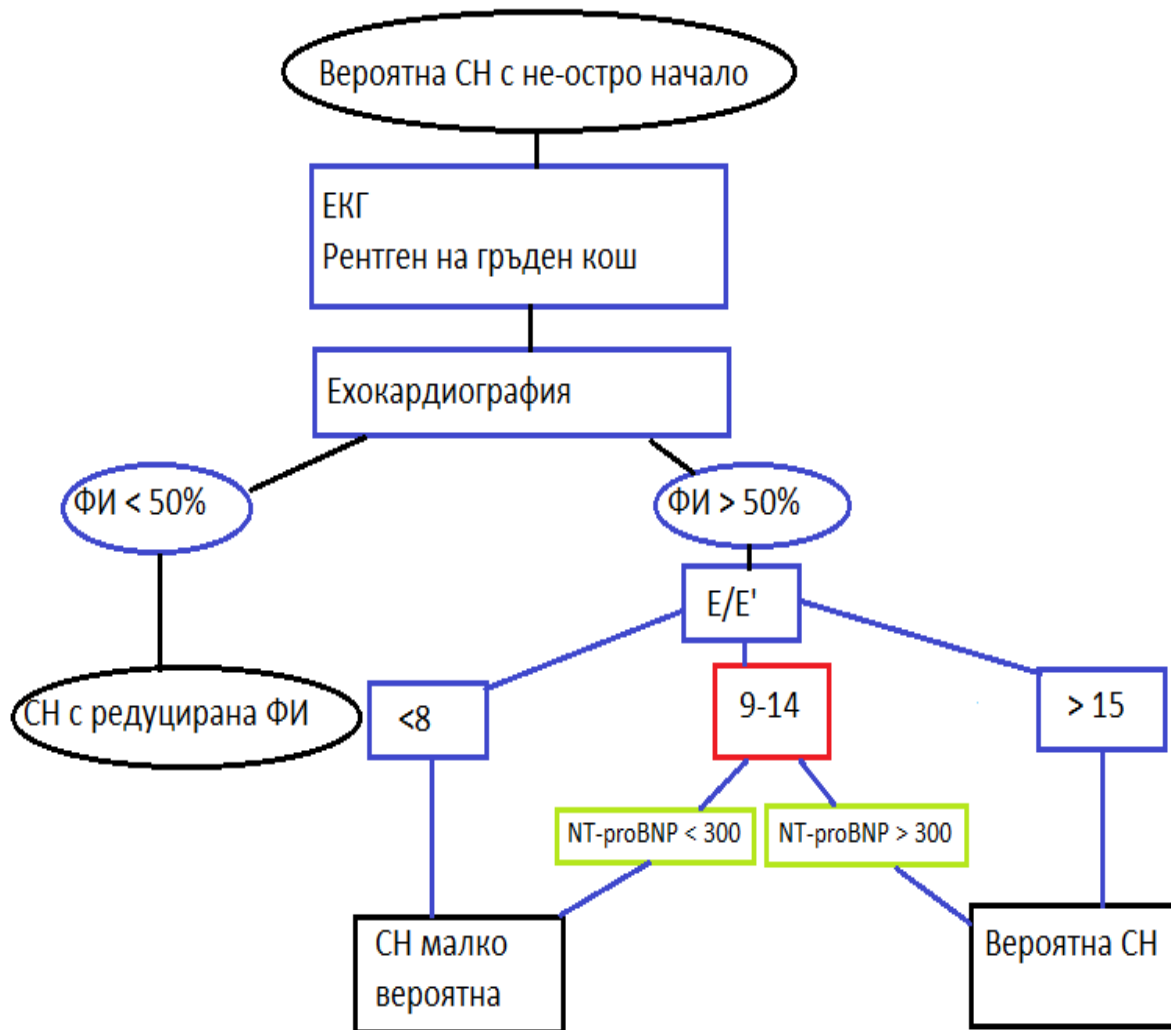
Correlations

		NTproBNP	ТДНЛК	E
NTproBNP	Pearson Correlation	1	,346	-,028
	Sig. (2-tailed)		,098	,895
	N	24	24	24
ТДНЛК	Pearson Correlation	,346	1	,401
	Sig. (2-tailed)	,098		,052
	N	24	24	24
E	Pearson Correlation	-,028	,401	1
	Sig. (2-tailed)	,895	,052	
	N	24	24	24

Подобни резултати за липсата на корелационна зависимост между ТДНЛК и E/e' е описана и от други автори. През 2009 г. в Circulation Mullens W et al. представят резултатите от проведено от тях проучване, при което също не е установена корелационна зависимост между двете променливи при пациенти със систолна ЛК дисфункция. Най-вероятни причини за слабата корелация на ТДНЛК и E/e' при пациентите с подтисната помпена функция са няколко:

1. Големите левокамерни обеми, особено при пациенти с ФИ < 30%.
2. Нисък сърдечен дебит
3. Съпътстваща функционална митрална регургитация при по-голяма част от тези пациенти
4. Абнормна септална кинетика при пациентите с разширен QRS –комплекс
5. Помпената дисфункция – редукция на ранното ЛК пълнене и повишаване на левопредсърдното налягане. Тъй като e' отразява движение, вторично на ЛК – пълнене, намаляването му води до намаляване на e' и промени в отношението E/e'. (Нормално ЛК релаксация и сукция предшества ЛК пълнене).

На базата на получените резултати е разработен препоръчителен алгоритъм за изследване на пациенти с вероятна сърдечна недостатъчност с не-остро начало (Фиг.49)



Фиг.49. Алгоритъм за изследване на пациенти с вероятна СН с не-остро начало

ГЛАВА IV. ИЗВОДИ И ПРИНОСИ

1. Ишемичната болест на сърцето е основен етиологичен фактор за развитие на хронична сърдечна недостатъчност в изследваната група пациенти, последвана от артериалната хипертония, клапните заболявания и захарния диабет.
2. Наднорменото тегло е единственият от изследваните сърдечно-съдови рискови фактори, който влияе сигнификантно върху стойностите на NT – proBNP и ТДНЛК. Въпреки повишеното ТДНЛК при пациентите с ИТМ > 25 кг/кв.м, са установени сигнификантно пониски стойности на NT-proBNP спрямо групата пациенти с нормално тегло, независимо от наличието на съпътстващо сърдечно заболяване. Стойностите на NT-proBNP могат да подценят тежестта на сърдечната недостатъчност при пациенти с наднормено тегло.
3. Съществува позитивна корелационна зависимост между серумните нива на NT – proBNP и стойностите на инвазивно измереното ТДНЛК. Повишаването на ТДНЛК с 1 mmHg води до покачване на стойностите на NT – proBNP със средно 56,30 pg/ml (от 34,62 до 77,98 pg/ml). Силна линейна зависимост се наблюдава между нивата на NT – proBNP и стойностите на ТДНЛК при пациенти със систолна левокамерна дисфункция и ФИ < 40%. При пациенти със сърдечна недостатъчност и изолирана диастолна дисфункция, както и при пациенти без сърдечна недостатъчност не беше установена корелационна зависимост. Стойности на NT – proBNP > 300 pg/ml имат 80% сензитивност и 80% специфичност за изключване на нормално ТДНЛК т.е. ТДНЛК < 15 mmHg както при пациенти със систолна, така и при пациенти с диастолна дисфункция.
4. Установена е позитивна корелационна зависимост между стойностите на NT – proBNP и функционалният клас по NYHA. Най-съществени са различията в стойностите на натриуретичния пептид между I – II и III – IV – ти функционален клас. Пациентите в III и IV – ти функционален клас имат най-високи NT – proBNP нива като средните стойности в тази група пациенти са 1264 pg/ml ± 581 pg/ml. 95% от пациентите в III – IV ФК имат плазмени нива на NT – proBNP над 1000 pg/ml.
5. Съществува негативна корелационна зависимост между серумните нива на NT – proBNP и левокамерната фракция на изтласкване. Стойности на NT – proBNP < 300 pg/ml имат 95% сензитивност и 70% специфичност за изключване на систолна ЛК дисфункция. Поради влиянието на множество фактори върху секрецията на натриуретичните пептиди, серумните нива на NT – proBNP не бива да се използват като сурогатен маркер за повишено ТДНЛК и понижена фракция на изтласкване. Параметрите на ЛК функция трябва да бъдат резглеждани и интерпретирани комплексно
6. Серумните нива на NT – proBNP корелират с броя на засегнатите съдове при пациенти с ишемична сърдечна болест, като пациентите с триклонова коронарна болест имат най-високи NT – proBNP нива. Стойностите на NT – proBNP < 100 pg/ml имат 80% сензитивност и 65 % специфичност за изключване на ишемична сърдечна болест при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност. Поради комплексният характер на стимулите за

секреция на натриуретичните пептиди, нивата им не бива да се интерпретират като маркер за наличието на коронарно-съдово засягане, а по-скоро като показател за тежестта на атеросклеротичния процес в коронарното съдово русло.

7. Средните стойности на ТДНЛК са завишени при пациенти с понижена фракция на изтласкване и исхемична болест на сърцето. По-високи са стойностите на ТДНЛК при пациенти с повишени NT-proBNP нива. По отношение на рисковите фактори влияние върху ТДНЛК оказва затлъстяването на пациентите като се наблюдават значително по-високи стойности на ТДНЛК при обезни пациенти.
8. Установена е корелационна зависимост между стойностите на ТДНЛК и функционалният клас сърдечна недостатъчност. Най-високи стойности на ТДНЛК са регистрирани при пациентите в III – ти функционален клас, като причините за по-ниските стойности на ТДНЛК в IV – ти Ф.К. е ексцесивната диуретична терапия при тези пациенти, както и наличието на тахикардия и ПМ при някои от тях. Влошаването на клиничната симптоматика и преминаването в по-висок функционален клас сърдечна недостатъчност води до увеличаване на ТДНЛК средно с 3,35 mmHg (от 1.95 до 4.75 mmHg)
9. Съществува обратна корелационна зависимост между стойностите на ТДНЛК и фракцията на изтласкване на ЛК. Установени са сигнификантно по-ниски нива на ТДНЛК при пациентите със запазена фракция на изтласкване, спрямо групата пациенти със систолна ЛК дисфункция. Стойности на ТДНЛК < 15 mmHg имат 90% сензитивност и 80% специфичност за изключване на систолна ЛК дисфункция. Въпреки, че измерването на ТДНЛК е изключително информативно при пациенти с разнородна сърдечна патология, нормалното ТДНЛК не изключва левокамерна дисфункция, нито наличието на абнормно повишено ТДНЛК е предиктор за наличие на ЛК дисфункция. Необходима е комплексна оценка на факторите при разглеждането на ТДНЛК като параметър за определяне на ЛК функция.
10. Съществува позитивна корелационна зависимост между стойностите на ТДНЛК и броя на засегнатите коронарни съдове. При засягане на втори или трети коронарен съд ТДНЛК се увеличава средно с 2,44 mmHg (от 1,28 до 3.06 mmHg) Пациентите с триклонова коронарна болест имат най-високи стойности на ТДНЛК. Въпреки съществуването на корелационна зависимост между стойностите на ТДНЛК и степента на коронарно-съдово засягане при пациенти с ИБС, трябва да се подчертае, че теледиастолното налягане само по себе си не може да се използва като маркер за разпространението на атеросклерозата а по-скоро като резултат от тежестта на атеросклеротичния процес.
11. Установена е корелационна зависимост между стойностите на инвазивно измереното ТДНЛК, серумните нива на NT-proBNP и отношението E/e' при пациенти със СНЗФИ. Особено информативно по отношение на левокамерното налягане на пълнене е изследването на натриуретичния пептид при пациенти с E/e' в т.нар „сива зона“. Стойности на NT-proBNP > 300 pg/ml имат 90% сензитивност и 40% специфичност за

изключване на нормално теледиастолично налягане при пациенти със запазена фракция на изтласкване и отношение E/e' от 9 до 14. Изследването на NT-proBNP при тези пациенти може да бъде полезно за диагностицирането на сърдечната недостатъчност или за отхвърляне на диагнозата СН.

ОРИГИНАЛНИ ПРИНОСИ

1. Установено е, че при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност покачването на ТДНЛК с 1 mmHg води до увеличаване на NT – proBNP средно с 56 pg/ml.
2. Установена е корелационна зависимост между серумните нива на NT – proBNP, стойностите на ТДНЛК и броя на засегнатите коронарни съдове при пациенти с ИБС и симптоматична сърдечна недостатъчност.
3. Дефинирани са клиничните показатели с най-висока прогностична стойност за формиране на неблагоприятен NT – proBNP профил при пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност.
4. Установена е корелационна зависимост между ТДНЛК и NT-proBNP при пациенти със СНзФИ и неинформативно отношение E/e' (9-14).

ПРИНОСИ С ПОТВЪРДИТЕЛЕН ХАРАКТЕР

1. При проведеното изследване на хоспитализирани пациенти с ХСН са приложени строги критерии за дефиниция на ХСН, систолна, диастолическа дисфункция и ИБС, осигуряващи висока степен на валидност на получените резултати.
2. Дефинирана е гранична стойност на NT –proBNP като маркер за повишено теледиастолично налягане при пациенти със систолна и диастолическа ЛК дисфункция.
3. Получените резултати са приложими в определяне на приоритетите в клиничната практика на специалисти и общо практикуващи лекари, както и в разработването на стратегия за предотвратяване усложненията на ХСН и подобряване на терапевтичния подход.
4. Установени са вариации в серумните нива на натриуретичните пептиди и стойностите на ТДНЛК според рисковия профил на пациентите.
5. Потвърдена е корелационната зависимост между серумните нива на NT – proBNP , ТДНЛК, функционалният клас сърдечна недостатъчност и негативната корелационна зависимост между NT – proBNP и фракцията на изтласкване на ЛК.
6. Потвърдена е корелационната зависимост между стойностите на ТДНЛК, фракцията на изтласкване и симптоматиката при пациенти със систолна и диастолическа дисфункция.
7. Потвърдена е корелационната зависимост между ТДНЛК и NT-proBNP и отношението E/e' при пациенти със СНзФИ.

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Доплер ехокардиографски критерии за диастолна дисфункция

Ехокардиографски показатели	Нормални стойности	Нарушена релаксация	Псевдо-нормализация	Рестрикция
E/A (sm/s)	0.75-1.5	≤ 0.75	0.75-1.5	≥ 1.5
DT (ms)	150-240	≥ 240	150-240	≤ 150
IVRT (ms)	60-110	≥ 110	60-110	≤ 60
S/D	≥ 1	≥ 1	≤ 1	< 1
LAVI (ml/m ²)	≤ 28	28-32	≥ 32	≥ 32

EACVI, European Journal of Echocardiography (2008) 9, 438–448

E (V max E) скорост на митралния кръвоток в ранната диастолна фаза; A (V max A) скорост на митралния кръвоток в късната диастолна фаза с PW – Doppler. E/A – съотношение Vmax E/V max A; DT – време на децелерация на E вълната на митралната ехограма; IVRT – изоволуметрично време на релаксация; S/D – систолно диастолно отношение на белодробния венозен кръвоток. LAVI – левопредсърден обем, коригиран за телесната повърхност.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Пореден номер.....;

А. Данни

И.З No...../Дата.....Инициали.....Възраст.....

Пол.....Тегло.....Височина.....

ВМІ.....

В. **Анамнеза** да не кога

1. Ангина

2. Инсулт

3. Диабет
4. КСБ
5. ПМ
6. АКБ
7. Пейсмейкър

Рискови фактори

1. АХ
2. Дислипидемия
3. Тютюнопушене
4. Фамилна обр.

Придружаващи заболявания

1. БТЕ
2. Неоплазма
3. Анемия
4. Чернодр.

Дисфункция

5. ХБН
6. Тиреоидна дисфункция
7. ХОББ
8. МСБ

V. Настоящи оплаквания и статус

Хемодинамични показатели

1. АН –
2. СЧ –
3. Задух
 - В покой
 - При мин усилия
 - При обичайни усилия
4. Лесна уморяемост
 - При мин. усилия
 - При обичайни усилия
5. Физически капацитет
 - Ходене по равно -м
 - Изкачване наетажа
6. Клинични данни за белодробен застой
7. Клинични данни за ЗСН?
8. Рентгенологични данни за белодробен застой
9. NYHA клас.....

Г. Лечение при приемането:

1. Ацетилсалицилова киселина.....
2. Ticlopidine/Clopidogrel.....
3. Sintrom.....
4. ACE – инхибитор.....
5. ARB.....
6. β – блоккер.....
7. Калциев антагонист.....
8. Гликозид.....
9. Диуретик.....
10. Нитрат.....
11. Амiodарон.....
12. Ритмонорм.....
13. Статини.....
14. Фибрати.....
15. Други.....
-
-

Библиография

1. Витлянова, К. Връзка на Металопротеиназа-9 с параметри на нарушената сърдечна функция при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност. Наука Кардиология, 3, 2011, 116 – 120.
2. Григоров М, Кардиология 2010; 89-111
3. Григоров М, Сърдечна недостатъчност 2003; 144 – 149
4. Даскалов, И. Корелации между лонгитудиналната систолна функция и фракцията на изтласкване на лява камера определени с тъканен Доплер и двуразмерна ехокардиография при пациенти със запазена фракция на изтласкване. Българска кардиология, 3, 2009, 36 – 45.
5. Кинова, Е и др. Диастолна дисфункция при застойна сърдечна недостатъчност със запазена и редуцирана фракция на изтласкване. Медицински преглед, 43, 2007, 44 – 49.
6. Паскалева И, Георгиев Б, Байчева В, Гочева Н, В-натриуретичният пептид в диагностиката на сърдечно-съдовите заболявания, сп MD, 2013;15-18
7. Постаджиян А, Велчев, Велинов Х, BNP и TIMI рискова скала при пациенти с ОКС – връзка със симптоматиката, ЛК систолна функция и прогнозата. ССЗ Medinfo 2010; 10(1); 45 - 48
8. Постаджиян А, Хазърбасанов Д, Велинов Х, BNP при пациенти с ОКС – връзка със симптоматиката и прогнозата. ССЗ, , медицински преглед 2008: 39; 3-9
9. Рунев Н. Инвазивна оценка на диастолната левокамерна функция, 2014; 82
10. Станчева, Н. и др. Мозъчен натриуретичен пептид и тумор-некротичен фактор-алфа при прогностичната оценка на пациентите със сърдечна недостатъчност. Медицински преглед, 42, 2006, № 2, 61 - 65.
11. American Heart Association-Heart Disease and Stroke Statistics 2003 update. Dallas TX, American Heart Association, 2002.
12. Angeja BG, and Grossman W. Evaluation and management of diastolic heart failure. Circulation 2003;107:659-663.
13. Aranda JM Jr, Weston MW, Puleo JA, et al. Effect of loading conditions on myocardial relaxation velocities determined by Doppler tissue imaging in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 1998;17: 693–697.
14. Belagavi A, Rao M, Pillay A.Y., Correlation between NT proBNP and left ventricular ejection fraction in elderly patients presenting to emergency department with dyspnoea, *Indian Heart J*. May 2012; 64(3): 302–304.

15. Bell DS, Diabetic cardiomyopathy: a unique entity or a complication of coronary artery disease? *Diab care* 1995; 18: 708 – 714
16. Bleumink GS, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure. The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004;25:1614–1619. [PubMed:15351160]
17. Boston, Jacobsen M.M. Roger L.V. Systolic and diastolic heart failure *J.Am.Med.Assoc.* 2006, 296, 2209 – 2216
18. Braunwald, E, Shattuck lecture – Cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns and opportunities. *N.Engl.J. Med.* 1997;333; 1360 – 1369.
19. Brunazzi MC, Chirillo F, Pasqualini M, et al. Estimation of left ventricular diastolic pressures from precordial pulsed-Doppler analysis of pulmonary venous and mitral flow. *Am Heart J.* 1994;128:293–300.
20. Bui et al. Page 15 *Nat Rev Cardiol.* Author manuscript; available in PMC 2012 January 1.
21. Bui et al. Page 19 *Nat Rev Cardiol.* Author manuscript; available in PMC 2012 January 1.
22. Bursi F, et al. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA* 2006;296:2209–2216.[PubMed: 17090767]
23. C S Rihal; R A Nishimura; L K Hatle; K R Bailey; A J Tajik Systolic and diastolic dysfunction in patients with clinical diagnosis of dilated cardiomyopathy. Relation to symptoms and prognosis. *Circulation.* 1994; 90:22772-2779doi:10.1161/01.CIR.90.6.2772
24. Cowie, M.R., Wood, D.A., Coats, AJ, Incidence et etiology of heart failure, a population-based study. *Eur Heart J*, 1999;20:421 – 428.
25. Curtis LH, et al. Incidence and prevalence of heart failure in elderly persons, 1994–2003. *Arch Intern Med* 2008;168:418–424. [PubMed: 18299498]
26. Daniel M. Spevack, Justin Karl, Neeraja Yedlapati, Ythan Goldberg, Mario J. Garcia Echocardiographic Left – Ventricular End-Diastolic Pressure Volume Loop Estimate Predicts Survival in Congestive Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*, Volume 19, Issue 4, April 2013, Pages 251-259
27. Dessi-Fulgheri P, Sarzani R, Tamburrini P, et al. Plasma atrial natriuretic peptide and natriuretic peptide receptor gene expression in adipose tissue of normotensive and hypertensive obese patients. *J Hypertens.* 1997;15:1695–1699.
28. Devereux, RB, Roman M.J., Liu J.E., Congestive heart failure despite normal left ventricular systolic function in a population-based sample: The Strong Heart Study. *Am J Cardiol*; 2000; 86: 1090 – 1096

29. Dumesnil JG, Gaudreault G, Honos GN, et al. Use of Valsalva maneuver to unmask left ventricular diastolic function abnormalities by Doppler echocardiography in patients with coronary artery disease or systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 1991;68:515–519.
30. Dunlay SM, Radfield MM, Weston SA, Therneau TM, Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective, *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54 : 1695 – 1702
31. Eriksson H. Heart failure: a growing public health problem. *J Intern Med* 1995;237:135–141
32. Feldman DE, et al. Changing trends in mortality and admissions to hospital for elderly patients with congestive heart failure in Montreal. *CMAJ* 2001;165:1033–1036. [PubMed: 11699698]
33. Fonarow GC, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:768–777.[PubMed: 17707182]
34. Fox K.F. ; Cowie M.R., Wood D.A, Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J* 2001;22: 228 – 236
35. Garcia MJ, Rodriguez L, Ares M, et al. Differentiation of constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy: assessment of left ventricular diastolic velocities in longitudinal axis by Doppler tissue imaging. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:108 –114.
36. Garcia MJ, Rodriguez L, Ares M, et al. Myocardial wall velocity assessment by pulsed Doppler tissue imaging: characteristic findings in normal subjects. *Am Heart J.* 1996;132:648–656.
37. Garg R, Packer M, Pitt B, Yusuf S. Heart failure in the 1990s: evolution of a major public health problem in cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(suppl A):3A–5A.
38. Glen W Hamilton, M.D.; John A Murray, M.D.; J. Ward Kennedy, M.D Quantitative Angiocardiology in Ischemic Heart Disease *Circulation.*1972; 45: 1065 - 1080.
39. Gottdiener JS, Arnold AM, Polaak JF, Gardin JM Predictors of congestive heart failure in the elderly : The Cardiovascular Health Study. *J.Am.Coll.Cardiol* 2000; 35: 1628 – 1637
40. Hallerman JP, Goraya TY, Jacobsen SJ, Weston S., Incidence of heart failure after myocardial infarction: Is it changing over time? *Am J Epidemiol*; 2003;157 - -1101 – 1107
41. Hallermann JP, Jacobsen SJ, Heart failure after myocardial infarction: prevalence of preserved left ventricular systolic function in the community. *Am Heart J* 2003;145: 742-748

42. Hamishayev JZ. Can NT-pro BNP together with Doppler tissue imaging predict severity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome? *Atherosclerosis Suppl.* 2008;9(1):174–5.
43. Hoes AW, Mosterd A, Grobbee DE. An epidemic of heart failure? Recent evidence from Europe. *Eur Heart J* 1998;19 (Suppl L):L2–L9. [PubMed: 9821002]
44. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005;112:1825–1852.
45. Hurrell DG, Nishimura RA, Ilstrup DM, et al. Utility of preload alteration in assessment of left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography: a simultaneous catheterization and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:459–467.
46. Jencks SF, Williams MV, Coleman EA. Rehospitalizations among patients in the Medicare fee-for-service program. *N Engl J Med* 2009;360:1418–1428. [PubMed: 19339721]
47. Jourdain P., Jondeau G, Funck F Plasma brain natriuretic peptide –guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS – BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1733 – 1739
48. Kalra PR, Tigas S. Regulation of lipolysis: natriuretic peptides and the development of cachexia. *Int J Cardiol.* 2002;85:125–132.
49. Kannel JB, Ho K, Thom T, Changing epidemiological features of cardiac failure. *Br. Heart J* 1994; 72 : S3 – S9
50. Kelly R and Struthers A. Are natriuretic peptides clinically useful as markers of heart failure? *Ann Clin Biochem* 2001;38:94-102.
51. Keren G, Sherez J, Megidish R, et al. Pulmonary venous flow pattern: its relationship to cardiac dynamics: a pulsed Doppler echocardiographic study. *Circulation.* 1985;71:1105–1112.
52. Krauser DG, Lloyd-Jones DM, Chae CU, et al. Effect of body mass index on natriuretic peptide levels in patients with acute congestive heart failure: a ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) substudy. *Am Heart J.* 2005;149:744–750.

53. Kuecherer HF, Kusumoto F, Muhiudeen IA, et al. Pulmonary venous flow patterns by transesophageal pulsed Doppler echocardiography: relation to parameters of left ventricular systolic and diastolic function. *Am Heart J.* 1991;122:1683–1693.
54. Latini R, Masson S, Anand I, Judd D, Maggioni AP, Chiang Y-T, et al. Effects of valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure *Circulation* 2002;106:2454-58.
55. Leisbon CL, O'Brien PC, Atkinson E, Relative contributions of incidence and survival to increasing prevalence of adult-onset diabetes mellitus: a population – based study. *Am J Epidemiol*,1997;146: 12 – 22
56. Lenzen MJ, et al. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J* 2004;25:1214–1220.[PubMed:15246639]
57. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *New Engl J Med* 1998;339-321-8.
58. Levy D, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med*2002;347:1397–1402.[PubMed: 12409541]
59. Liao L, Allen LA, Whellan DJ. Economic burden of heart failure in the elderly.*Pharmacoeconomics* 2008;26:447–462. [PubMed: 18489197]
60. Liao L, et al. Costs for heart failure with normal vs reduced ejection fraction. *Arch Intern Med* 2006;166:112–118. [PubMed: 16401819]
61. Lindenfeld J, Krause-Steinrauf H, Salerno J, Where are all the women with heart failure? *J.Am.Coll Cardiol.*; 1997; 30: 1417 – 1419
62. Lloyd-Jones D, et al. Heart disease and stroke statistics—2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:e46–e215.[PubMed: 20019324]
63. Lloyd-Jones DM, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2002;106:3068–3072. [PubMed: 12473553]
64. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J.* 1998;135(5 Pt 1):825–32. [PubMed]
65. Maisel Am, Cremo R, Gardetto N, Jaynes C, Chiu A. The effects of nesiritide on serum levels of B type natriuretic peptide (BNP) in patients admitted for decompensated congestive heart failure. [Abstr 2791]. *Circulation (Suppl II)* 2002;106:II-565.

66. Maisel AS, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med.* 2002; 347:161-167.
67. Maranz PR, Alederman NH, Tobin JN, Diagnostic heterogeneity in clinical trials for congestive heart failure *Ann.Intern. Med,* 1988; 109: 55 – 61
68. März W, Tiran B, Seelhorst U, Wellnitz B, Bauersachs J, Winkelmann BR, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predicts total and cardiovascular mortality in individuals with or without stable coronary artery disease: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *Clin Chem.* 2007;53(6):1075–83. [[PubMed](#)]
69. McCord J, Mundy BJ, Hudson MP, *et al.* Relationship between obesity and B-type natriuretic peptide levels. *Arch Intern Med.*2004;**164**:2247–2252.
70. McCullough PA, et al. Confirmation of a heart failure epidemic: findings from the Resource Utilization Among Congestive Heart Failure (REACH) study. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:60–69.[[PubMed: 11755288](#)]
71. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, Morton JJ, Ford I, Morrison CE et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998;351:9-13.
72. McMurray JJ, Petrie MC, Murdoch DR, Davie AP. Clinical epidemiology of heart failure: public and private health burden. *Eur Heart J* 1998;19 (Suppl P):P9–P16. [[PubMed: 9886707](#)]
73. McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 2000;83:596–602.
74. Mehra MR, Uber PA, Park MH, *et al.* Obesity and suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure. *J Am Coll Cardiol.*2004;**43**:1590–1595.
75. Mendez GF, Cowie MR. The epidemiological features of heart failure in developing countries: a review of the literature. *Int J Cardiol* 2001;80:213–219. [[PubMed: 11578717](#)]
76. Messerli FH, Ventura HO, Reisin E, *et al.* Borderline hypertension and obesity: two prehypertensive states with elevated cardiac output. *Circulation.* 1982;**66**:55–60.
77. Michael R. Zile, MD; William H. Gaasch, MD; John D. Carroll, MD; Marc D. Feldman, MD; Gerard P. Aurigemma, MD; Gary L. Schaer, MD; Jalal K. Ghali, MD; Philip R. Liebson, MD Heart Failure With a Normal Ejection Fraction *Circulation* 2001;104:779 – 782doi:10.1161/hc3201.094226
78. Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, Vinicor F, Continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States *J Am Med Assoc.* 2001; 286: 1195 – 1200.
79. Mosterd A, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population; The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 1999;20:447–455. [[PubMed: 10213348](#)]

80. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93:1137–1146. [PubMed: 17699180]
81. Nagueh S, Middleton K, Koplen H, et al. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1527–1533.
82. Nagueh SF, Lakkis NM, Middleton KJ, et al. Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1999;99:254 –261.
83. Nagueh SF, Mikati I, Kopelen HA, et al. Doppler estimation of left ventricular filling pressure in sinus tachycardia: a new application of tissue Doppler imaging. *Circulation*. 1998;98:1644 –1650.
84. National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:76–84. [PubMed: 16386668]
85. Ndrepepa G, Braun S, Mehilli J, von Beckerath N, Vogt W, Schömig A, et al. Plasma levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with coronary artery disease and relation to clinical presentation, angiographic severity, and left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2005;95(5):553–7. [PubMed]
86. Nichols GA, Hillier TA, Erbey Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence and risk factors. *Diab care* 2001; 24: 1614 – 1619
87. Nielsen OW, McDonagh, Robb SD, Dargie. Retrospective analysis of the cost effectiveness of using plasma brain natriuretic peptide in screening for left ventricular systolic dysfunction in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:113-20.
88. Niizuma S, Iwanaga Y, Yahata T, Goto Y, Kita T, Miyazaki S, et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels reflect the presence and severity of stable coronary artery disease in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(2):597–603. [PubMed]
89. Nishikimi T, Mori Y, Ishimura K, Tadokoro K, Yagi H, Yabe A, et al. Association of plasma atrial natriuretic peptide, N-terminal proatrial natriuretic peptide, and brain natriuretic peptide levels with coronary artery stenosis in patients with normal left ventricular systolic function. *Am J Med*.2004;116(8):517–23. [PubMed]
90. Nishimura RA, Abel MD, Hatle LK, et al. Relation of pulmonary vein to mitral flow velocities by transesophageal Doppler echocardiography: effect of different loading conditions. *Circulation*. 1990;81:1488 –1497.
91. Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician’s Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:8 –18.
92. Nixdorff U, Rupprecht HJ, Mohr-Kahaly S, et al. Tissue Doppler echocardiography: a new method of evaluating perfusion-dependent myocardial function during PTCA. *Int J Card Imaging*. 1997;13:99 –103.

93. O'Connell JB, Bristow MR. Economic impact of heart failure in the United States: time for a different approach. *J Heart Lung Transplant* 1994;13:S107–S112. [PubMed: 7947865]
94. Omland T, Persson A, Ng L, O'Brien R, Karlsson T, Herlitz J, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2002;106(23):2913–8. [PubMed]
95. P. J. Hunt¹, A. M. Richards², M. G. Nicholls³, T. G. Yandle¹, R. N. Doughty⁴ and E. A. Espiner Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment, *Clinical endocrinology*, 10.1046/j.1365-2265.1997.2361058.
96. Palazzuoli A, Gennari L, Calabria P, Quatrini I, Vecchiato L, De Paola V, et al. Relation of plasma brain natriuretic peptide levels in non-ST-elevation coronary disease and preserved systolic function to number of narrowed coronary arteries. *Am J Cardiol*. 2005;96(12):1705–10. [PubMed]
97. Purcell IF, Poole-Wilson PA. Heart failure: why and how to define it? *Eur J Heart Fail* 1999; **1**: 7–10.
98. Redfield MM, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003;289:194–202. [PubMed:12517230]
99. Remme WJ, Swedberg K, for the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:1527-1560.
100. Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, MacMahon S, Ikram H, Sharpe N et al. Neurohumoral prediction of benefit from carvedilol in ischemic left ventricular dysfunction. Australia-New Zealand Heart Failure Group. *Circulation* 1999;99:786-92.
101. Roger VL, Jacobsen SJ, Weston SA, Goraya TL, Trends in the incidence and survival of patients with hospitalized myocardial infarction, Olmsted County, Minnesota, 1979 – 1984. *Ann Intern Med*;2002: 136:341 – 348.
102. Rosamund WD, Chambless LE, Forsom AR, Cooper LS, Trends in the incidence of myocardial infarction and in mortality due to coronary heart disease N.Engl. J. Med 1998; 339:861 – 867.
103. Ross JS, Mulvey GK, Stauffer B., Statistical models and patient predictors of Readmission for heart failure: A systematic Review. *Arch Intern Med* 2008 168(13):1371 – 1386
104. Rossvoll O, Hatle LK. Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: relation to left ventricular diastolic pressures [see comments]. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21:1687–1696
105. Sadanandan S, Cannon CP, Chekuri K, Murphy SA, Dibattiste PM, Morrow DA, et al. Association of elevated B-type natriuretic peptide levels with angiographic findings among patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*.2004;44(3):564–8. [PubMed]

- 106.Sahinarslan A, Cengel A, Okyay K, Yazici HU, Elbey S, Cemri M, et al. B-type natriuretic peptide and extent of lesion on coronary angiography in stable coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 2005;16(4):225–9. [PubMed]
- 107.Sarzani R, Dessi-Fulgheri P, Paci VM, et al. Expression of natriuretic peptide receptors in human adipose and other tissues. *J Endocrinol Invest.* 1996;19:581–585.
- 108.Sarzani R, Paci VM, Dessi-Fulgheri P, et al. Comparative analysis of atrial natriuretic peptide receptor expression in rat tissues. *J Hypertens Suppl.* 1993;11(suppl 5):S214–S215
- 109.Sarzani R, Paci VM, Zingaretti CM, et al. Fasting inhibits natriuretic peptides clearance receptor expression in rat adipose tissue. *J Hypertens.* 1995;13:1241–1246.
- 110.Scardovi A, Coletta C, Aspromonte N, Sestih A, Di Giacomo T, Romano M, et al. Can BNP be a useful tool for predicting severe diastolic dysfunction in patients with chronic heart failure? *Eur J Echocardiography.*2003;4(Suppl 1):S9.
- 111.Sengenes C, Berlan M, De Glisezinski I, et al. Natriuretic peptides: a new lipolytic pathway in human adipocytes. *FASEB J.*2000;14:1345–1351.
- 112.Shahabi, V, Relationship between Serum N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP) level and the severity of coronary artery involvements, *J of Res in Med Sciences:*Feb 2011; 16 (2); 143 – 149
- 113.Shaikikh K, Hanif B, Sidigue AA, Pro-brain natriuretic peptide plasma levels, left ventricular dimensions and ejection fraction in acute dyspnoea. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2012 Dec;22(12):751-5. doi: 12.2012/JCPSP.751755.
- 114.Smith MW, Espiner EA, Yandle TG, et al. Delayed metabolism of human brain natriuretic peptide reflects resistance to neutral endopep-tidase. *J Endocrinol.* 2000;167:239–246.
- 115.Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:474–480.
- 116.Solomon SD, et al. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2007;116:1482–1487. [PubMed: 17724259]
- 117.Stanek B, Frey B, Hulsmann M, Berger R, Sturm B, Strametz-Juranek J, et al. Prognostic evaluation of neurohumoral levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:436-42.
- 118.Steen T, Rootwelt K, Risoe C, et al. A new color M-mode index of diastolic filling compared with radionuclide ventriculography. *Int J Cardiol.* 1995;48:89 –95.

119. Steen T, et al. Echocardiographic parameters compared with radionuclide ventriculography. *Int J Cardiol.* 1998;46:92–93.
120. Stein BC, and Levin RI. Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential and risk stratification in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1998;135:914-923.
121. Stewart S, et al. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail* 2002;4:361–371. [PubMed: 12034163]
122. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More ‘malignant’ than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:315–322. [PubMed: 11378002]
123. Tanaka T, Hasegawa K, Fujita M, Tamaki SI, Yamazato A, Kihara Y, et al. Marked elevation of brain natriuretic peptide levels in pericardial fluid is closely associated with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(2):399–403. [PubMed]
124. Teerlink JR, Glodhaber, S.Z. Pfeffer, M.A., An overview of contemporary etiologies of congestive heart failure. *Am. Heart J.* 1991;121:1852 – 1853
125. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine, Ch 23, p.686
126. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Inter Med* 1997; 157: 2413 – 2446
127. Therkelsen SK, Groenning BA, Kjaer A et al, ANP and BNP in atrial fibrillation before and after cardioversion – and their relationship to cardiac volume and function. *Int J of Cardiol* 2008; 127(3) 396 – 399.
128. Thomas JD, Garcia MJ, Greenberg NL. Application of color Doppler M-mode echocardiography in the assessment of ventricular diastolic function: potential for quantitative analysis. *Heart Vessels.* 1997; 12(suppl):135–137.
129. Topol Textbook of cardiovascular medicine 3ed, 2007, ch 84
130. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail.* 2004;6:261–268.
131. Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardised diagnostic criteria. *Circulation* 2000;101:2118 – 2121.
132. Verges B, Zeller M, Survey working group. *Eur. Heart J* 2005;26 : 1734-1741
133. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation.* 2004;109:594–600.

134. Wang Hongyu, Fu Xibao, Liu Jinbo, Zhao Hongwei, Wu Yongquan; The Possible Relationship between the Severity of Coronary Artery Lesion and the Left Diastolic Function in Coronary Heart Diseases [abstract]. *Journal of Clinical Hypertension* 2013;15 Suppl 1 :178
135. Weber M, Dill T, Arnold R, Rau M, Ekinci O, Müller KD, et al. N-terminal B-type natriuretic peptide predicts extent of coronary artery disease and ischemia in patients with stable angina pectoris. *Am Heart J.* 2004;148(4):612–20. [PubMed]
136. Wozakowska – Kaplon W, Effect of sinus rhythm restoration on plasma brain natriuretic peptide in patients with atrial fibrillation. *Am J cardiol* 2004, 93; 1555 – 1558
137. Yach D, Hawkes C, Gould CL, Hofman KJ. The global burden of chronic diseases: overcoming impediments to prevention and control. *JAMA* 2004;291:2616–2622. [PubMed: 15173153]
138. Yamamoto K, Nishimura RA, Burnett JC Jr, et al. Assessment of left ventricular end-diastolic pressure by Doppler echocardiography: contribution of duration of pulmonary venous versus mitral flow velocity curves at atrial contraction. *J Am Soc Echocardiogr.* 1997;10:52–59.
139. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure
140. Yeşil M, Postacı N, Arikan E, Ceylan O, Bayata S, Köseoğlu M. Can we predict the severity of coronary artery disease in patients with stable angina using NT-ProBNP? *Anadolu Kardiyol Derg.* 2006;6(3):235–8. [PubMed]
141. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: Part II: variations in cardiovascular disease by specific ethnic groups and geographic regions and prevention strategies. *Circulation* 2001;104:2855–2864. [PubMed: 11733407]

