



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КАТЕДРА ПО ПРОПЕДЕВТИКА НА ВЪТРЕШНИТЕ БОЛЕСТИ

УМБАЛ „АЛЕКСАНДРОВСКА“, КЛИНИКА ПО КАРДИОЛОГИЯ

Д-Р РАЛИЦА ДИМИТРОВА ПАНЧЕВА

РЕХОСПИТАЛИЗАЦИИ И СМЪРТНОСТ

ПРИ ХРОНИЧНА СЪРДЕЧНА

НЕДОСТАТЪЧНОСТ

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

За присъждане на образователната и научна степен „доктор“ по научна специалност 03.01.47 – Кардиология

**Научни ръководители: *Доц. д-р Николай Рунев, дм*
*Доц. д-р Светослав Йовев, дм***

София 2020

СЪДЪРЖАНИЕ

ВЪВЕДЕНИЕ	6
1. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР.....	8
1.1 Роля на левокамерната фракция на изтласкване в лечебно-диагностичния подход при СН	9
1.2 Епидемиология на СН	10
1.3 Етиология на СН	11
1.3.1 ИБС като причина за развитие на СН.....	12
1.3.2. Артериалната хипертония – рисков фактор за развитие на СН.....	13
1.3.3. Захарният диабет – рисков фактор за развитие на СН.....	14
1.3.4. Влияние на дислипидемията върху честотата на СН.....	15
1.3.5. Тютюнопушене	15
1.3.6. Затлъстяване.....	15
1.3.7. Хронична бъбречна недостатъчност	16
1.3.8. Други рискови фактори.....	16
1.3.9. Наследствени кардиомиопатии	16
1.4. Полови различия по отношение епидемиология, етиология, патогенеза, прогноза и лечение при пациентите със СН	16
1.5. Патогенеза на СН	18
1.6. Рехоспитализации и смъртност при пациентите с ХСН	20
1.7. Маркери за неблагоприятна прогноза при пациентите със СН	20
1.8. Дефиниция на СНзФИ.....	21
1.8.1. Първична СНзФИ	22
1.8.2. Вторична СНзФИ	22
1.8.4. Патофизиология на СНзФИ	24
1.8.5. Прогноза на СНзФИ	24
1.9. СНмФИ като отделна клинична единица.....	26
1.10. Изводи	29
2. РАБОТНА ХИПОТЕЗА, ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	31
3. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ	32
4. РЕЗУЛТАТИ	37
I. Пациенти със СНзФИ	39
Рехоспитализации при СНзФИ	43
Смъртност при СНзФИ	46

Каплан-Майер криви за преживяемост при СНзФИ	50
Комбиниран показател: обща смъртност и рехоспитализации	57
II. Пациенти със СНмФИ	57
Рехоспитализации при СНмФИ	62
Смъртност при СНмФИ	64
Каплан-Майер криви за преживяемост при СНмФИ	67
Комбиниран показател: обща смъртност и рехоспитализации	71
III. Пациенти със СНрФИ	71
Рехоспитализации при СНрФИ	74
Смъртност при СНрФИ	79
Каплан-Майер криви за преживяемост при СНрФИ	82
Комбиниран показател: обща смъртност и рехоспитализации	87
Сравнителен анализ на преживяемостта, риска от рехоспитализации и смърт при СНзФИ, СНмФИ и СНрФИ.....	88
IV. Пациенти със СН и КСБ (независимо от глобалната ФИ)	91
Рехоспитализации при пациентите със СН и КСБ (независимо от глобалната ФИ)	95
Смъртност при пациентите със СН и КСБ (независимо от глобалната ФИ)	97
Комбиниран показател смъртност/рехоспитализации при пациентите със СН и КСБ (независимо от глобалната ФИ)	101
4. ОБСЪЖДАНЕ	102
Демографски характеристики, рискови фактори, придружаващи заболявания и ехокардиографски показатели при СНзФИ, СНмФИ и СНрФИ	102
Рехоспитализации и смъртност при СНзФИ, СНмФИ и СНрФИ	104
Особености при СНзФИ	107
Особености при СНмФИ	109
КСБ и СН	114
5. ИЗВОДИ	117
6. ПРИНОСИ	119
7. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В КОНГРЕСИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	121
8. БИБЛИОГРАФИЯ	122
9. ПРИЛОЖЕНИЯ.....	144

СПИСЪК НА ИЗПОЛЗВАНИТЕ СЪКРАЩЕНИЯ

На кирилица

АН	– артериално налягане
АоКБ	– аортна клапна болест
АРБ	– ангиотензин рецепторни блокери
АХ	– артериална хипертония
ЕКГ	– електрокардиография
ЗД	– захарен диабет
ИБС	– исхемична болест на сърцето
ИМИ	– исхемичен мозъчен инсулт
КСБ	– клапна сърдечна болест
ЛББ	– ляв бедрен блок
ЛК	– лява камера/левокамерно/-а
МИ	– миокарден инфаркт
МКБ	– митрална клапна болест
МРА	– минералкортикоидни антагонисти
МСБ	– мозъчносъдова болест
ОКС	– остър коронарен синдром
ОСН	– остра сърдечна недостатъчност
ПАБ	– периферна артериална болест
ПМ	– предсърдно мъждене
СН	– сърдечната недостатъчност
СНзФИ	– СН със запазена ФИ
СНмФИ	– СН с междинна ФИ
СНрФИ	– СН с редуцирана ФИ
ФИ	– фракция на изтласкване

ХБЗ	– хронично бъбречно заболяване
ХКМ	– хипертрофична кардиомиопатия
ХОББ	– хронична обструктивна белодробна болест
ЯМР	– ядрено-магнитен резонанс

На латиница

ACE	– ангиотензин конвертиращ ензим
AUROC	– Area under the ROC curve
AV блок	– атриовентрикуларен блок
BMI	– body mass index
BNP	– тип В натриуретичен пептид
CrC	– креатининов клирънс
CRT	– cardiac resynchronization therapy
ESC	– Европейско дружество по кардиология
GFR	– glomerular filtration rate
HDL	– high-density lipoprotein
LAVI	– индексираният обем на ляво предсърдие
LDL	– low-density lipoprotein
NT-proBNP	– N-терминален тип В натриуретичен пептид
TRV	– пикова скорост на трикуспидална регургитация

ВЪВЕДЕНИЕ

Сърдечната недостатъчност е хронично, прогресиращо заболяване, водещо до чести хоспитализации и висока смъртност. Съгласно левокамерната фракция на изтласкване тя може да бъде разделена на три групи – сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване (СНзФИ), сърдечна недостатъчност с междинна фракция на изтласкване (СНмФИ) и сърдечна недостатъчност с редуцирана фракция на изтласкване (СНрФИ). Пациентите със СНзФИ и СНрФИ се различават по етиология, демографски показатели и придружаващи заболявания. СНрФИ е с добре проучена, налице са установени, базирани на доказателства медикаментозни и дивайс терапии, подобряващи прогнозата при тази група пациенти. СНзФИ е добре изяснена етиологично и патогенетично, но липсва яснота по отношение на терапевтично поведение при тези пациенти. Терапията е насочена главно към симптомите, придружаващи заболявания и рискови фактори. Клиничните проучвания досега не успяха да докажат ползи по отношение на преживяемост от която и да е медикаментозна терапия. Въпреки запазената ФИ, наличието на симптоми и признаци на СН идентифицира пациентите с повишен риск за неблагоприятни сърдечно-съдови събития. Липсва яснота дали прогнозата при СНзФИ е по-благоприятна спрямо СНрФИ. Данните в литературата са противоречиви. Малко са наличните данни и за пациентите със СНмФИ. Тези пациенти често са включвани в клиничните проучвания за СНзФИ. Счита се, че този тип СН заема междинно положение спрямо другите две, но директни доказателства, характеризиращи фенотипа на тези пациенти, липсват. Обособяването ѝ като отделен тип СН съгласно последните препоръка на Европейското дружество по кардиология стимулира изследователския интерес в тази насока за изясняване на клиничните характеристики, патофизиология и терапевтичния подход при тези пациенти. Етиологията и прогнозата на СН са разнообразни както в даден район, така

и между различни райони на света. Интерес представлява изясняването на въпроса дали е налице различие в клиничните характеристики и прогнозата при нашите пациенти спрямо тези в Западна Европа и САЩ поради високорисковия профил на нашата популация.

1. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

Сърдечната недостатъчност представлява глобален здравен проблем, ангажиращ 26 млн. души в световен мащаб. Настоящите препоръки на Европейското дружество по кардиология дефинират сърдечната недостатъчност като клиничен синдром, характеризиращ се с типични симптоми като недостиг на въздух, отоци около глезените и лесна умора, които могат да бъдат придружени от признаци като повишено югуларно венозно налягане, влажни хрипове и периферни отоци, причинени от структурни и/или функционални сърдечни нарушения, които водят до понижен сърдечен дебит и/или повишени вътресърдечни налягания в покой или при физическо усилие.¹ Настоящото определение на СН се свежда до стадии, при които клиничните симптоми са очевидни. Преди изявата на клинична симптоматика, пациентите могат да се представят с безсимптомни структурни или функционални сърдечни нарушения (сistolна или диастолна левокамерна дисфункция), които са предвестници на сърдечната недостатъчност. Разпознаването на тези прекурсори е важно, защото те са свързани с неблагоприятен клиничен изход, а започването на лечението в латентната фаза може да намали смъртността при пациенти с безсимптомна систолна левокамерна дисфункция.^{2,3} Установяването на подлежащата сърдечна причина играе централна роля в диагностиката на СН. Тя обикновено е миокардна патология причиняваща систолна и/или диастолна камерна дисфункция. Болестите на клапите, перикарда, ендокарда, сърдечния ритъм и проводимост могат също да причинят СН (а често е налице и повече от едно нарушение). Идентификацията на подлежащия сърдечен проблем има решаващо значение по терапевтични причини (напр. клапна корекция или протезиране при клапна болест, специфична фармакологична терапия при СН с понижена ФИ, намаляване на сърдечната честота при тахикардиомиопатия и т.н.).

1.1 Роля на левокамерната фракция на изтласкване в лечебно-диагностичния подход при СН

Левокамерната ФИ дълго време се използваше за стратифициране на пациентите със СН, въпреки че не е идеалният параметър поради своята субективност. Липсата на доказателства подкрепящи използването на други параметри на миокардна деформация остава левокамерната ФИ широко използван и до днес параметър за диференциране на пациентите със СН. СН включва широк кръг от пациенти, от лица с нормална левокамерна ФИ [за нормални се приемат стойности $\geq 50\%$; съответно СН със запазена ФИ (СНзФИ)] до такива с понижена левокамерна ФИ [стойности $< 40\%$; съответно СН с понижена ФИ (СНрФИ)] (таблица 1). Пациенти с левокамерна ФИ в диапазона 40-49% представляват „сива зона”, която тук сме назовали сърдечна недостатъчност с междинна ФИ (СНмФИ). Разграничаването на пациентите със СН въз основа на левокамерната ФИ е важно, поради различните подлежащи етиологии, демографски особености, коморбидности и отговори към приложената терапия.⁴ Повечето клинични изпитвания публикувани след 1990 г. набират пациенти въз основа на левокамерната ФИ [обикновено измерена с ехокардиография, радионуклиден метод и сърдечен ядрено магнитен резонанс (ЯМР)], а намаляване на заболяемостта и смъртността с приложените терапии е доказано само при пациенти със СНрФИ. Диагностиката на СНзФИ е по-трудна от диагностиката на СНрФИ. Пациенти с СНзФИ обикновено нямат дилатирана лява камера, но вместо това често имат повишена дебелина на левокамерна стена и/или увеличени левопредсърдни размери като признак на повишени налягания на пълнене. При повечето от тях има допълнително „данни” за нарушено левокамерно пълнене или капацитет на засмукване, които се класифицират и като диастолна левокамерна дисфункция, която по принцип се приема като най-вероятна причина за СН при тези пациенти (оттук идва терминът „диастолна СН”). Повечето пациенти със СНрФИ (наричана преди „сistolна СН”) имат и диастолна дисфункция, а при пациенти със

СНзФИ са показани дискретни нарушения на систолната функция. Оттук идва предпочитанието към названието запазена или понижена левокамерна ФИ спрямо запазена или понижена „сistolна функция”. При СНмФИ левокамерната ФИ, която варира между 40 и 49%, откъдето идва и наименованието „междинна“ ФИ.5 Идентификацията на СНмФИ като отделна група се очаква да стимулира проучвания на подлежащите характеристики, патофизиология и лечение при тази група пациенти. Пациентите със СНмФИ имат най вероятно лека предимно систолна дисфункция, но и признаци на диастолна дисфункция (таблица 1).

Таблица 1 Дефиниция на СНзФИ, СНмФИ и СНрФИ

Вид СН	СНзФИ	СНмФИ	СНрФИ
КРИТЕРИИ	1	Симптоми=признаци (а)	Симптоми=признаци (а)
	2	ЛКФИ > 50%	ЛКФИ < 50%
	3	-	<ul style="list-style-type: none"> 1. Повишени нива на натриуретични пептиди (б) 2. Поне един допълнителен критерий: <ul style="list-style-type: none"> а Структурна сърдечна болест (ЛК хипертрофия или увеличено ЛП б Диастолна дисфункция

BNP – тип В натриуретичен пептид; NT-pro BNP - N-терминален тип В натриуретичен пептид; СН – сърдечна недостатъчност; СНзФИ – сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване; СНмФИ – сърдечна недостатъчност с междинна фракция на изтласкване; СНрФИ – сърдечна недостатъчност с редуцирана фракция на изтласкване; ЛКФИ = левокамерна фракция на изтласкване; ЛП = ляво предсърдие
(а) Признаци на СН може да липсват в ранните стадии
(б) BNP > 35 pg/ml и/или NT-proBNP > 125 pg/ml

Пациенти без доловима левокамерна миокардна болест могат да имат други сърдечно-съдови причини за СН (като пулмонална хипертония, клапна сърдечна болест и т.н.). Пациенти с не-сърдечно-съдова патология (напр. анемия, белодробна, бъбречна или чернодробна болест) могат да имат симптоми подобни или идентични на тези при СН и всяко от тези състояния може да усложни или обостри клиничната картина на СН.

1.2 Епидемиология на СН

Честотата на СН зависи от използваната дефиниция, но е приблизително 1-2% от възрастното население в развитите страни и се покачва до $\geq 10\%$ сред лица на възраст > 70 години.⁶⁻⁹ Сред лицата на възраст > 65 години, обръщащи се към първичната помощ с оплаквания от недостиг на въздух при

усилие, един от шест е с неразпозната СН (главно СНзФИ).^{10,11} Доживотният риск от СН към 55-годишна възраст е 33% за мъже и 28% за жени.⁸ Въпреки че СНзФИ е отделена като самостоятелен тип СН от преди две декади, е доказано, че почти половината от пациентите със СН попадат в тази категория като се очаква да се увеличат за в бъдеще. Делът на пациентите със СНзФИ варира между 22 и 73%, в зависимост от приложената дефиниция, клиничните условия (първична помощ, болничен кабинет, хоспитализация), възраст и пол на проучената популация, предшестващ миокарден инфаркт и годината на публикуване.^{9,10,12-22} Данните за тенденциите във времето при хоспитализирани пациенти подсказват, че честотата на СН вероятно намалява; в по-голяма степен при СНрФИ, отколкото при СНзФИ.^{23,24} СНзФИ и СНрФИ изглежда имат различен епидемиологичен и етиологичен профил. В сравнение с СНрФИ, пациентите със СНзФИ са по-възрастни, по-често жени и по-често имат анамнеза за хипертония и предсърдно мъждене (ПМ), докато анамнезата за миокарден инфаркт (МИ) е по-рядка.^{24,25}

Характеристиките на пациентите със СНмФИ са по средата между тези със СНзФИ и тези със СНрФИ²⁶, но са необходими допълнителни проучвания за по-добро характеризиране на тази популация.

1.3 Етиология на СН

Етиологията на СН е разнообразна вътре в даден район и между различни райони на света. Поради значително припокриване на потенциалните категории, липсва обединяваща система за класификация на причините за СН (таблица 2). При много от пациентите се установяват няколко различни видове патология – сърдечно-съдова и несърдечно-съдова – които се конкурират като причина за СН. Идентификацията на тези разнообразни патологии трябва да бъде част от диагностичния алгоритъм, тъй като те могат да предложат специфични терапевтични възможности.

Таблица 2. Етиология на сърдечната недостатъчност

БОЛЕСТИ ЗАСЯГАЩИ МИОКАРДА	
Ишемична болест на сърцето	Миокарден инфаркт Миокардно зашеметяване/хибернация Епикардна коронарна артериална болест Нарушена коронарна микроциркулация Ендотелна дисфункция
Токсично увреждане	Злоупотреба с ободриващи вещества (алкохол, кокаин, амфетамини, анаболни стероиди) Тежки метали (мед, желязо, олово, кобалт) Модулатори (цитостатици (напр. антрациклин), имуномодулиращи лекарства (напр. интерферон, моноклонални антитела, като трастузумаб, цетуксимаб), антидепресанти, антиаритмични, нестероидни противовъзпалителни средства Облъчване
Имуно-медиирано и възпалително увреждане	Свързано с инфекция – бактерии, спирохети, гъбички, протозои, паразити (болест на Chagas), рикетсии, вируси (СПИН) Несвързано с инфекция – лимфоцитен, гигантоклетъчен миокардит, аутоимунни болести (напр. болест на Graves, ревматоиден артрит, съединително-тъканни болести, главно лупус еритематозус, саркоидоза и еозинофилен миокардит (Churg-Strauss))
Инfiltrации	Свързано с малигнена болест – директна инфилтрация и метастази Несвързано с малигнена – амлоидоза, саркоидоза, хемохроматоза, болести на гликогеново натрупване (болест на Pompe), болест на липопротеиново натрупване (болест на Fabry)
Метаболитни нарушения	Хормонални - Тиреоидни и паратиреоидни болести, акромегалия, дефицит на релаксиращ хормон, болест на Кон, болест на Адисон, диабет, метаболитен синдром, феохромоцитом, нарушения свързани с бременност и перипартален период Хранителни – дефицит на витамини, L-карнитин, соли, желязо, фосфати, калций, комплексни малнутриции (железни болести, СПИН, анорексия нервоза, затлъстяване)
СЪСТОЯНИЯ С ПАТОЛОГИЧНО ОБРЕМЕНЯВАНЕ	
Хипертония	
Структурни дефекти	Придобити – митрална, аортна, трикуспидална и пулмонална клапа болест Вродени – дефекти на междупредсърдна и междукамерна преграда, клапни болести
Перикардни и еднокамерни	Перикардни – констриктивен перикардит, перикарден плев Еднокамерни – хиперезозинофилен синдром, ендомиокардна фиброза, фиброеластоза
Високодебитни състояния и обемно обременяване	Тежка анемия, тиреотоксикоза, сепсис, болест на Paget, артерио-венозна фистула, бременност Бъбречна недостатъчност, втроенно обемно обременяване
АРИТМИЯ	
Тахикардии – предсърдни, камерни тахикардии Брадикардии – синдром на болния синусов възел, проводни нарушения	

1.3.1 ИБС като причина за развитие на СН

Много от пациентите със СН и ишемична болест на сърцето (ИБС) имат анамнеза за миокарден инфаркт или реваскуларизация. Нормалната коронарна ангиограма обаче не изключва миокарден цикатрикс (напр. при изобразяване с ЯМР) или нарушена микроциркулация като алтернативна причина за ИБС. ИБС е сред най-важните причини за СН. 7-8 години след

преживян миокарден инфаркт една трета от пациентите развиват СН особено тези с ЛК дисфункция установена още по време на инфаркта.²⁷ Анамнеза за МИ увеличава доживотния риск от СН и при мъжете и жените.²⁸ В OPTIMIZE-HF Registry²⁹ исхемията се идентифицира като първична причина за хоспитализация при 15% от пациентите и те имат по-лоша прогноза също и по-висока 60- и 90-дневна смъртност след дехоспитализацията. Поради тази силна асоциация между ИБС и СН, не е изненадващо, че рисковите фактори за ИБС са и рискови фактори за развитие на СН. Подобреното лечение на МИ оказва влияние и върху епидемиологията на СН. По-добрата преживяемост след МИ увеличи популационния риск за СН. Анализът от Framingham Heart Study достигна до различно заключение. Сравнявайки данните от 1970-1979 с тези през 1990-1999 Velagaleti и колеги установяват, че 30-дневният риск от СН след МИ е нараснал от 10% до 23.1%, докато 30-дневният риск за смърт е намалял от 12.1% до 4.1%.³⁰ Подобни тенденции се наблюдават и по отношение на 5-годишните резултати (27.6% до 31.9% за възникване на СН и 41.1% до 17.3% за смъртност след МИ). Тези данни показват, че увеличаването на честотата на СН съвпада с намаляването на смъртността след МИ.³⁰ Подобно Worcester Heart Attack Study³¹ съобщава за повишена честота на възникване на СН след МИ за периода 1975 до 2001 г., докато по-ранни проучвания, използващи същата кохорта, съобщават дори за намаляване.³² Тези данни са подкрепени и от кохортно проучване в Канада, включващо 7000 възрастни, хоспитализирани по повод на МИ. Между 1994 и 2000 г. 5-годишната смъртност след МИ е намаляла с 28%, докато 5-годишната честота на възникване на СН е нараснала с 25%.³³ В заключение може да се каже, че нарастващата честота на пациентите със СН е частично свързана с подобрената преживяемост след МИ.

1.3.2. Артериалната хипертония – рисков фактор за развитие на СН

Въпреки че рискът от СН при пациенти с хипертония е по-нисък в сравнение с този след МИ, тя води до значително нарастване на честотата на

СН поради високия брой на засегнатите.⁶ Във Framingham кохортата 75% от пациентите с диагностицирана СН са имали предшестваща АХ.²⁸ Мъжете с АХ имат двукратно по-висок риск за развитие на СН, а при жените рискът е трикратно по-висок. Популационният риск за СН, дължаща се на АХ, е оценен като 39% при мъжете и 59% при жените.³⁵ Rotterdam study³⁶ подобно съобщава за 2.6 пъти по-висока вероятност за развитие на СН при жените с АХ в сравнение с тези без такава.³⁶ По-високите стойности на АН увеличават риска за развитие на СН. Доживотния риск при лица със стойности $\geq 160/90$ mm Hg е два пъти по-висок в сравнение с тези със стойности $< 149/90$ mm Hg.²⁸ Сред пациентите с хипертония рисковите фактори за развитие на СН са МИ, захарния диабет (ЗД), ЛК хипертрофия и клапната сърдечна болест (КСБ).³⁵ В допълнение комбинацията от АХ и СН е свързана с лоша прогноза, 5-годишната смъртност е 76% при мъже и 69% при жени.³⁵ Лечението на АХ обаче намалява рискът за възникване на СН с 50%.^{37,38}

1.3.3. Захарният диабет – рисков фактор за развитие на СН

ЗД и инсулиновата резистентност също са свързани с развитие на СН, като диабетът повишава рискът от СН двукратно при мъжете и петкратно при жените.^{28,35,39,40} Допълнително изследване на този повишен риск особено при жените е проведено в проучването HERS и неговото проследяване HERS II⁴¹, които включват жени след менопауза с анамнеза за коронарна болест (КБ). Изследователите заключват, че жените с диабет и повишен ВМІ или бъбречна недостатъчност са с по-висок риск, като годишната честота на възникване на СН е 7% и 13%. В контраст при жени без диабет тази честота е 0.4%. Хипергликемията при пациенти с ЗД е свързана с допълнителен трикратно по-висок риск. Наличието на ЗД се равнява на наличие на три други рискови фактори за атеросклероза, като годишното възникване на СН при жени с диабет е 3.0% в сравнение с 3.4% при жени без диабет, но с три други рискови фактора. Годишната честота на СН при наличие на диабет и три или повече рискови фактора е 8.2%.⁴¹ ЗД е не само рисков фактор за

развитие, но той самият е свързан и с по-лоша прогноза при пациентите със СН. 5-годишната преживяемост е 46% при тези със СН без ЗД в сравнение с тези със ЗД (37%).⁴²

1.3.4. Влияние на дислипидемията върху честотата на СН

Дислипидемията е важен независим рисков фактор за атеросклетоза. Следователно тя е свързана и с възникването на СН. Докато високите нива на общия холестерол са силен предиктор за СН^{43,44}, то повишеното отношение общ холестерол към HDL холестерол е свързано с повишен риск за СН.⁴⁵ Данните от клиничните проучвания показват, че намаляването на LDL холестерола може да намали честотата на СН. Статиновото лечение при пациенти с КБ намалява възникването на СН и общата смъртност в подгруповия анализа на Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S).⁴⁶

1.3.5. Тютюнопушене

Тютюнопушенето остава единствения фактор, който може да бъде предотвратен. Настоящите пушачи имат сигнификантно по-висок риск за развитие на СН в сравнение с непушачите. В CASS⁴⁷ проучването тютюнопушенето е независимо свързан с 47% по-висок риск за развитие на СН. В SOLVD⁴⁸ бившите пушачи имат 30% по-нисък риск за смъртност в сравнение с настоящите пушачи.

1.3.6. Затлъстяване

Затлъстяването също увеличава рискът от СН, като BMI ≥ 30 kg/m² удвоява този риск.⁴⁹ Сред пациентите със СН обаче има доказателства, че затлъстяването подобрява прогнозата.^{50,51} В анализ от близо 8000 в Digital Investigation Group Trial⁵¹ затлъстелите пациенти имат 19% по-нисък риск за смърт спрямо тези с нормално тегло. Този парадокс не е добре обяснен, вероятно се свързва с по-младата възраст на пациентите със затлъстяване, на която развиват СН или с преобладаването на катаболитните процеси при СН или други фактори.⁵²

1.3.7. Хронична бъбречна недостатъчност

Бъбречната недостатъчност дори и в ранни стадии повишава рискът. Сред пациенти със СН, бъбречното заболяване е силен предиктор за смъртност. В проучването HERS влошената бъбречна функция (креатининов клирънс (CrC) < 40 ml/min) се свързва с 53% по-висок риск за смърт в сравнение с тези с нормална бъбречна функция.⁵³ Употребата на АСЕ инхибитори намалява този риск.

1.3.8. Други рискови фактори

Други фактори са стрес и фактори на околната среда, както и ниския социално-икономически статус.⁵⁴ В допълнение редица биомаркери, нарушения в сърдечната морфология и генетични фактори са идентифицирани при пациентите с висок риск за развитие на СН.⁵⁴

1.3.9. Наследствени кардиомиопатии

В клиничната практика ясното разграничаване между придобитите и наследствените кардиомиопатии остава предизвикателство. При повечето пациенти със сигурна диагноза СН рутинното генетично тестване няма потвърдително значение, но генетична консултация е препоръчителна при пациенти с хипертрофична кардиомиопатия (ХКМ), „идиопатична“ дилатативна кардиомиопатия (ДКМП) или аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия, тъй като резултатите от тези тестове могат да имат клинично значение.

1.4. Полови различия по отношение епидемиология, етиология, патогенеза, прогноза и лечение при пациентите със СН

Епидемиологичните проучвания не съобщават за значима разлика в честотата между мъже и жени, като преди 65 години по-често са засегнати мъжете, а с след 65 години – жените.^{37,55-60} Приблизително половината

от пациентите със СН имат СНрФИ и останалата половина СНзФИ или СНмФИ.⁶¹⁻⁶³ Въпреки че мъжете имат по-висока честота на сърдечна недостатъчност във всички възрасти^{58,59}, мъжете и жените имат еднакъв 20% риск за развитие на сърдечна недостатъчност поради по-голямата продължителност на живот при жените.²⁸ Допълнително, при СНзФИ се наблюдава по-висока честота при жените, СНрФИ засяга по-често мъжете.^{59,64} При хроничната СН жените имат по-ниска краткосрочна и дългосрочна смъртност и рехоспитализации в сравнение с мъжете независимо от ФИ, особено когато етиологията на СН е неисхемична.⁶⁵⁻⁷³ Проучванията при напреднала СН, включващи главно пациенти със СНрФИ, потвърждават че женският пол е свързан с по-ниска честота на смъртност и рехоспитализации⁷⁴⁻⁷⁶, докато при острата декомпенсирала СН, мъжете и жените имат една и съща вътреболнична смъртност независимо от ФИ⁷⁷ и еднаква дългосрочна преживяемост⁷⁸⁻⁸⁰, но по-високата ФИ е асоциирана с подобряване на прогнозата при мъжете.⁸⁰ Дали има разлика в качеството на живот между половете е обект на дебати, главно зависи от метода използван за оценка.⁸¹⁻⁸⁵ Наистина някои проучвания съобщават за по-лошо качество на живот и засягане в по-голяма степен на физическия капацитет при жените в сравнение с мъжете^{81,85}, докато други съобщават за липса на такава разлика в качеството на живот.⁸⁴ Според трети пък жените са в по-добро сърдечно-съдово здраве от мъжете.^{82,86} Проучването BEST80, изследващо разликата между половете при напреднала СН с ФИ под 50%, установява, че жените са на по-млада възраст, по-често от черната раса, имат по-висока ФИ на лява и дясна камера, по-ниски нива на норепинефрин в плазмата, по-ниска честота на ПМ и по-висока такава на ляв бедрен блок (ЛББ), по-висока сърдечна честота, по-висок кардиоторакален индекс в сравнение с мъжете. ИБС е сигнификантно по-честа при мъжете, докато при жените са по-чести хипертонията, диастолната дисфункция и клапната сърдечна болест.^{80,87-92} Повечето клинични проучвания и регистри показват, че жените са по-възрастни от мъжете със СН, по-рядко са пушачи и имат

по-висока честота на захарен диабет (ЗД). European Heart Failure Pilot survey показва, че наличието на ЗД, хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) и анемия са свързани по-висок риск от смъртност и рехоспитализации.⁹³ Друго проучване съобщава, че ЗД, хронична обструктивна белодробна (ХОББ), анемията и $GFR < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ са независими предиктори за хоспитализации заедно с мъжкия пол.⁹⁴ Женският пол има по-висока честота на придружаващи заболявания като ЗД, хипертония, анемия, желязен дефицит, бъбречни заболявания, артрит, депресия, щитовидни заболявания и по-често са немощни.⁹⁵ По отношение на терапията жените с остър коронарен синдром (ОКС) по-често остават нелекувани или са по-малко агресивно лекувани спрямо мъжете, жените с остър миокарден инфаркт по-рядко получават ранно реперфузионно лечение, въпреки това 30-дневната смъртност е еднаква при мъже и жени.^{96,97} По отношение на СН жените по-често са лекувани с диуретици и антидепресанти и по-рядко с АСЕ инхибитори.⁹⁸ Три сравнителни метаанализа, включващи проучвания с АСЕ инхибитори съобщават за сигнификантна редукция на обща смъртност и свързани със СН хоспитализации при мъжете, подобно намаляване е наблюдавано и при жените но то не е било статистически значимо.^{99,100} При сравнение на АСЕ инхибиторите с ангиотензин рецепторните блокери (АРБ) има данни, че АРБ намаляват смъртността при жените в по-голяма степен от АСЕ инхибиторите, такава разлика не се установява при мъжете.¹⁰¹ При бета блокерите¹⁰²⁻¹⁰⁵ и минералкортикоидните антагонисти (МРА)^{106,107} такава разлика не е наблюдавана. Липсва установена полова разлика по отношение на отговора към CRT, левокамерни помощни устройства и след сърдечна трансплантация.¹⁰⁸⁻¹¹⁴

1.5. Патогенеза на СН

Левокамерната систолна и диастолна дисфункция са налице при пациенти със СН независимо от ФИ. Brucks et al. изследвали 206 пациенти на средна възраст 72 години, диастолна дисфункция е била налице при 90%, независимо от ФИ.¹¹⁵ Увеличената неразтегливост е свързана с хипофосфолиране

на протеина титин и се наблюдава и при СНзФИ и при СНрФИ. Систолната функция може да бъде нарушена и при пациенти с ФИ $\leq 40\%$ и тези с ФИ $\geq 50\%$. Tan et al. съобщават за намален ЛК систолен стрейн, намален систолен и диастолен лонгитудинален резерв, намален камерен туист, забавен ънтуист, намалено увеличение на ударния обем по време на усилие при СНзФИ.¹¹⁶ Kraigher-Krainer et al. установяват, че пациентите със СНзФИ имат понисък лонгитудинален и циркумферентен стрейн в сравнение с нормални контроли и хипертензивни пациенти. ЛК глобален лонгитудинален стрейн е абнормен при 65% от пациентите.¹¹⁷

ЛК дисфункция е свързана с предсърдна дилатация и механична недостатъчност, често водеща до предсърдно мъждене. Левопредсърдната механична недостатъчност е свързана с ендокринна недостатъчност водеща до развитие на застой.¹¹⁸ Левопредсърдна механична недостатъчност се наблюдава както при СНзФИ, така и при СНрФИ и е свързана с пулмонална хипертония и десностранна СН. Левопредсърдният обем и функция определя изхода на СН независимо от ФИ.¹¹⁸ Повишените левопредсърдни размери и дисфункция са свързани с влошен физически капацитет както при СНзФИ, така и при СНрФИ.¹¹⁹

Систолната и диастолната миокардна дисфункция често съществуват заедно независимо от ФИ и водят до предсърдна дисфункция. Резултатите от измерването на миокардния стрейн потвърждават тази концепция.

Намаленото артериално пълнене тригерира неврохуморална свръхактивност. В проучването Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD), базовите плазмени нива на норепинефрин, плазмената ренинова активност, плазменият предсърден натриуретичен пептид и плазменият аргинин вазопресин са повишени при СНрФИ, докато само плазмената ренинова активност и плазменият аргинин вазопресин са повишени при СНзФИ.¹²⁰ В друго проучване плазмените нива на норепинефрин не се различават при СНзФИ и СНрФИ. Скоро беше установено, че мускулната симпатикова активност е повишена при СНзФИ, СНмФИ и СНрФИ. Неврохуморалната свръхактивност е налице при всички СН и е най-висока при ниска ФИ и най-ниска при висока ФИ.¹²¹

1.6. Рехоспитализации и смъртност при пациентите с ХСН

Със застаряването на популацията заедно с подобряване на преживяемостта на пациентите със СН се очаква и драматично покачване на честотата на СН, особено тази на СНзФИ. През последните 30 години напредъкът в лечението и практическото му приложение подобриха преживяемостта и намалиха честотата на хоспитализациите при пациенти със СНрФИ, въпреки че клиничният изход често остава незадоволителен. Най-новите европейски данни (пилотно проучване ESC-СН) показват, че 12-месечната обща смъртност при хоспитализирани спрямо стабилни/амбулаторни пациенти със СН е 17% и съответно 7%, а 12-месечната честота на хоспитализация – 44% и съответно 32%.²⁶ При пациенти със СН (хоспитализирани и амбулаторни) повечето смъртни случаи се дължат на сърдечно-съдови причини, главно внезапна смърт и влошаване на СН. Общата смъртност е по принцип по-висока при пациенти със СНзФИ, отколкото със СНрФИ.^{26,122} Хоспитализациите често се дължат на несърдечно-съдови причини, особено при пациенти със СНзФИ. Честотата на хоспитализациите за сърдечно-съдови причини не се е променила между 2000 и 2010 г., докато тази за не-сърдечно-съдови причини е нараснала.²⁴

1.7. Маркери за неблагоприятна прогноза при пациентите със СН

Оценката на прогнозата по отношение на заболяемост, инвалидизация и смъртност подпомага пациентите, семействата им и клиницистите да изберат подходящия вид лечение и момента на прилагането му (по-специално, решения за бърз преход към сложни терапевтични методи), както и планирането на здравни и социални услуги и ресурси. При пациенти със СН са идентифицирани редица прогностични маркери за смърт и/или хоспитализация за СН (таблица 3). Тяхната клинична приложимост обаче е ограничена и точната рискова стратификация при СН остава предизвикателство.

Таблица 3. Маркери за лоша прогноза при пациенти със СН

Демографски показатели	Напреднала възраст, мъжки пол, нисък социално-икономически статус
Тежест на СН	Напреднал ФК по NYHA; голяма давност на СН, намалена O2 консумация, Чейн-Стокс дишане, малко разстояние на бмин. тест, намалена мускулна сила, лошо качество на живот
Клиничен статус	Висока СЧ в покой, ниско АН, данни за застои (белодробен и периферен застои, дилатация на югуларни вени, хепатомегалия), клинични данни за периферна хиперфузия, кахексия, немощ
Миокардно ремоделирани и тежест на ЛК дисфункция	Ниска ЛКФИ, тежка диастолна дисфункция, високо ТДН, митрална регургитация, аортна стеноза, ЛК хипертрофия, ЛП дилатация, ДК дисфункция, пулмонална хипертензия, дисинхрония, хипо/ажинезия, широк QRS комплекс, ЯМР данни за възпаление или инфилтрация, индуцирана искемия, лош миокарден резерв
Биомаркери на неврохуморално активиране	Нисък серумен натрий, високо ниво на натриуретичните пептиди, ренинова активност, алдостерон, катехоламини, ендотелин 1, адреномедулин и вазопресин
Други биомаркери	Маркери за бъбречна функция, възпалителни маркери, маркери за миокарден стрес, маркери за миокардно увреждане, колагенови маркери, маркери за органично увреждане дисфункция
Генетични тестове	Мутации при наследствените кардиомиопатии асоциирани с висок риск от ВСС и бърза прогресия на СН
Сърдечно-съдови коморбидности	Предсърдно мъждене, камерни тахикардии, невакуларизирана коронарна болест, предишен инсульт/ТИА, периферна съдова болест
Други коморбидности	Захарен диабет, анемия, желязен дефицит, ХОББ, ХБН, чернодробна дисфункция, когнитивен дефицит, депресия
Непридържане към терапията	Непридържане към терапията за СН
Клични събития	Хоспитализации по повод на СН, преживян сърдечен арест, шокове от ICD

СН = сърдечна недостатъчност, ЛКФИ = левокамерна фракция на натласване, СЧ = сърдечна честота, АН = артериално налягане, ТДН = теледиастолно налягане, ТИА = транзиторна искемична атака, ХОББ = хронична обструктивна болест, ХБН = хронична бъбречна недостатъчност, ДК дясна камера, ЛП = ляво предсърдие,

1.8. Дефиниция на СНзФИ

Настоящата дефиниция на СНзФИ съгласно Европейското дружество по кардиология (ESC) включва симптоми и признаци на СН, ФИ > 50%, повишени нива на биомаркерите BNP > 35 pg/ml и NTproBNP > 125 pg/ml и поне един критерий за структурно сърдечно заболяване и/или диастолна дисфункция. Структурните и функционалните нарушения предполагащи повишено ЛК налягане на пълнене са: индекс на левопредсърдния обем (LAVI) > 34 mL/m² или индекс на левокамерната маса (LVMI) ≥ 115 g/m² при мъже и ≥ 95 g/m² при жени¹¹⁶⁻¹¹⁸. Ключови функционални промени са E/e' ≥ 13, което съответства на пулмонално вклинено капилярно налягане ≥ 15 mm Hg или ЛК теледиастолно налягане > 16 mm Hg и средна e' на септалната и латералната стена < 9 cm/s (септална e' < 7 cm/s и латерална e' < 10 cm/s)¹²³⁻¹³⁰. Други (индиректни) ехокардиографски измервания са надлъжен стрейн или пикова скорост на трикуспидалната регургитация (TRV) > 2.8 m/s.^{125,128} Тази дефиниция позволява диференциране на пациентите със СНзФИ от други със симптоми наподобяващи СН, но без структурни и функционални сърдечни отклонения, при които вероятно симптомите се дължат на несърдечни заболявания. Има сърдечни състояния като перикардния излив

или констрикция, рестриктивна кадриомиопатия, тежката КСБ, които могат да причинят симптоми на СН при наличие на нормална ФИ, но не представляват истинско нарушение на диастолната функция, а по-скоро дисфункция вторична на подлежащ проблем, който изисква независима оценка. В такива случаи говорим за вторична СНзФИ.^{129,131}

1.8.1. Първична СНзФИ

Диагнозата първична СНзФИ трябва да бъде запазена за тези случаи, в които е налице първична диастолна дисфункция водеща до СН като резултат от взаимодействието на множество рискови фактори като хипертония, напреднала възраст, системен възпалителен статус или метаболитни заболявания, но без някаква специфична подлежаща причина. Пациентите с първична СНзФИ имат специфичен фенотип и обикновено са на средна или напреднала възраст, по-често са жени, често имат анамнеза за хипертония, затлъстяване, ЗД тип 2, хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) и ПМ^{24,132,133}. Тези пациенти също могат да имат обструктивна коронарна болест, но е по-рядко срещана в тази популация. Когато се изключи СНрФИ и вторични заболявания които могат да причинят СН, един прост за изчисление скор H2FPEF е предложен за оценка вероятността за подлежаща СНзФИ при пациенти с необяснима диспнея при усилие. Този скор включва шест клинични и ехокардиографски характеристики: затлъстяване ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) – 3 т., ПМ – 2 т., възраст > 60 години 1 т., лечение с 2 или повече антихипертензивни медикамента – 1 т., $E/e' > 9$ – 1 т., пулмонално артериално налягане > 35 mm Hg – 1 т. Висок скор (6-9) е свързан с висока вероятност за диагнозата СНзФИ, докато ниският скор (0-1) предполага несърдечни причини за симптомите, междинният скор (2-5) изисква провеждане на допълнителни изследвания за поставяне на дефинитивна диагноза.¹³⁴

1.8.2. Вторична СНзФИ

Пациентите, представящи се със СН и ФИ > 50 % и симптоми, свързани вторично с известна причина, водеща до диастолна дисфункция, се

причисляват към групата вторична СНзФИ. Тези състояния имат характерна клинична картина и траектория на заболяването и могат да отговорят на специфична терапия в зависимост от подлежащата причина. Сред вторичните форми на СНзФИ се различават такива с лечима подлежаща патология (напр. клапната сърдечна болест) и такива с нелечимо подлежащо състояние (рестриктивна кардиомиопатия след лъчетерапия). Тези състояния трябва да бъдат диагностицирани с щателна анамнеза, физикално изследване, ЕКГ, ехокардиография и често и ЯМР и лекувани съгласно подлежащата причина. Следователно, както първичната така и вторичната СНзФИ се представят с диастолна дисфункция и запазена ФИ и могат да имат облекчение на симптомите след прием на диуретици, но тяхната прогноза се различава значително и съответни таргетни терапии могат да се приложат във вторичните случаи.

1.8.3. Етиология на СНзФИ

Хипертонията е най-честата причина асоциирана с първична СНзФИ и се счита за основния двигател на диастолна дисфункция,¹³⁷ въпреки че е важно да се отбележи, че диагнозата първична СНзФИ трябва да бъде поставена, когато симптомите персистират след адекватен контрол на повишеното артериално налягане. Симптомите на СН трябва да се диференцират от тези на недобре контролирана хипертония.

СНзФИ е резултат от хронично тензионно обременяване на ЛК водещо до концентрична хипертрофия и фиброза свързани с нарушен комплайънс и диастолна дисфункция.¹³⁸ ЛК хипертрофия е налице при някои пациенти с първична СНзФИ, въпреки че значителна част от СНзФИ пациенти нямат такава (дефинирана като ЛК маса $\geq 115 \text{ g/m}^2$ при мъже и $\geq 95 \text{ g/m}^2$), а просто е налице концентрично ремоделиране. Клиничната прогностична стойност на концентричното ремоделиране и концентричната хипертрофия са еднакви. Екстрацелуларната фиброза е увеличена при първичната СНзФИ, в сравнение с асимптомните пациенти с хипертония и ЛК хипертрофия.¹³⁸ От значение

са и други състояния често в комбинация с хипертонията, които са налице при пациентите със СНзФИ (като затлъстяване, захарен диабет, метаболитен синдром, белодробни заболявания, тютюнопушене, системен оксидативен стрес и железен дефицит), обуславящи микроваскуларно ендотелно възпаление, миокардно възпаление, фиброза, увеличен оксидативен стрес и нарушения в кардиомиоцитните сигнални пътища, водещи в крайна сметка до глобална кардиомиоцитна неразтегливост, кардиомиоцитна хипертрофия и нарушена активна релаксация. Микроваскуларната дисфункция може да засегне и коронарните съдове водеща до намалена микроваскуларна плътност и коронарен резерв при първичната СНзФИ, което може да обясни ограниченията в ЛК систолна и диастолна функция при усилие.⁷

1.8.4. Патофизиология на СНзФИ

Централно място в патофизиологията на първичната СНзФИ е диастолната дисфункция. Терминът диастолна дисфункция се свързва с промени в диастолата на лява камера имащи неблагоприятен ефект върху камерното пълнене и ударния обем. Основната детерминанта на диастолната дисфункция е нарушената левокамерна релаксация (нарушена лузитропия) и/или нарушена ЛК разтегливост (нарушен комплайънс).¹³⁵⁻¹³⁷ Тези състояние често са налице в комбинация и водят до понижаване на крайния диастолен обем и ударния обем, както и изменения в левокамерната обем-налягане крива. ЛК-ФИ е нормална, понякога и по-висока от нормалното, но е налице намаление на ударния обем вторично от изместване на ЛК обем-налягане крива наляво и намаление на сърдечния дебит.

1.8.5. Прогноза на СНзФИ

Диастолната дисфункция увеличава рискът за развитие на СН и общата смъртност, независимо от възраст, пола и ЛКФИ. Леката диастолна дисфункция е свързана с 8кратно нарастване на рискът за смърт в сравнение с нормалната сърдечна функция и 10кратно нарастване на рискът при тези с умерена и тежка диастолна дисфункция. С развитието на СН 5-месечната смъртност не

показва разлика между тези със запазена ФИ и тези с редуцирана ФИ.¹³⁵ Според някои проучвания смъртността при СНрФИ е по-висока, обаче абсолютната стойност на смъртност при СНзФИ е вероятно по-висока поради застаряването на населението и по-голямата пропорция на СНзФИ при възрастните хора. Потенциално обратими причини свързани с остра декомпенсация на СНзФИ са неконтролираната хипертония и ПМ. Клиничното влошаване, водещо до хоспитализация като резултат води до последваща по-висока смъртност. Owan et al. заключват, че смъртността през годините се е подобрила за пациентите със СНрФИ, но не и за тези с СНзФИ.²⁴ Тази дивергенция в прогнозата на тези две кохорти вероятно е резултат от липса на доказани ефективни терапии при пациенти със СНзФИ.

Въпреки запазената ФИ, наличието на симптоми и признаци на СН идентифицира пациентите с повишен риск за неблагоприятни СС събития. В популационните проучвания пациентите със СНзФИ имат сходна прогноза с тези със СНрФИ.¹³⁹ Трябва да се спомене обаче, че в тези проучвания са включени пациенти както с първична така и с вторична СНзФИ и именно тези с вторична СНзФИ са източниците на по-лошата прогноза е тази кохорта СН.⁷ Затова и когато се говори за прогноза при тези пациенти е необходимо да има разделение между първична и вторична СНзФИ. В ретроспективните, обсервационните и популационните проучвания, в които са включвани пациентите със СНзФИ общо без да се отграничават вторичните форми честотата на смъртност и рехоспитализации са подобни на тези на СНрФИ.¹²⁷ В клиничните проучвания, включващи само тези с първична СНзФИ и проспективните проучвания прогнозата на тези пациенти е значително по-добра от тези със СНрФИ.²⁵ Като заключение може да се каже, че пациентите със СНзФИ (когато бъдат изключени вторичните форми на СНзФИ) имат по-лека форма СН асоциирана с по-ниска СС смъртност в сравнение с СНрФИ.

Макар ЛКФИ при пациентите с хипертрофия да е нормална, та дори по висока от нормалното, при изследване на ЛК стрейн се откриват данни за систолна дисфункция – докато напречния стрейн не винаги е намален при пациентите със СНзФИ, то надлъжният често е намален.

1.9. СНмФИ като отделна клинична единица

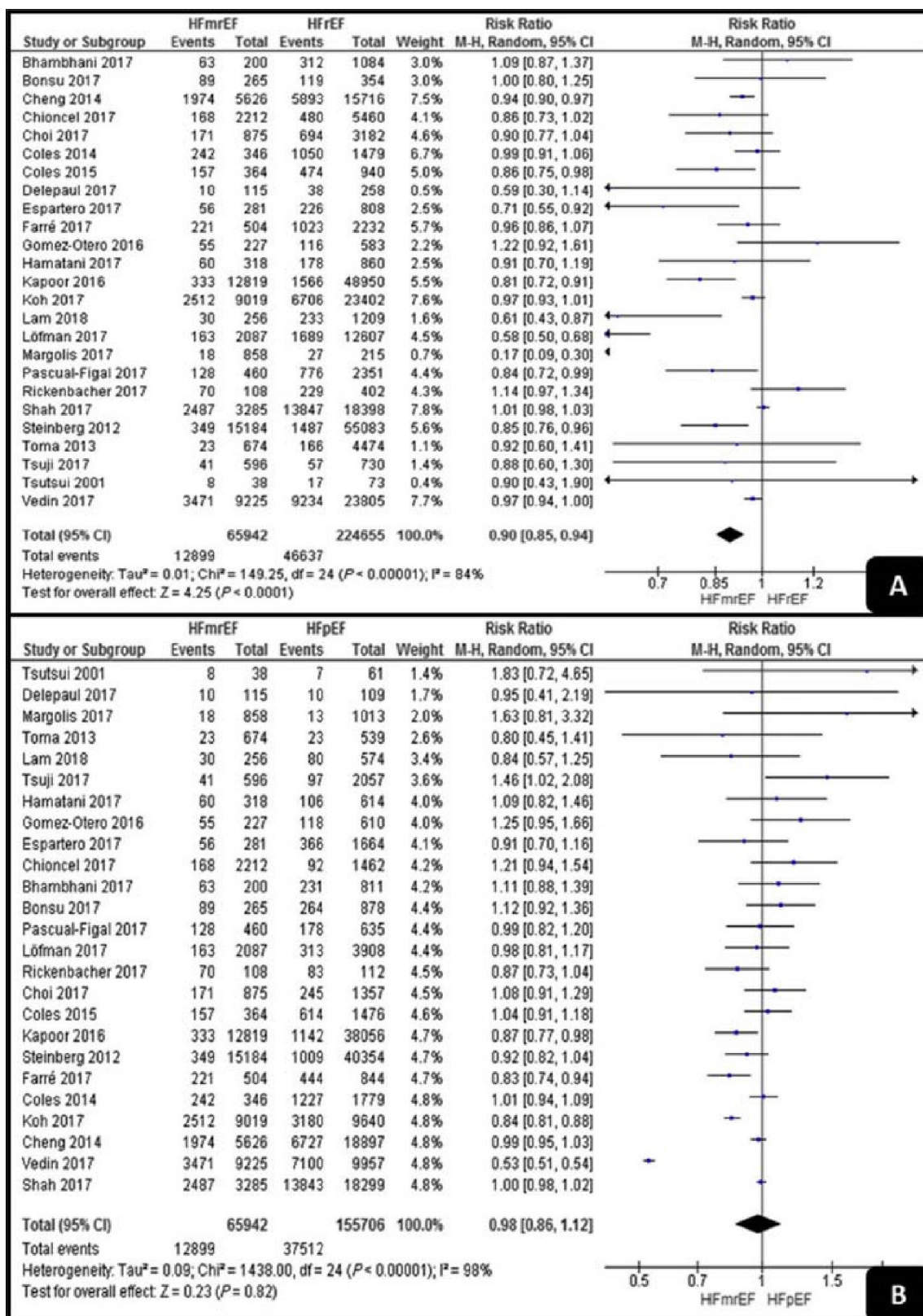
Години наред възникваше въпросът дали СНмФИ трябва да бъде отделена като самостоятелна категория СН и съответно такава имаща различна прогноза и лечение. Moher et al.¹⁴¹ и Gomez-Otero et al.¹⁴² считат СНмФИ като част от СНрФИ, имайки предвид високата честота на ИБС и отговорът спрямо NTproBNP – свързаната терапия.

От друга страна, Margolis et al.¹⁴³ и Coles et al.¹⁴⁴ причисляват СНмФИ като отделна клинична единица с междинни белези между СНзФИ и СНрФИ. Според някои проучвания СНмФИ демонстрира преходен характер, отколкото самостоятелна категория, докато други показват, че има междинни белези между СНзФИ и СНрФИ, като има по близки черти със СНзФИ. Съгласно препоръките на Европейското дружество по Кардиология от 2016 СНмФИ се обособи като самостоятелна група СН. Нейната честота е 10-20% от всички пациенти със СН.¹ Тази категория СН се счита за междинна по отношение на клинична картина, хемодинамични, лабораторни и ехокардиографски находки спрямо другите два типа СН. Пациентите със СНмФИ са по-възрастни спрямо тези със СНзФИ, на възраст сравнима с тези със СНрФИ. Клиничната картина по отношение на симптоми и признаци на СН са еднакви и за трите групи. Пациентите със СНмФИ е по-вероятно да имат ИБС като първична причина за СН, подобно на тези със СНрФИ. По отношение на сърдечно-съдовите рискови фактори те по-често имат хипертония спрямо тези със СНрФИ, по-висока честота на тютюнопушене и по-нисък индекс на телесна маса спрямо тези със СНзФИ. Не се наблюдава голяма разлика по отношение на медикаментозната и дивайс терапията¹⁴⁵

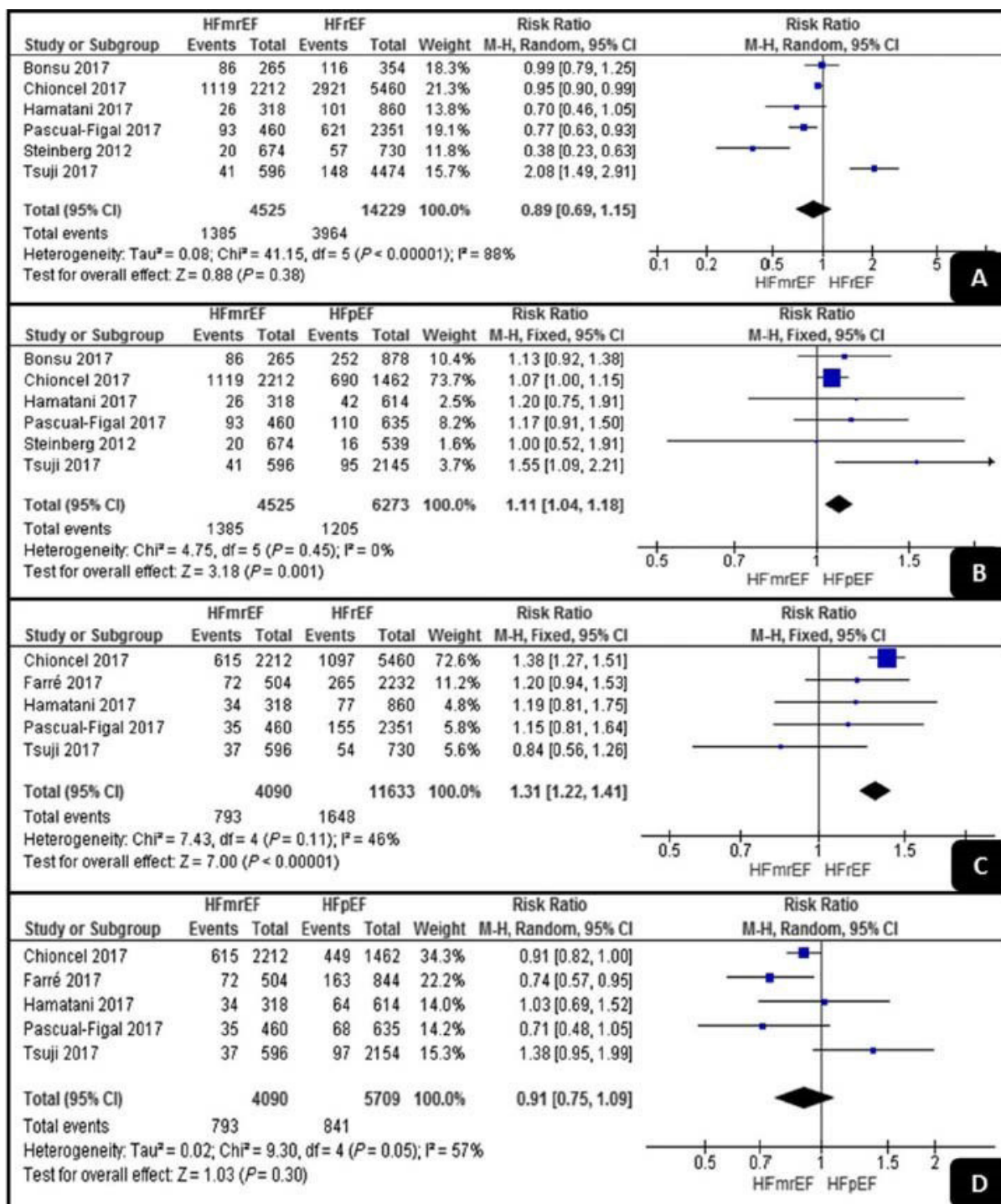
По отношение на смъртност, данните от проведен метаанализ на базата на клинични проучвания показва, че пациентите с СНмФИ имат по ниска обща смъртност спрямо тези със СНрФИ (RR, 0.9; 95% CI, 0.85–0.94; $P < 0.001$). От друга страна, няма сигнификантна разлика между СНзФИ и СНмФИ (RR, 0.98; 95% CI, 0.86–1.12; $P = 0.82$)¹⁴⁶(фиг. 1).

Както показва фиг. 2 по отношение на сърдечната смъртност резултатите показват несигнификантна разлика между СНрФИ и СНмФИ (RR, 0.89; 95% CI, 0.69–1.15; $P = 0.38$), но тези със СНзФИ имат сигнификантно по висока сърдечна смъртност в сравнение с тези с СНмФИ (RR, 1.09; 95% CI, 1.02–1.16; $P = 0.001$). По отношение на несърдечната смъртност резултатите показват, че при

пациентите със СНрФИ тя е сигнификантно по-висока в сравнение с СНмФИ (RR, 1.31; 95% CI, 1.22–1.41; P < 0.001), докато няма сигнификантна разлика между СНзФИ и СНмФИ (RR, 0.91; 95% CI, 0.75–1.09; P = 0.3).¹³⁹

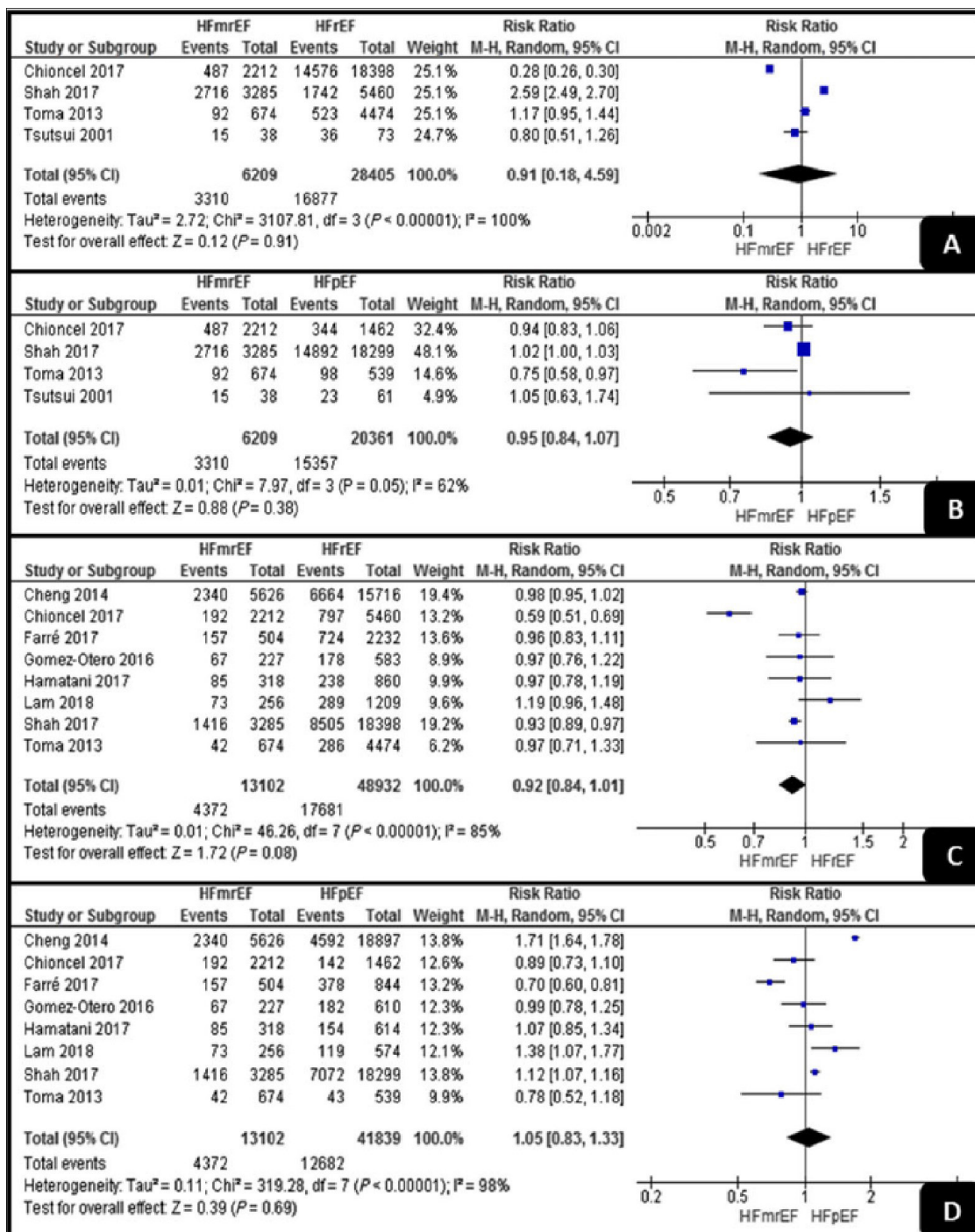


Фиг. 1. Forest plot демонстрира общата смъртност при (А) СНрФИ и СНмФИ и (В) при СНзФИ и СНмФИ



Фиг. 2. Forest plots демонстрира (А, В) сърдечната и (С, D) несърдечната смъртност при СНмФИ и СНрФИ и СНмФИ и СНзФИ

По отношение на хоспитализациите общо няма сигнификантна разлика между СНрФИ и СНмФИ и между СНзФИ и СНмФИ (RR, 0.91; 95% CI, 0.18–4.59; $P = 0.9$; и RR, 0.95; 95% CI, 0.84–1.07; $P = 0.38$, съответно) (фиг. 3). Не се установява сигнификантна разлика по отношение на хоспитализациите свързани с декомпенсация на сърдечната недостатъчност между СНрФИ и СНмФИ и СНзФИ и СНмФИ (RR, 0.92; 95% CI, 0.84–1.01; $P = 0.08$; и RR, 1.05; 95% CI, 0.83–1.33; $P = 0.69$, съответно).¹⁴⁶



Фиг. 3. Forest plots демонстрира (А, В) хоспитализациите общо и (С) тези свързани с декомпенсация на сърдечната недостатъчност

1.10. Изводи

Категорични факти

- СНрФИ е с добре изяснена етиология и патогенеза. Налице са утвърдени терапевтични стратегии при тази група пациенти.
- През последните 30 години напредъкът във вида на лечението и практическото му приложение подобриха преживяемостта и намалиха честотата на хоспитализациите при пациенти със СНрФИ.

- Етиологията и прогнозата на СН е разнообразна както в даден район, така и между различни райони на света.

- Клиничните профили на пациентите със СНзФИ и СНрФИ се различават. Пациентите със СНзФИ са по-често жени, в напреднала възраст, с по-висока честота на АХ и ПМ. При СНрФИ по-засегнат е мъжкият пол, пациентите в тази група са по-млади от тези със СНзФИ и по-честа е исхемичната етиология.

- Въпреки запазената ФИ, наличието на симптоми и признаци на СН идентифицира пациентите с повишен риск за неблагоприятни СС събития.

- От 2016 г. се утвърди нова категория СН с ФИ (40-49%) – СНмФИ, която заема междинно място спрямо другите две групи.

Дискутабилни и неизяснени факти

- Липсва яснота дали прогнозата при СНзФИ е по-благоприятна спрямо СНрФИ. Данните в литературата са противоречиви.

- Съществува неяснота относно това дали трябва СНмФИ да бъде отделена като самостоятелна категория СН с различна прогноза и лечение.

- Данните от клинични проучвания показват, че СНмФИ е отделна клинична единица с междинни белези между СНзФИ и СНрФИ. Някои проучвания считат, че СНмФИ по-скоро е с преходен характер, отколкото самостоятелна категория, докато други показват, че има междинни белези между СНзФИ и СНрФИ (по-близки черти със СНзФИ).

- Дали е налице различие в клиничните характеристики и прогнозата при нашите пациенти спрямо тези в западна Европа и САЩ поради високорисковия профил на нашата популация съгласно Score системата.¹⁴⁷

- При СНзФИ и СНмФИ няма утвърдени терапевтични подходи, които да бъдат свързани с намаляване на смъртността и честотата на рехоспитализации.

Поради липсата на национален регистър за пациенти със СН в България и оскъдните епидемиологичните данни за българските пациенти относно етиологията, клиничните характеристики и прогнозата при трите групи СН проведохме това епидемиологично проучване ¹⁴⁸⁻¹⁶¹.

2. РАБОТНА ХИПОТЕЗА, ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Работна хипотеза

Пациентите със СНмФИ имат сходство по отношение на етиология, клинични характеристики и прогноза с тези със СНрФИ, докато при СНзФИ прогнозата е по-благоприятна.

Цел

Да се анализират етиологията, рисковите фактори и придружаващите заболявания при пациенти със СНзФИ, СНмФИ, СНрФИ и да се установят факторите, асоциирани с честотата на рехоспитализации и смъртност в тези подгрупи СН.

Задачи

1. Да се направи оценка на клиничните и ехокардиографски показатели, рисковите фактори, етиологията и коморбидностите при пациентите със СНзФИ, СНмФИ и СНрФИ.

2. Да се проведе едногодишно проследяване и да се установят факторите, свързани с честотата на рехоспитализации при пациентите в отделните подгрупи СН.

3. Да се направи вътрегрупов анализ и да се установят факторите, асоциирани със смъртността за петгодишен период на проследяване при пациентите със СНзФИ, СНмФИ и СНрФИ.

4. Да се направи анализ на честотата на рехоспитализации и смъртност при пациентите със СН (независимо от ФИ) на базата на предшестваща клапна сърдечна болест (с очаквана найнеблагоприятна прогноза).

5. Да се потърсят прогностични модели, идентифициращи показателите за повишен риск от рехоспитализации и смъртност при пациентите със СНзФИ, СНмФИ, СНрФИ, както и при тези със СН и клапна сърдечна болест.

3. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Материал

В дисертационния труд са включени общо 886 пациенти със СН, хоспитализирани в *Клиниката по пропедевтика на вътрешните болести* за периода 2012 – 2014 година по повод на декомпенсирана хронична застойна СН. От тези пациенти 609 (68.7%) са със СНзФИ, 145 (16.4%) – със СНмФИ и 136 (15.3%) – със СНрФИ. Събраната информация е анализирана от момента на тяхната първа хоспитализация за този период, независимо от времето, когато е поставена диагнозата.

Диагнозата СН е поставена съгласно препоръките на *Европейското дружество по кардиология* за сърдечна недостатъчност.^{1,162} На всеки пациент по време на първата хоспитализация и при рехоспитализациите е проведено пълно ехокардиографско изследване. Диагнозата клапна сърдечна болест (КСБ) е поставена съгласно препоръките на *Европейското дружество по кардиология* за КСБ.¹⁶³ Диагнозата коронарна болест (КБ) сме поставили при наличие на патологичен Q-зъбец в две съседни отвеждания на ЕКГ или документирано повишаване или намаляване на тропонина в съчетание с ЕКГ промени и гръдна болка или ангиографски доказана над 50% стеноза в най-малко една субепикардна коронарна артерия (нереваскуларизирана) или предишна перкутанна коронарна интервенция или аорто-коронарен байпас. При пациенти с комбинирани заболявания, това с по-тежка клинична картина е считано за първично. Наличието на артериална хипертония и захарен диабет е дефинирано съгласно съответните препоръки.^{164,165}

Данните за пациентите са събирани ретроспективно от базата данни на клиниката за периода 2012-2014 г., като средният период за проследяване по отношение на рехоспитализации е 1 ± 0.2 год. , а по отношение на смъртност - 5.8 ± 1.5 години.

Информирано съгласие

Всички болни бяха предварително и адекватно информирани за проучването и беше взето тяхното информирано съгласие преди включването им в проучването.

Критерии за включване:

1. Възраст над 18 години
2. Хронична симптоматична сърдечна недостатъчност (като диагнозата е поставяна съгласно препоръките на Европейското дружество по Кардиология за сърдечна недостатъчност.)

Изключващи критерии:

1. Известна първична пулмонална хипертония
2. Вродени сърдечно-съдови малформации
3. Остър миокардит
4. Токсична кардиомиопатия
5. Рестриктивна кардиомиопатия
6. Констриктивен перикардит
7. Симптоматична болест на синусовия възел
8. AV блок II или III степен
9. Тежки двигателни и умствени увреждания
10. Бременност
11. Известни злокачествени заболявания
12. Чернодробна и терминална бъбречна недостатъчност

Методи

За провеждане на проучването са използвани клинични (анамнеза и физикален преглед), инструментални, лабораторни и статистически методи на изследване. При разработване дизайна на проучването са приложени следните включващи и изключващи критерии.

Анамнеза

На всички включени лица са снети анамнестични данни относно настоящите оплаквания, съпътстващи и минали заболявания, фамилна обремененост, рискови фактори за сърдечно-съдови заболявания и съответно са отразени в документацията на пациента.

Физикален преглед

На всички пациенти е приложен подробен по системи физикален преглед и данните от него са нанесени в документацията на пациента.

Инструментални методи

- **ЕКГ** – на всеки пациент е проведена стандартна електрокардиограма от 12 отвеждания на апарат Mortara ELI 280 – периферни и прекордиални в покой със скорост на хартията 25 mm/s.

- **Лабораторни изследвания** – в Централната клинична лаборатория на УМБАЛ „Александровска“ са изследвани стандартни лабораторни показатели – пълна кръвна картина и биохимични показатели: креатинин, електролити, маркери за миокардна некроза, ТСХ, липиден профил

- **Рентгенографско изследване** за наличие на увеличени размери на леви сърдечни кухини, съдов застой, плеврални изливи, кардиоторакален индекс.

- **Ехокардиографско изследване** с апарат Phillips iE33 от 2009 бе проведено за определяне стойностите на левокамерна фракция на изтласкване в покой съгласно препоръките на *Европейската асоциация по образна диагностика при сърдечно-съдовите заболявания* (EACVI)¹⁶⁶⁻¹⁶⁸.

Трансторакалната ехокардиография е проведена в ляво странично положение на пациента с приложение на стандартна M-mode и двуразмерна ехокардиография (2D – B-mode) съгласно . Левокамерните обеми и ФИ са определени по метода на Simpson, използвайки дву- и четирикухинни образи. В парастернална позиция по дългата ос са измерени чрез M-mode размерите на ляво предсърдие, дясна камера и на аортен корен, дебелината на ЛК миокард в диастола, теледиастолен и телесистолен размер. Размерите на ляво предсърдие и дясна камера се потвърждават и с парастернален срез по дългата ос и двуразмерна ехокардиография. 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 диастолният тип пълнене на ЛК. Доплер ехокардиографските критерии за определяне на диастолната функция са определени съобразно установените показатели на митралната доплер-спектрограма, като включва и показателите от

проведения тъканен пулсов доплер и определяне на съотношението e/E' . От апикален дву- и четири кухинен срез е определен и индексираният обем на ляво предсърдие (LAVI). Максималното налягане в а. pulmonalis е измерено чрез определяне на скоростта на кръвотока през трикуспидалната клапа с CW-доплер ехокардиография, а за наличие и тежест на съпътстващата трикуспидална регургитация допълнително е прилагано и измерване на времето на акселерация в изходния тракт на дясна камера.

Статистически методи

• Методи на описателна статистика

1. *Описателна статистика на количествени променливи*: количествените показатели са представени като средна стойност със стандартно отклонение.

2. *Честотен анализ на качествените променливи* – получените резултати са представени като абсолютни стойности и относителни честоти.

3. *Графичен анализ*

• Методи за проверка на хипотези

1. *Параметричен анализ за две независими извадки (Independent sample T-test)*

2. *Еднофакторен дисперсионен анализ (One way ANOVA)*

3. *Използване на post hoc анализ* за множествени сравнения.

• Непараметрични методи

1. *Методи на Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk* за проверка за нормалност на разпределението на количествените променливи.

2. *Методът на Chi-square test или точен тест на Fisher* за оценка на връзката между две качествени променливи.

3. *Метод на Mann-Whitney* за сравняване на средни стойности в две групи на една количествена променлива при разпределение, различно от нормалното.

• Корелационен анализ

1. *Коефициент на корелация на Pearson* – проверка за наличие на статистически значима корелация при правилно разпределение на две количествени променливи.

2. *Коефициент на корелация на Spearman* – проверка за наличие на статистически значима корелация при неправилно разпределение на две количествени променливи.

- преценка на съотношението чувствителност-специфичност ROC (receiver operating characteristic) крива;
- изчисляване на площта под ROC кривите (AUROC, Area under the ROC curve);
- използваното критично ниво на значимост е $\alpha = 0.05$, като съответната нулева хипотеза се отхвърля при p -стойност $< \alpha$;
- анализ на преживяемост и оценка на риска от рехоспитализации и комбинирания показател обща смъртност и рехоспитализации.

3. *Каплан-Майер (KM) криви* за времето от първата хоспитализация до настъпването на смърт, времето от дехоспитализацията до повторната хоспитализация и времето от първата хоспитализация до настъпване на смърт или хоспитализация са сравнени с log-rank test.

4. *Унивариационен и мултивариационен Cox регресионен анализ* за оценка на факторите, асоциирани с повишена честота на рехоспитализации, смъртност и комбинираният показател смъртност/рехоспитализации. Всички променливи, които са статистически значими при унивариационния анализ и променливите, представляващи клиничен интерес, са включени в мултивариационния модел (Cox модел) за идентифициране на предикторите за рехоспитализации, обща 5.8 ± 1.5 годишна смъртност и комбинирания показател обща смъртност и рехоспитализации. Нивото на значимост 0.05 е необходимо, за да бъде включена променливата и да остане в мултивариационния модел.

4. РЕЗУЛТАТИ

За целите на това проучване всяка от трите фенотипни групи пациенти със СН (СНзФИ, СНмФИ и СНрФИ) е анализирана поотделно по отношение на: етиология, рискови фактори, коморбидности, смъртност, преживяемост, рехоспитализации и предиктори на смъртност и рехоспитализации, както и направихме сравнение помежду им.

Таблица 4. Сравнителна оценка на клинични показатели, рискови фактори, етиология, придружаващи заболявания при пациентите със СНзФИ, СНмФИ и СНрФИ

	СНзФИ – брой (%)	СНмФИ – брой (%)	СНрФИ – брой (%)	р-стой- ност
Възраст (години)	67.3±11.3	68.2±11.7	68.6±10.6	0.160
Женски пол	341 (56.0%)	57 (39.3%)	55 (40.4%)	p < 0.001
Артериална хипертония	586 (96.2%)	130 (89.7%)	121 (88.9%)	p < 0.01
Захарен диабет тип 2	141 (23.2%)	51 (35.2%)	47 (34.6%)	p < 0.05
КСБ	162 (26.6%)	58 (40.0%)	54 (39.7%)	p < 0.01
ИБС	256 (42.1%)	76 (52.4%)	81 (59.6)	p < 0.001
Каротидна съдова болест	115 (18.8%)	20 (13.8%)	21 (15.4%)	0.256
ХАНК	86 (9.19%)	17 (11.7%)	25 (18.4%)	p < 0.05
МСБ	111 (18.2%)	28 (19.3%)	25 (18.4%)	0.634
Предсърдно мъждене	337 (55.3%)	102 (70.3%)	91 (66.9%)	p < 0.001
Заболяване на щитовидна жлеза	103 (16.9%)	18 (12.4%)	18 (12.4%)	0.388
ХОББ	104 (17.1%)	25 (17.5%)	24 (17.6%)	0.857
Анемия	221 (36.3%)	47 (32.4%)	55 (41.2%)	p < 0.001
ХБЗ (GFR мл/мин)	75.8 ± 25.8	75.2 ± 27.9	66.2 ± 29.9	0.001

Сравнителната оценка клинични показатели, рискови фактори, етиология, придружаващи заболявания при пациентите със СНзФИ, СНмФИ и СНрФИ показва, че пациентите със СНзФИ по често са жени с хипертония, докато при СНмФИ и СНрФИ са по-чести ИБС, ЗД, ХАНК и ПМ. Анемията е най-честа при пациентите със СНрФИ. С намаляването на ФИ при нашите пациенти се отчита влошаване на бъбречната функция като най-ниски стойности на GFR има при СНрФИ. Сравнителната оценка на ЕхоКГ показатели (табл. 5) показва, че размерите и обемите на ЛК, както и размерите на ЛП и пулмоналното налягане прогресивно се увеличават при намаляване на ФИ на ЛК, като разликата между трите групи е статистически значима. Таблица 6 показва сравнение на приложената терапия при различните подгрупи СН.

Таблица 5. Сравнителна оценка на ехокардиографските показатели при пациентите със СНзФИ, СНмФИ и СНрФИ

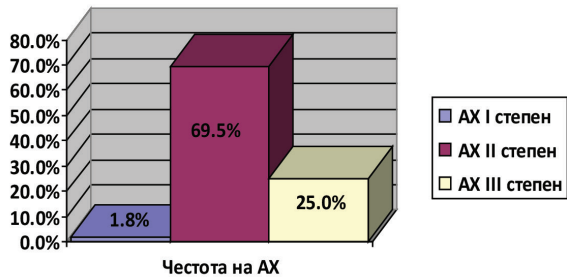
	СНзФИ ср. Стойност \pm SD (mm)	СНмФИ ср. стойност \pm SD (mm)	СНрФИ ср. стойност \pm SD (mm)	р-стойност
ФИ (%)	62.2 \pm 6.2	45.7 \pm 3.2	32.4 \pm 5.3	p<0.001
Размер на ЛП в парастернална позиция (mm)	45.3 \pm 4.5	48.9 \pm 10.1	49.0 \pm 4.8	p<0.001
ЛП – ширина апикално (mm)	47.3 \pm 4.3	48.7 \pm 7.7	50.0 \pm 5.3	p<0.001
ЛП – дължина апикално (mm)	54.1 \pm 6.3	59.3 \pm 9.9	58.8 \pm 6.9	p<0.001
Систолно пулмонално артериално налягане (mm Hg)	42.5 \pm 10.7	45.9 \pm 12.7	48.7 \pm 10.9	p<0.001
ТДО (ml)	116.9 \pm 36.9	146.3 \pm 46.8	186.2 \pm 56.4	0.001
ТСО (ml)	44.5 \pm 19.1	77.1 \pm 28.7	127.7 \pm 53.2	0.008
ТДР (mm)	49.2 \pm 5.6	54.3 \pm 8.3	60.8 \pm 9.9	0.012
ТСР (mm)	31.5 \pm 4.7	39.0 \pm 6.9	47.9 \pm 11.9	0.001
ДК (mm)	28.4 \pm 5.6	32.7 \pm 5.4	32.3 \pm 5.8	0.356

Таблица 6. Приложена терапия при пациентите със СНзФИ, СНмФИ и СНрФИ

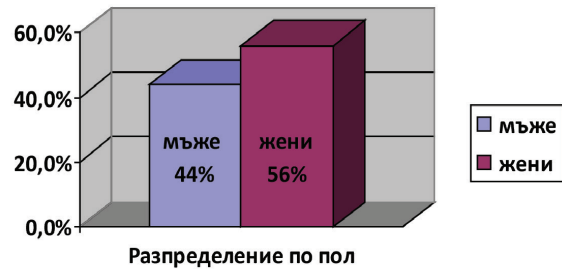
	СНзФИ - брой (%)	СНмФИ – брой (%)	СНрФИ – брой (%)	р-стойност
Диуретик	497 (81.6%)	126 (88.1%)	122 (89.7%)	p<0.001
Бета блокер	424 (69.0%)	100 (70.4%)	110 (80.9%)	p<0.001
АСЕ инхибитор	217 (35.6%)	53 (37.1%)	51 (37.5%)	0.215
АРБ	210 (34.5%)	34 (23.8%)	34 (25.0%)	p<0.01
МРА	54 (8.9%)	31 (21.7%)	51 (37.5%)	p<0.05
Антикоагулантна терапия	225 (66.7%)	76 (74.5%)	61 (67.0%)	p<0.05
Антиагрегантна терапия	259 (42.5%)	58 (40.0%)	47 (34.6%)	p<0.05
Контрол на ритъма	173 (51.3%)	27 (26.5%)	53 (58.2%)	p<0.001
Контрол на честотата	167 (48.7%)	75 (73.5%)	38 (41.8%)	p<0.05
Електрокардиостимулатор	12 (2.0%)	7 (4.8%)	7 (4.8%)	0.119

I. Пациенти със СНзФИ

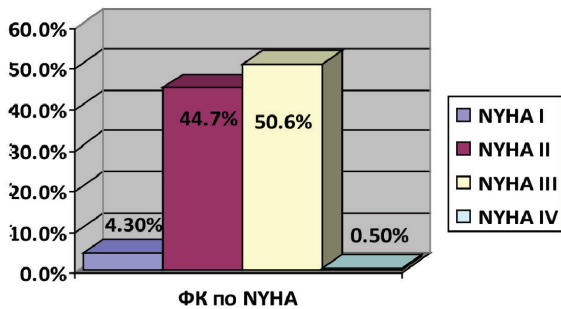
В групата със СНзФИ са включени 609 пациенти на средна възраст 67.3 ± 11.3 г. (фиг. 9), от които 268 (44%) са мъже и 340 (56%) жени (фиг. 5). Средната ФИ е $62.5 \pm 6.2\%$. В тази група 586 пациенти са с артериална хипертония (АХ, 96.2%), като 1.8% от тях са с хипертония I степен, 69.5% - II степен и 25.0% с III степен (фиг. 4). Захарен диабет (ЗД) е установен при 141 пациенти (23.2%), а ИБС имат 256 (42.1%), от които 88 (14.4%) са преживели в миналото миокарден инфаркт (МИ). Съпътстваща мозъчносъдова болест (МСБ) имат 111 пациенти (18.2 %), от които 88 (14.4%) са с преживян исхемичен мозъчен инсулт (ИМИ). Каротидна болест е установена при 115 (18.8%), а периферна артериална болест (ПАБ) – при 86 (9.19%). Разпределението по ФК по NYHA на пациентите със СНзФИ е следното - 26 (4.3%) са с оценен I ФК по NYHA, 272 (44.7%) с II ФК по NYHA, 308 (50.6%) III ФК по NYHA и 3 (0.5%) IV ФК по NYHA (фиг. 6). Съпътстваща клапна сърдечна болест (КСБ) е диагностицирана при 162 пациенти (26.6%), от които с митрална клапна болест (МКБ) са 76 (46.9%); с аортна клапна болест (АоКБ) – 32 (19.8%), с комбинирана аортна и митрална клапна болест (МКБ + АоКБ) – 30 (18.5%) и 24 (14.8%) са с клапна протеза (фиг. 7). От всички пациенти със СНзФИ 342 (56.2%) имат ехокардиографски данни за повишено систолно пулмонално налягане (> 40 mm Hg) (табл. 8, фиг. 10). Най-честата аритмия при нашите пациенти със СНзФИ е предсърдно мъждене (ПМ) – диагностицирано при 337 (55.3%) от пациентите. От тях 26 (7.7%) са били с новооткрито ПМ, 128 (38.0%) – с пароксизмално ПМ, 38 (11.3%) – с персистиращо ПМ и 145 (43.0%) – с перманентно ПМ (фиг. 8). От пациентите с ПМ 225 (66.7%) са провеждали антикоагулантна профилактика на инсулт/системен тромбоемболизъм, като 174 (77.3%) приемали Синтром, а 51 (22.7%) са лекувани с НОАК. На 12 (2%) от пациентите е бил поставен електрокардиостимулатор по повод на симптомна брадикардия.



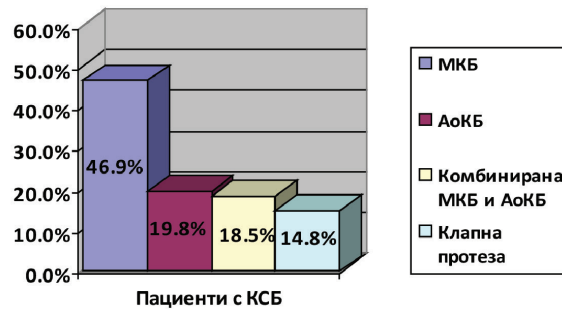
Фиг. 1. Честотата на АХ при пациентите със СНЗФИ



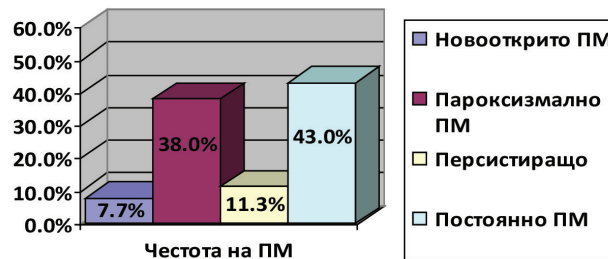
Фиг. 2. Разпределение на пациентите със СНЗФИ по пол



Фиг. 3. Разпределение на пациентите по ФК по NYHA



Фиг. 4. Пациенти със СНЗФИ и съпътстваща КСБ



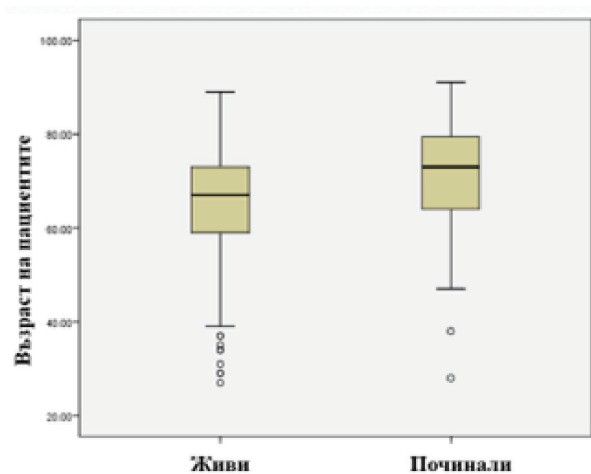
Фиг. 5. Честота на ПМ при пациентите със СНЗФИ

При всички тези пациенти е изследвана и щитовидна функция като при 23 (3.8%) е установена хиперфункция, а при 80 (13.1%) хипофункция. Съпътстваща ХОББ са имали 104 (17.1%). Анемия дефинирана като хемоглобин (Хб) < 130 g/l за мъже и Хб < 120 g/l за жени е налице при 221 (36.3%) от пациентите (табл. 7, фиг. 11)

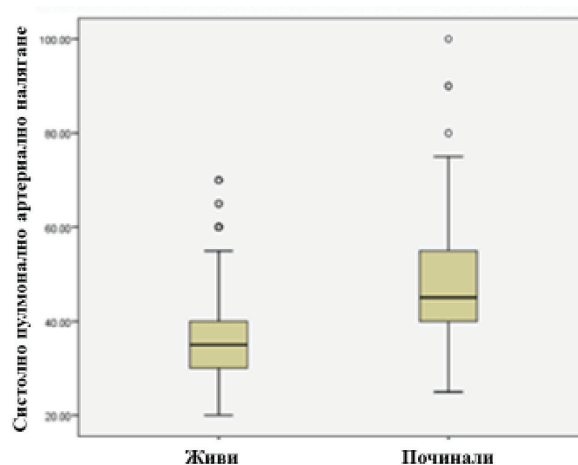
Пациентите със СНЗФИ са приемали следната медикаментозна терапия: диуретик – 497 от тях (81.6%), АСЕ инхибитор – 217 (35.6%), АРБ – 210 (34.5%), МРА – 54 (8.9%) и бета-блоккер – 424 (69.0%). Антитромбоцитна

терапия е провеждана при 196 (32.2%) от пациентите с един антиагрегант и при 63 (10.3%) – с два антиагреганта. Сред пациентите с ПМ 173 (51.3%) са приемали медикаменти за поддържане на синусов ритъм – 61 (35.3%) са били на терапия с пропафенон, 51 (29.5%) на терапия със соталол и 65 (37.6%) – с амиодарон. Пациентите с персистиращо и перманентно предсърдно мъждене са приемали за контрол на сърдечната честота: дигоксин – 33 (20.1%), верапамил 32 – (19.5%) и бета-блокери – 99 (60.3%).

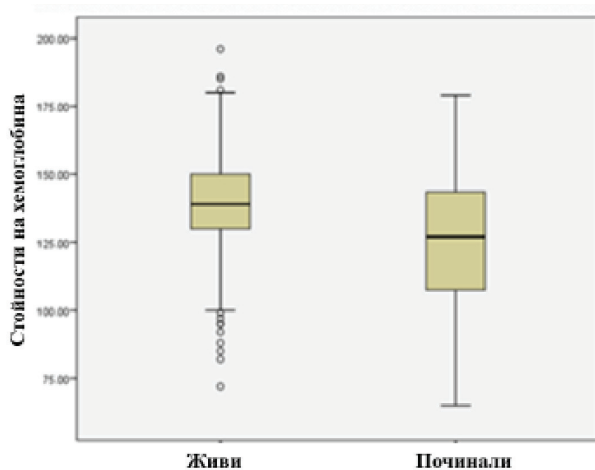
Сред пациентите със СНзФИ са установени следните ЕКГ промени: отклонения в ST-сегмента при 189 (31.0%), ДББ при 60 (9.9%), ЛПХБ при 74 (12.2%), ЛББ при 21 (3.4%). Лабораторните показатели на пациентите със СНзФИ са представени в таблица 9.



Фиг. 9. Разпределение на пациентите със СНзФИ по възраст



Фиг. 10. Стойности на систолното пулмонално АН при пациентите със СНзФИ



Фиг. 11. Стойности на хемоглобина при пациентите със СНзФИ

Таблица 7. Клинични показатели, рискови фактори и придружаващи заболявания на пациентите със СНзФИ

	Живи - брой (%)	Починали – брой (%)	p-стойност
Възраст (години)	65.2±11.0	71.3±10.8	0.000
Женски пол	226 (56.8%)	115 (54.5%)	0.589
Артериална хипертония	379 (95.2%)	207 (98.1%)	0.082
Захарен диабет тип 2	90 (22.7%)	51 (24.2%)	0.676
ИБС	182 (35.0%)	74 (45.7%)	0.025
МСБ	59 (14.8%)	52 (24.7%)	0.006
Стенози по каротидните артерии	68 (17.1%)	47 (21.1%)	0.124
ХАНК	52 (13.1%)	35 (16.1%)	0.541
ПМ	212 (53.3%)	125 (59.2%)	0.000
КСБ	86 (21.7%)	76 (36.1%)	0.000
ХОББ	62 (15.6%)	42 (19.9%)	0.117
Анемия	125 (27.7%)	96 (60.8%)	0.003
ХБЗ с GFR	79.9±24.7	68.4±26.1	0.000

Таблица 8. Ехокардиографските характеристики на пациентите със СНзФИ

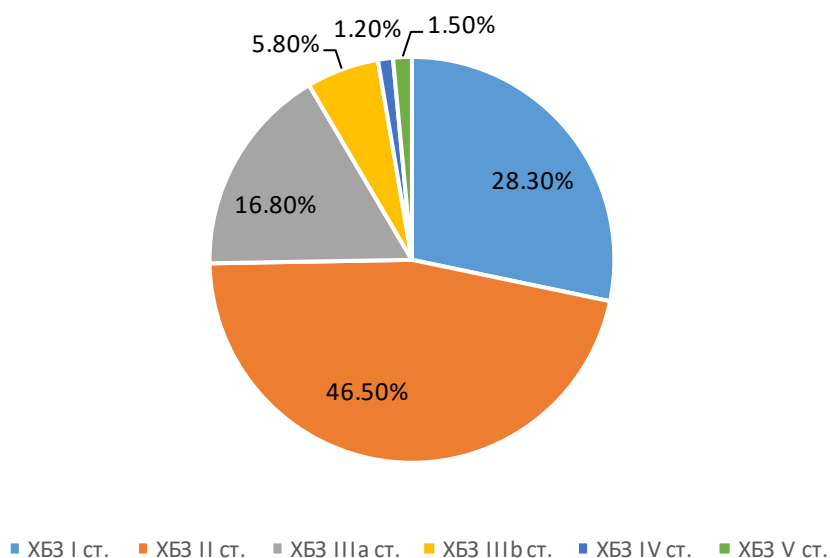
	Живи – средна стойност (SD) mm	Починали – средна стойност (SD) mm	p-стойност
ФИ	63.2±5.9 %	61.2±6.6 %	0.000
Размер на ЛП в парастернална позиция (mm)	43.9±4.1 mm	46.7±4.9 mm	0.000
ЛП ширина апикално (mm)	45.9±4.3 mm	48.7±5.2 mm	0.000
ЛП дължина апикално (mm)	52.1±6.0 mm	56.0±6.6 mm	0.000
Систолно пулмонално артериално налягане (mm Hg) (фиг. 10)	36.7±9.1 mm Hg	48.3±12.3 mm Hg	0.000
ТДР (mm)	49.9±8.6	51.5±14.8	0.694
ТСР (mm)	31.9±5.6	31.7±5.1	0.979
ТДО (ml)	113.1±37.7	119.5±38.7	0.080
ТСО (ml)	42.9±17.8	46.6±21.4	0.077
ДК (mm)	27.7±5.6	29.8±5.3	0.000
МКП	12.6±1.5	13.1±1.8	0.001
ЗСЛК	12.4±1.2	12.9±1.4	0.003
Е	0.62±0.16	0.78±2.44	0.116
А	0.75±0.18	0.74±0.15	0.551

Таблица 8. Продължение

e'	0.05±0.02	0.05±0.01	0.263
a'	0.07±0.02	0.06±0.03	0.301
s'	0.06±0.01	0.05±0.01	0.212
DT	227.15±41.8	210.6±40.7	0.506
LAVI	37.8±1.9	38.4±2.6	0.086
E/e'	16.7±1.5	17.4±2.3	0.121
LVEDVI	95±3.7 ml/m ²	96±4.1 ml/m ²	0.095

Таблица 9. Лабораторни показатели при пациентите със СНзФИ

	Живи – средна стойност (SD)	Починали – средна стойност (SD)	p-стойност
Креатинин	85.8±54.3	93.1±51.5	0.000
Калий	4.5±0.5	4.5±0.6	0.456
СРК	110.3±64.6	110.4±85.3	0.158
СРК-МВ	11.6±6.3	12.3±11.3	0.874
Тропонин Т	0.017±0.050	0.029±0.116	0.000
Общ холестерол	5.5±1.2	5.6±1.1	0.206
LDL	3.1±1.1	3.2±0.95	0.346
HDL	1.3±0.4	1.2±0.3	0.039
Триглицериди	1.7±1.0	1.9±0.7	0.014



Фиг. 12. Честотата на ХБЗ сред пациентите със СНзФИ

Рехоспитализации при СНзФИ

За едногодишен период 136 (22.3%) със СНзФИ са имали рехоспитализации: 86 (14.1%) – една, 33 (5.4%) – две, и 17 (2.8%) – три рехоспитализации.

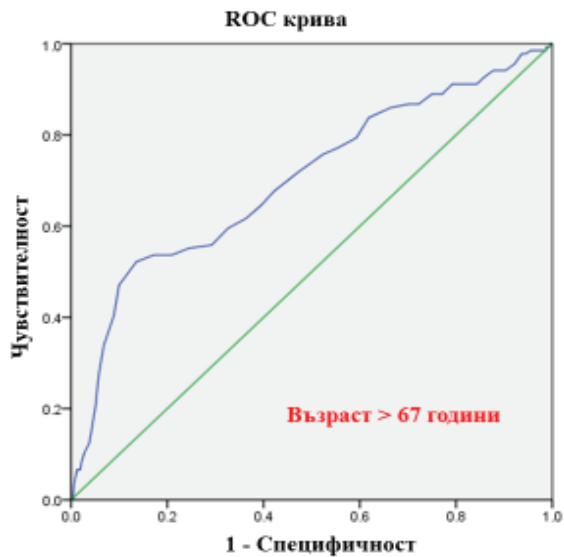
От проведения ROC анализ се установи, че честотата на рехоспитализации сигнификантно нараства при: възраст над 67 години (чувствителност 55%, специфичност 55%, AUC 0.56, $p < 0.05$) (фигура 13); ЛП парастернален размер > 44 mm (чувствителност 57%, специфичност 59%, AUC 0.57, $p < 0.01$) (фигура 14); дължина на ЛП над 52 mm (чувствителност 55%, специфичност 54%, AUC 0.55, $p < 0.05$); хемоглобин под 129 г/л за мъже и под 117 за жени (чувствителност 54%, специфичност 61%, AUC 0.60, $p < 0.01$) (фиг. 15 и 16); пулмонално налягане > 40 mm Hg (чувствителност 58%, специфичност 65%, AUC 0.56, $p < 0.01$) (фиг. 17).

От проведения корелационен анализ се установи, че честотата на рехоспитализации е значимо по-честа при:

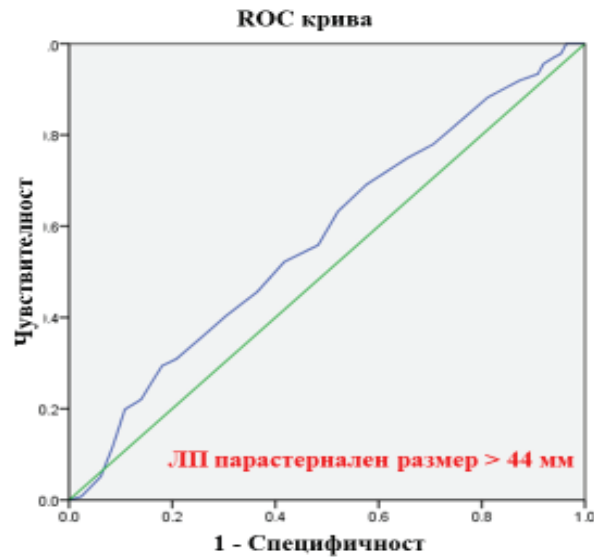
- Мъжкия пол — 56.6% спрямо 43.4% при жени ($p < 0.01$);
- Възраст над 67 години (59.6% спрямо 40.4% под 67 години, $p < 0.05$);
- Пациенти с ИБС (42.4 % спрямо 24.4% без ИБС, $p < 0.05$);
- Пациенти с анемия (51.5% спрямо 48.5%, $p < 0.01$);
- Пациенти с клапна протеза (45.8% спрямо 21.4% без протеза, $p < 0.01$);
- Пациенти с пароксизмално ПМ (31.3% спрямо 20.0%, $p < 0.01$);
- Съпътстващ ХОББ (24.4% спрямо 15.2% без ХОББ, $p < 0.05$);
- ЛП ширина в апикална позиция > 46 mm (25.4% спрямо 18.4%, $p < 0.05$);

Установява се, че терапията с АРБ сигнификантно намалява честотата на рехоспитализации (25.7% за пациентите на лечение с АРБ спрямо 37.3% при тези без АРБ, $p < 0.05$).

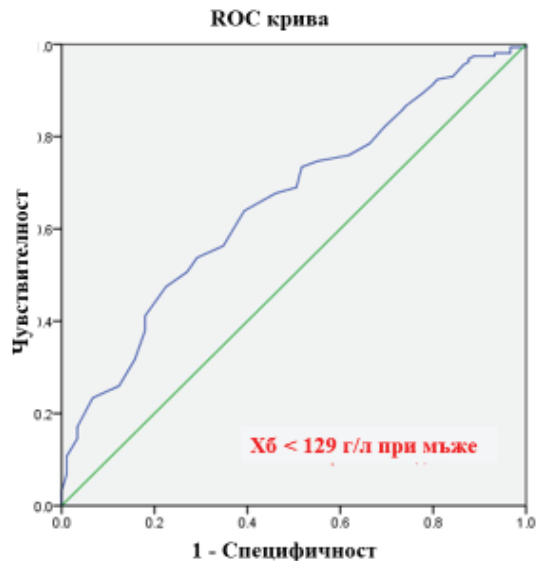
С мултивариационна логистична регресия се установиха следните независими предиктори за рехоспитализации: мъжки пол (OR 2.16; 95% CI, 1.43-3.271; $p < 0.01$); възраст над 67 години (OR 1.71; 95% CI, 1.13-2.59; $p < 0.05$); анемия (OR 2.21; 95% CI, 1.98-6.89; $p < 0.01$); пароксизмално ПМ (OR 1.73; 95% CI, 1.56-1.966; $p < 0.05$); наличие на клапна протеза (OR 2.75; 95% CI, 1.48-8.86; $p < 0.05$); съпътстваща ХОББ (OR 1.66; 95% CI, 1.06-2.61; $p < 0.01$); терапия с АРБ (OR 0.49; 95% CI, 0.30-0.81; $p < 0.05$).



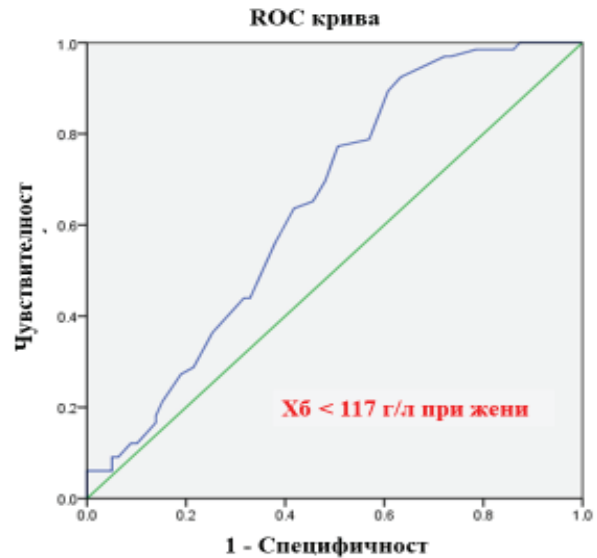
Фиг. 13. ROC крива за възрастта, над която честотата на рехоспитализации при СНЗФИ нараства



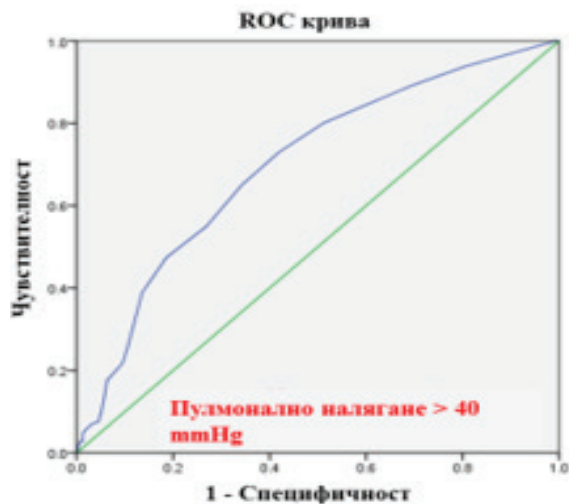
Фиг. 14. ROC крива на стойностите на ЛП парастернален размер, над която честотата на рехоспитализации при СНЗФИ нараства



Фиг. 15. ROC крива на стойностите на Хб при мъжете, под които честотата на рехоспитализации при СНЗФИ нараства



Фиг. 16. ROC крива на стойностите на Хб при жените, под които нараства честотата на рехоспитализации при СНЗФИ



Фиг. 17. ROC крива на стойностите на пулмоналното налягане, над които честотата на рехоспитализации при СНЗФИ нараства

Смъртност при СНзФИ

За период от 5.8 ± 1.5 години 211 (34.6%) пациенти са починали.

Таблица 10. Смъртност по години при пациентите със СНзФИ

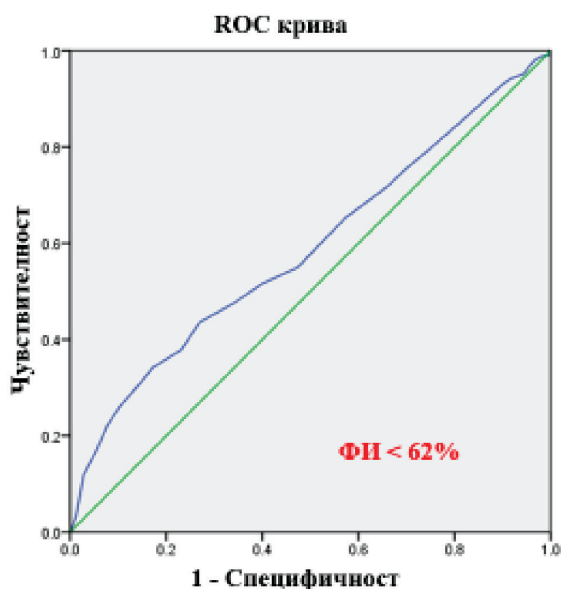
Абсолютна смъртност	1-ва година	2-ра година	3-та година	4-та година	5-а година	6-а година
СНзФИ	1.3%	5.4%	8.9%	8.9%	6.1%	8.3%

С ROC анализ се установиха ехокардиографските показатели, свързани с нарастване на смъртността:

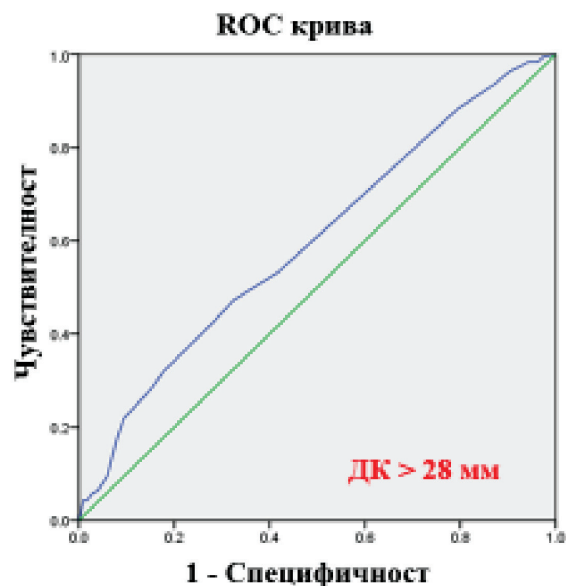
- $ФИ < 62\%$ (чувствителност 65%, специфичност 70%, AUC 0.72, $p < 0.01$) (фигура 18);
- $ДК > 28$ (чувствителност 69%, специфичност 69%, AUC 0.75, $p < 0.01$) (фигура 19);
- $e' < 0.05$ (чувствителност 90%, специфичност 81%, AUC 0.91, $p < 0.01$);
- $МКП > 13$ (чувствителност 59%, специфичност 60%, AUC 0.57, $p < 0.01$);
- $ЗСЛК > 13$ mm (чувствителност 60%, специфичност 59%, AUC 0.58, $p < 0.01$);
- Систолно пулмонално налягане > 40 mm Hg (чувствителност 70%, специфичност 76%, AUC 0.81, $p < 0.01$) (фиг. 20);
- Размер на ЛП в парастернална позиция > 44 mm (чувствителност 65%, специфичност 66%, AUC 0.70, $p < 0.01$) (фиг. 21);
- Дължина на ЛП в апикална позиция > 54 mm (чувствителност 63%, специфичност 72%, AUC 0.71, $p < 0.01$);
- Ширина на ЛП в апикална позиция > 46 mm (чувствителност 67%, специфичност 61%, AUC 0.67, $p < 0.01$).

Използван беше също и ROC анализ, за да се установи възрастта, над която смъртността значително се увеличава, както и стойността на хемоглобина, под която сигнификантно нараства смъртността:

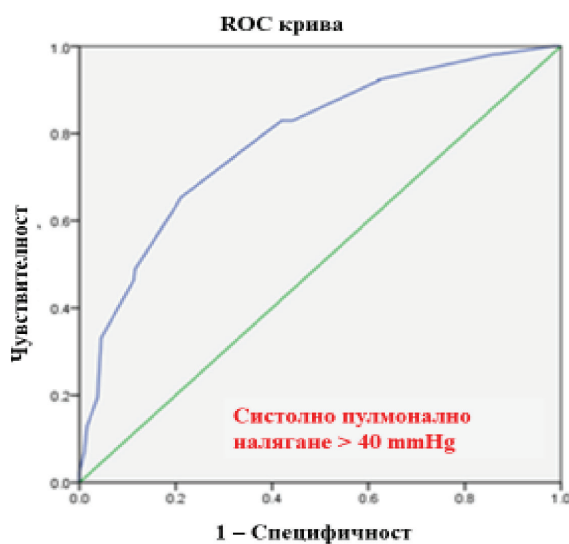
- $възраст > 69$ години (чувствителност 60%, специфичност 64%, AUC 0.66, $p < 0.01$) (фиг. 22);
- $Хб < 128$ g/l за мъже и $Хб < 118$ g/l за жени (чувствителност 61%, специфичност 73%, AUC 0.67, $p < 0.01$).



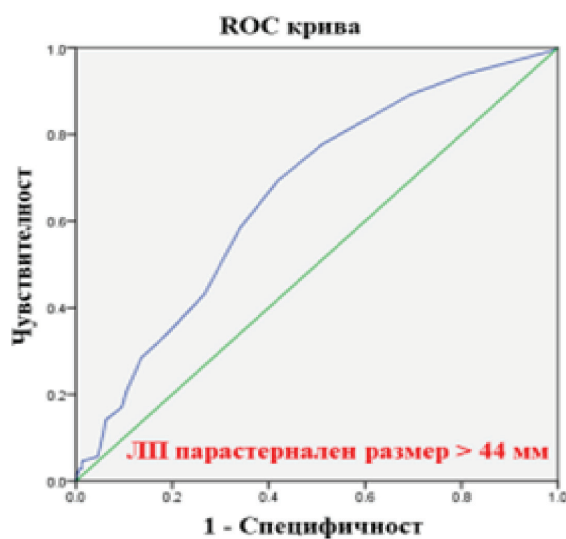
Фиг. 18. ROC крива на стойността на ФИ, под която честотата на рехоспитализации нараства



Фиг. 19. ROC крива на стойността на ДК, над която смъртността при СНЗФИ нараства



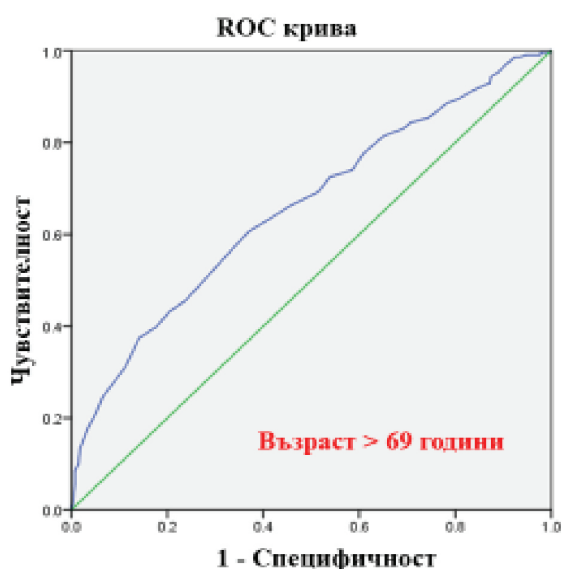
Фиг. 20. ROC крива на систолното пулмонално налягане, над която смъртността при СНЗФИ нараства



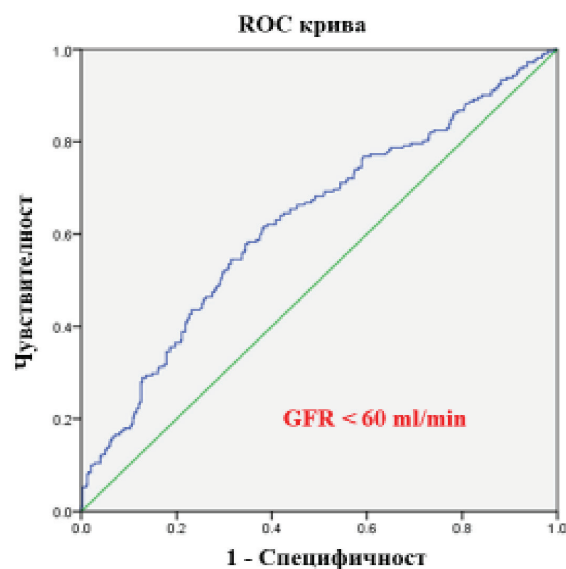
Фиг. 21. ROC крива на стойността на парастерналния размер на ЛП, над която смъртността при СНЗФИ нараства

Лабораторните показатели от ROC анализа, които корелират с повишена смъртност, са:

- HDL < 1.2 имат по-висока смъртност (чувствителност 59%, специфичност 60%, AUC 0.58, $p < 0.05$)
- Триглицериди > 1.8 (чувствителност 59%, специфичност 61%, AUC 0.59, $p < 0.01$).
- GFR < 60 ml/min, корелира с по-висока смъртност при пациентите със СНЗФИ (чувствителност 60%, специфичност 59%, AUC 0.58, $p < 0.05$) (фиг. 23).

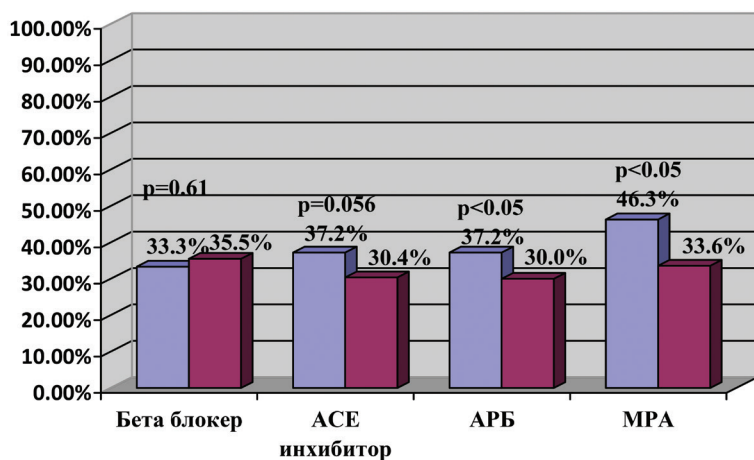


Фиг. 22. ROC крива на възрастта на пациентите, над която смъртността при СНЗФИ нараства



Фиг. 23. ROC крива на стойността на GFR, под която смъртността при СНЗФИ нараства

С ROC анализ беше установено, че стойността CHA₂DS₂-VASc score > 3 е свързана с нарастване на смъртността (чувствителност 75%, специфичност 53%, AUC 0.68, p < 0.01).



Фиг. 24. Смъртност при лечение с различните класове прогноза-променящи медикаменти

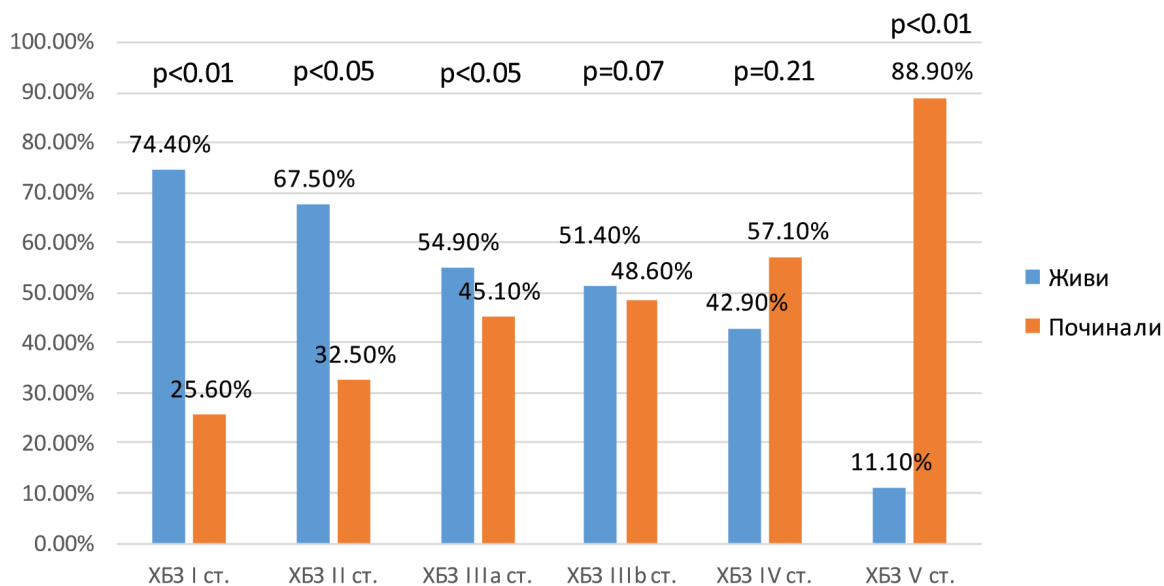
Анализът на смъртността за периода на проследяване при пациентите със СНЗФИ показва несигнификантна разлика при лечение с бета-блокери и ACE инхибитори в изследваната от нас популация. Терапията с АРБ и МРА обаче е свързана със значителна редукция на смъртността при нашите пациенти (фиг. 24).

От проведения корелационен анализ се вижда, че по-висока честота на смъртност се наблюдава при:

- Възраст > 69 години (45.2% спрямо 24.9% < 69 години, p < 0.01);

- Наличие на ИБС (61.0% спрямо 38.8% без ИБС, $p < 0.05$);
- Наличие на МСБ (56.5% е смъртността на пациенти с МСБ без преживял ИМИ, 44.3% на тези с преживял ИМИ спрямо 31.9% на пациенти без МСБ, $p < 0.01$);
- Пациентите с придружаваща КСБ (30.2% при пациенти без КСБ спрямо 47.4% с МКБ, 37.5% с АоКБ, 63.3% с комбинирана МКБ и АоКБ и 37.5% с клапна протеза, $p < 0.01$);
- Пациентите със съпътстваща анемия (52.0% спрямо 24.7% без анемия, $p < 0.01$);
- Данни за ЛББ от ЕКГ (11.8% спрямо 2.3% без ЛББ, $p < 0.01$);
- Наличие на ПМ (54.8% спрямо 23.9% в синусов ритъм, $p < 0.01$);
- Пациенти с ПМ, които провеждат терапия за контрол на сърдечната честота с дигоксин и калциев антагонист (29.9% е смъртността при пациентите, приемащи антиаритмични медикаменти за задържане на синусов ритъм спрямо 60.6% при тези с постоянно предсърдно мъждене на терапия с дигоксин, 33.1% на терапия с бета-блокери и 46.9% на терапия с калциев антагонист за контрол на сърдечната честота, $p < 0.01$);
- Придружаваща терапия с 2 антитромбоцитни медикамента (38.8% при пациенти без антиагрегантна терапия, спрямо 25.5% при тези на лечение с един антиагрегант и 44.4% при терапия с два антиагреганта, $p < 0.01$);
- Увеличени размери на ДК > 28 mm (47.3% спрямо 32.6%, $p < 0.01$);
- Хипертрофия на МКП > 13 mm (31.0% спрямо 20.1%, $p < 0.01$);
- Хипертрофия на ЗСЛК > 13 mm (21.5% спрямо 13.5%, $p < 0.05$);
- Увеличен ЛП размер в парастернална позиция > 44 mm (48.0% спрямо 19.8% с ЛП < 44 mm, $p < 0.01$);
- Дължина на ЛП в апикална позиция > 54 mm (49.6% спрямо 22.4%, $p < 0.01$);
- Ширина на ЛП в апикална позиция > 46 mm (45.8% спрямо 20.3%, $p < 0.01$);
- Пулмонално налягане > 40 mm Hg (51.2% спрямо 13.5%, $p < 0.01$);
- Пациентите със съпътстваща трикуспидална регургитация имат висока смъртност спрямо тези без (42.3% спрямо 29.1%, $p < 0.01$);
- Пациентите с GFR < 60 ml/min (38.9% спрямо 21.4% с GFR > 60 ml/min, $p < 0.01$);

- Триглицериди > 1.8 mmol/l (56.7% спрямо 42.4%, p < 0.01);
- HDL < 1.2 mmol/l (46.7% спрямо 34.2%, p < 0.01);
- CHA₂DS₂-VASc > 3 (39.1% спрямо 16.7%, p < 0.01).



Фигура 25. Смъртност в различните степени на ХБЗ при пациентите със СНзФИ

Смъртността при нашите пациенти със СНзФИ нараства сигнификантно с увеличаване на тежестта на ХБЗ при изследваната от нас популация. В групите с ХБЗ IIIb и IV съотношението живи/починали не показва статистически значима разлика, което подчертава, че степента на ХБЗ сама по себе си е достатъчно силен прогностичен фактор при тази група пациенти (фиг. 25).

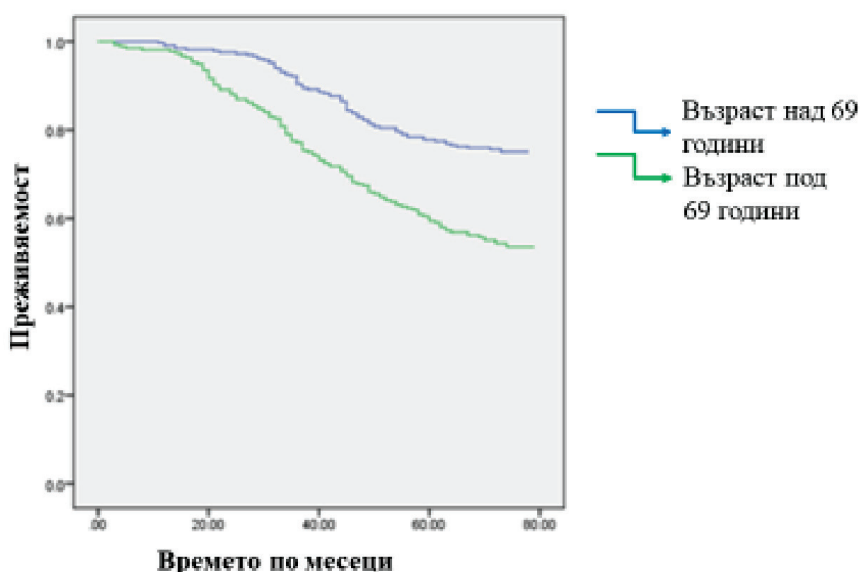
Каплан-Майер криви за преживяемост при СНзФИ

Преживяемостта бе изразена с Каплан-Майер (КМ) кривите фиг. 26-40. Смъртността нараства с напредване на възрастта, при наличие на анемия, при пациенти със съпътстваща ИБС, при увеличени размери на ЛП и ДК, както и при повишено пулмонално налягане. Тя е повисока при пациентите с перманентно ПМ и при тези, при които е взето решение да не се възстановява синусов ритъм. С най-ниска преживяемост сред тези пациенти са лекуваните с дигоксин за контрол на сърдечната честота, следвани от лекуваните с калциев антагонист. С най-добра прогноза са тези, при които е провеждана терапия с бета-блокери. CHA₂DS₂-VASc score също е фактор, повлияващ смъртността, като пациенти със скор над 3 имат сигнификантно

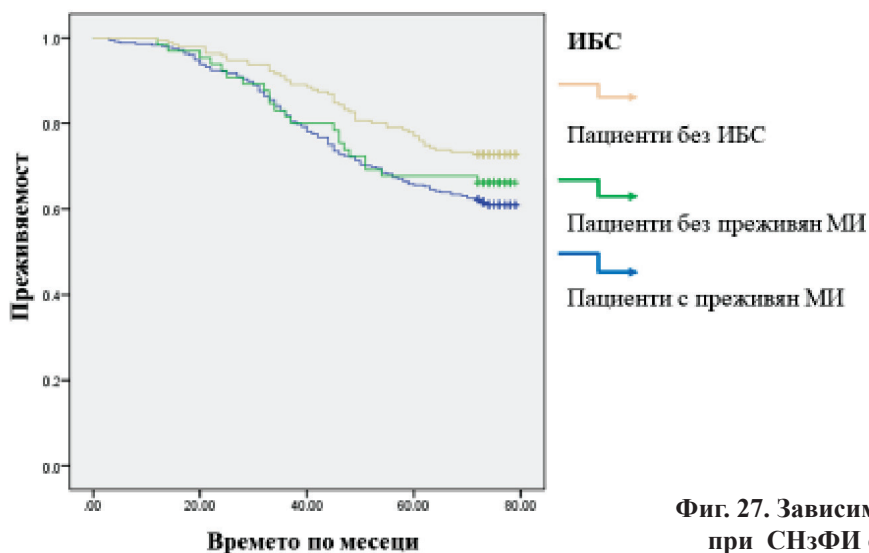
по-ниска преживяемост. КСБ се отличава като друг фактор, свързан с по-висока смъртност – най-неблагоприятна е прогнозата при пациентите с комбинирана МКБ и АоКБ и изолирана МКБ, следвани от тези с АоКБ и клапно протезираните пациенти. Пациентите с $GFR < 60 \text{ ml/min}$ и тези с високи триглицериди $> 1.8 \text{ mmol/l}$ имат по-ниска преживяемост.

Установява се и че смъртността нараства с напредване на стадия ХБЗ: ХБЗ 2 ст.: 1.29 (0.89 to 1.95); ХБЗ 3А ст.: 1.71 (1.09 to 3.54); ХБЗ 3В ст.: 2.56 (1.20 to 4.44); ХБЗ 4 ст.: 2.95 (1.27 to 5.07); and ХБЗ 5 ст.: 4.45 (2.53 to 5.47), в сравнение с тези с ХБЗ 1 ст (фиг. 41).

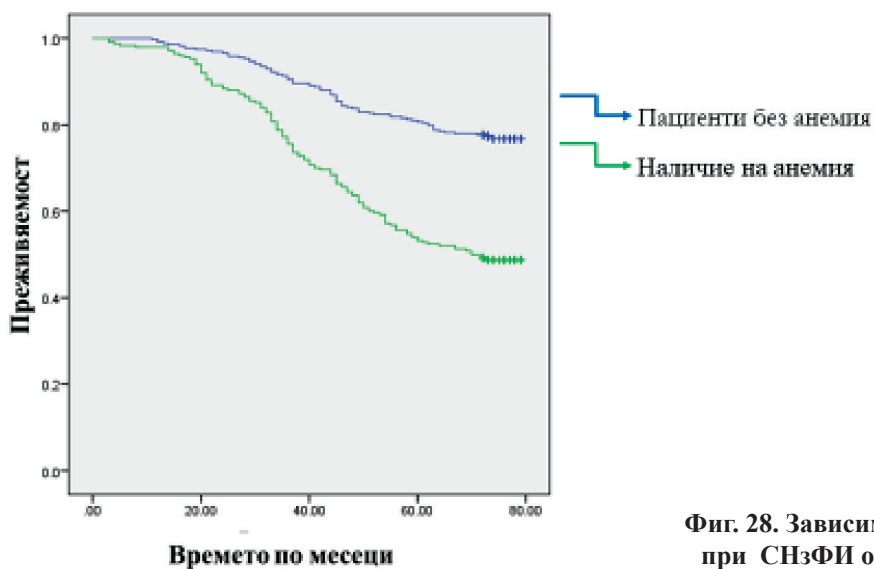
Проведе се мултивариационен Соx-регресионен анализ, с който се генерира модел, свързан с по-висока смъртност: възраст над 69 години (HR 1.35; 95% CI, 1.03-1.82; $p < 0.05$), преживян МИ (HR 1.41; 95% CI, 1.02-1.96; $p < 0.05$), наличие на МСБ (HR 1.77; 95% CI, 1.19-2.35; $p < 0.01$), наличие на ПМ (HR 1.57; 95% CI, 1.07-2.31; $p < 0.05$), анемия (HR 1.91; 95% CI, 1.41-2.57; $p < 0.01$), $GFR < 60 \text{ ml/min}$ (HR 1.94; 95% CI, 1.39-2.71; $p < 0.01$), МКП $> 13 \text{ mm}$ (HR 1.73; 95% CI, 1.11-2.69; $p < 0.05$), ЛП парастернален размер $> 44 \text{ mm}$ (HR 1.77; 95% CI, 1.25-2.50; $p < 0.01$), ЛП дължина $> 57 \text{ mm}$ (HR 1.68; 95% CI, 1.19-2.38; $p < 0.01$), ЛП ширина $> 46 \text{ mm}$ (HR 1.56; 95% CI, 1.09-2.22; $p < 0.05$) и пулмонално налягане $> 40 \text{ mm Hg}$ (HR 2.48; 95% CI, 1.82-3.40; $p < 0.01$).



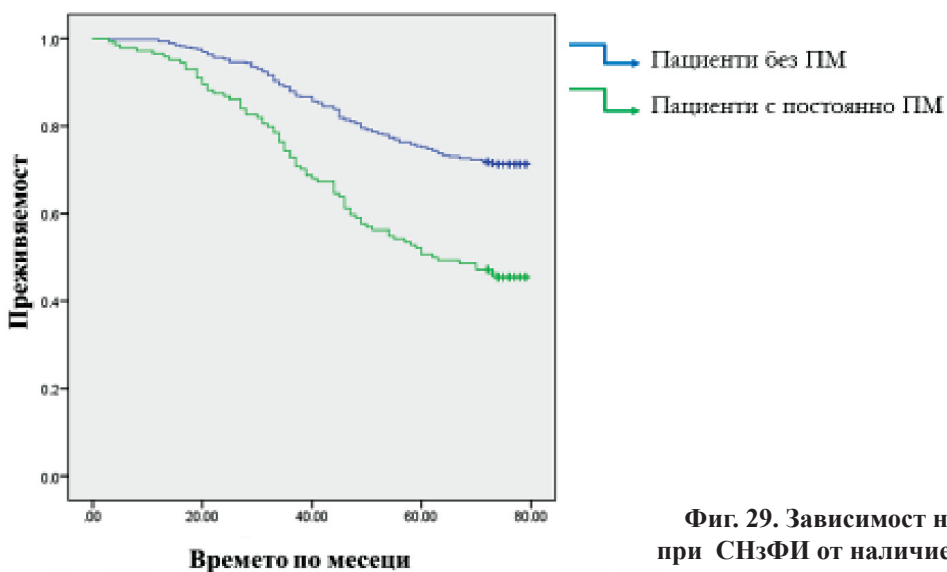
Фиг. 26. Зависимост на преживяемостта при СНЗФИ от възрастта на пациента



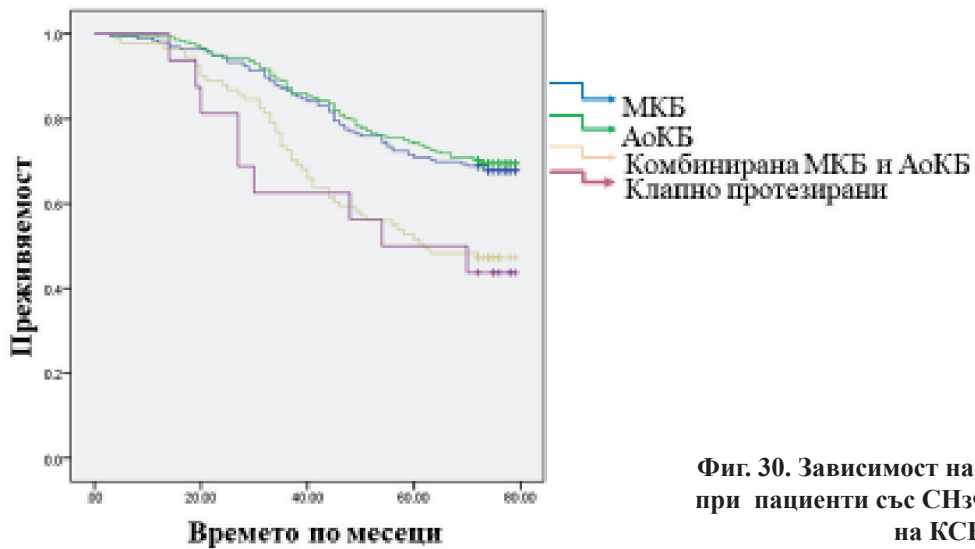
Фиг. 27. Зависимост на преживяемостта при СНЗФИ от наличието на ИБС



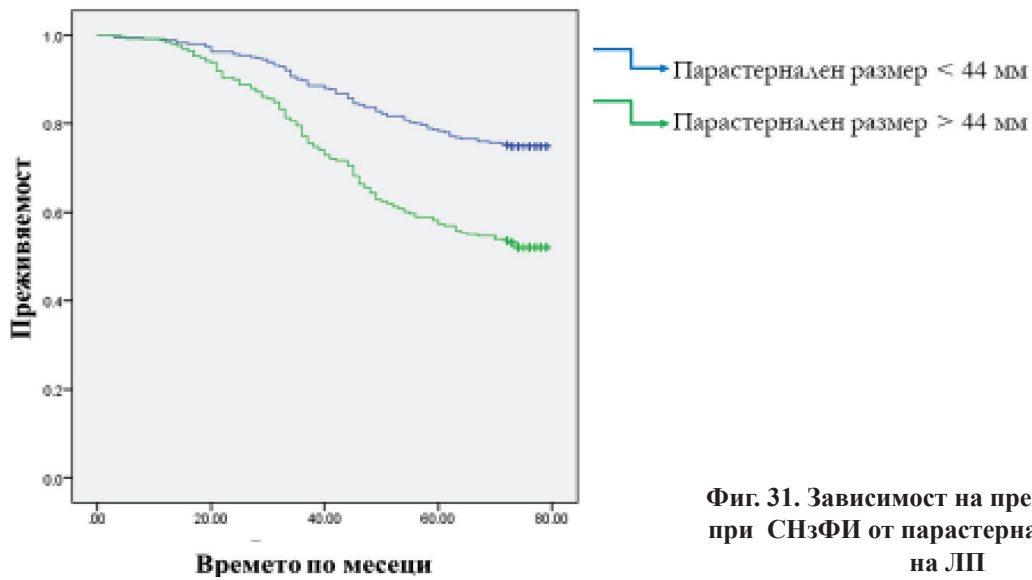
Фиг. 28. Зависимост на преживяемостта при СНЗФИ от наличието на анемия



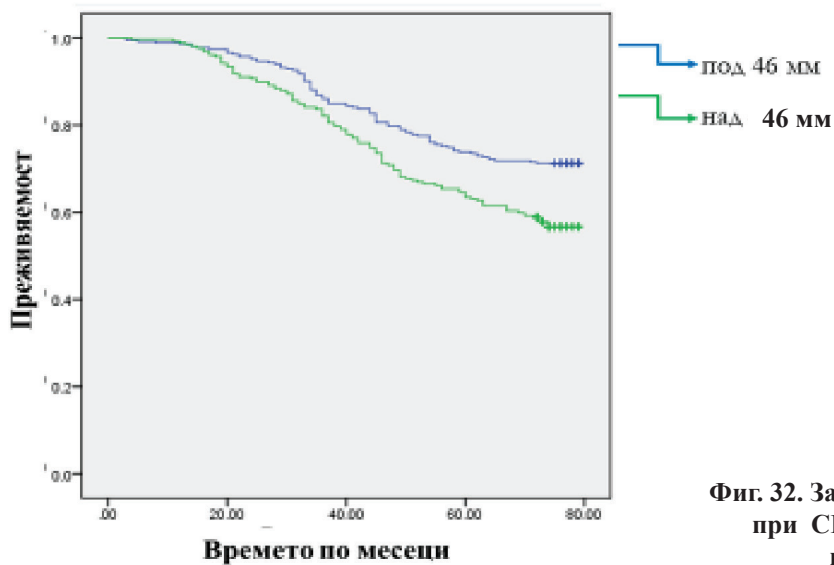
Фиг. 29. Зависимост на преживяемостта при СНЗФИ от наличието на постоянно ПМ



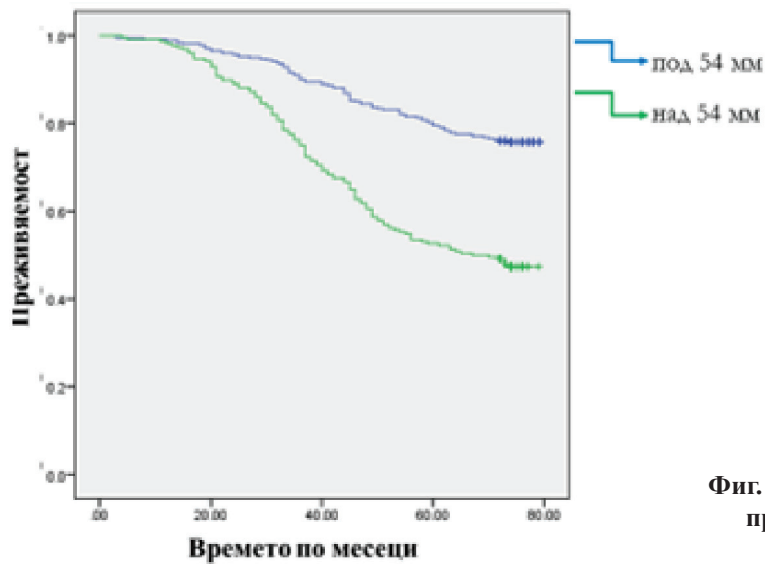
Фиг. 30. Зависимост на преживяемостта при пациенти със СНЗФИ от наличието на КСБ



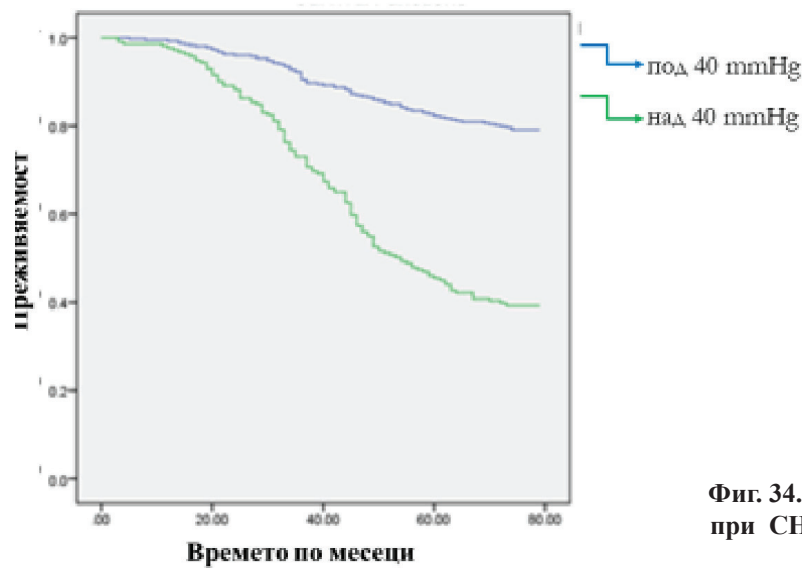
Фиг. 31. Зависимост на преживяемостта при СНЗФИ от парастерналния размер на ЛП



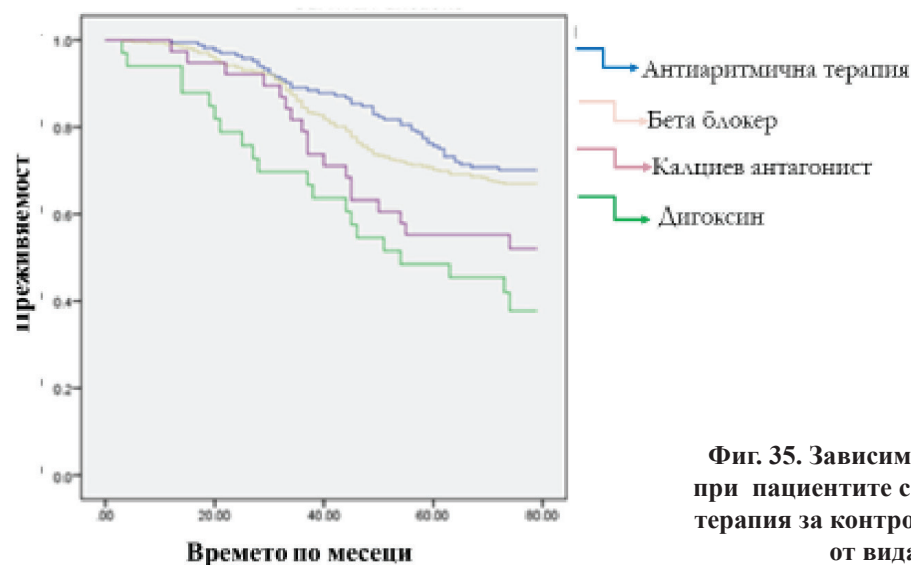
Фиг. 32. Зависимост на преживяемостта при СНЗФИ от ширината на ЛП в апикална позиция



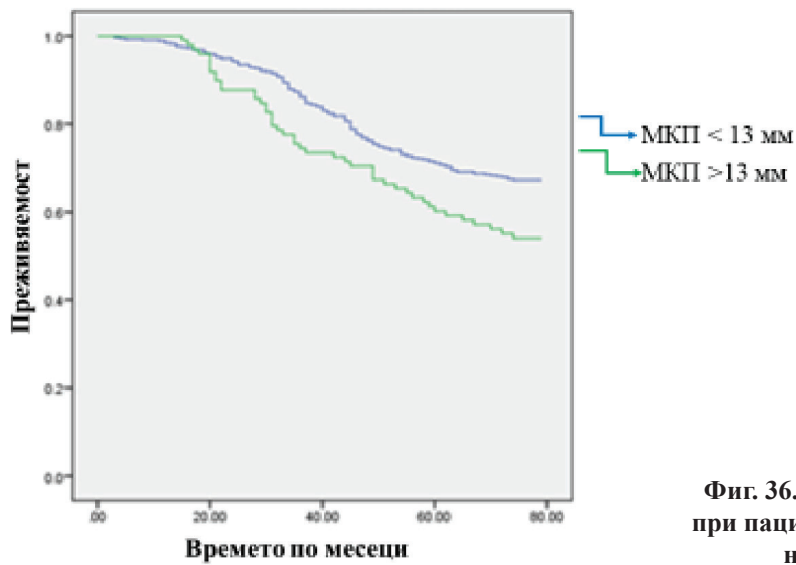
Фиг. 33. Зависимост на преживяемостта при СНзФИ от дължината на ЛП в апикална позиция



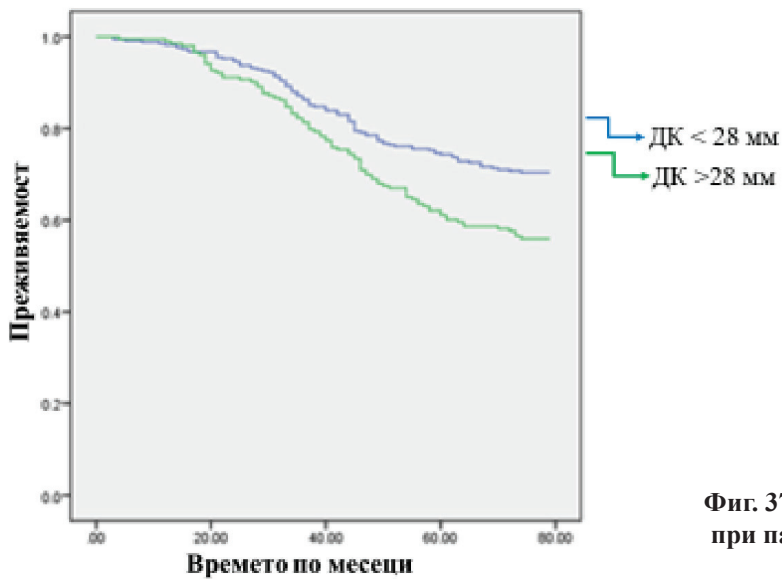
Фиг. 34. Зависимост на преживяемостта при СНзФИ от систолното пулмонално налягане



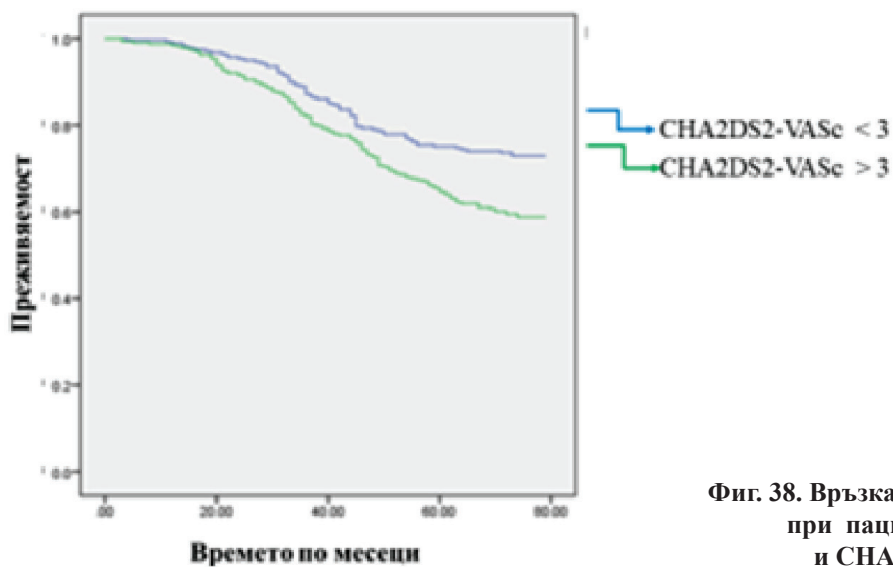
Фиг. 35. Зависимост на преживяемостта при пациентите с ПМ и СНзФИ, приемащи терапия за контрол на сърдечната честота от вида медикамент



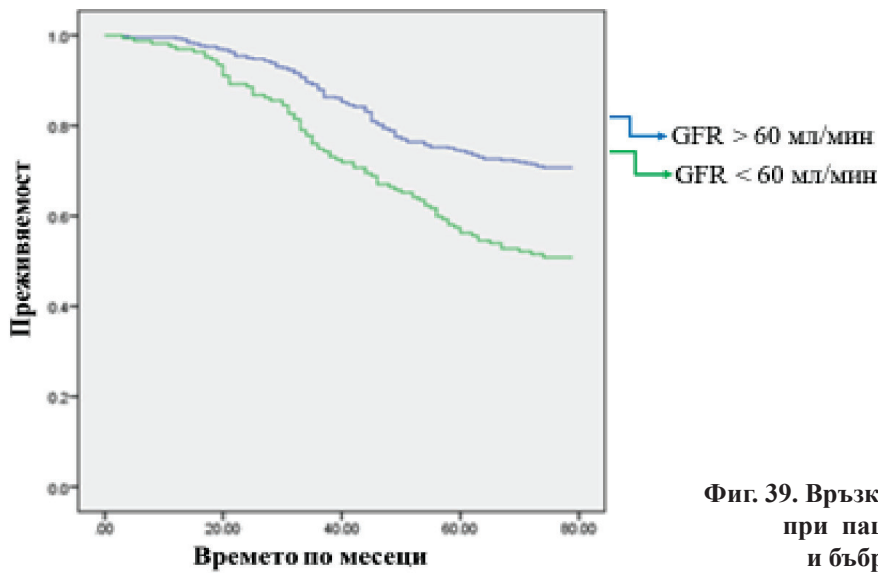
Фиг. 36. Връзка между преживяемостта при пациентите със СНзФИ и дебелината на междукамерния септум



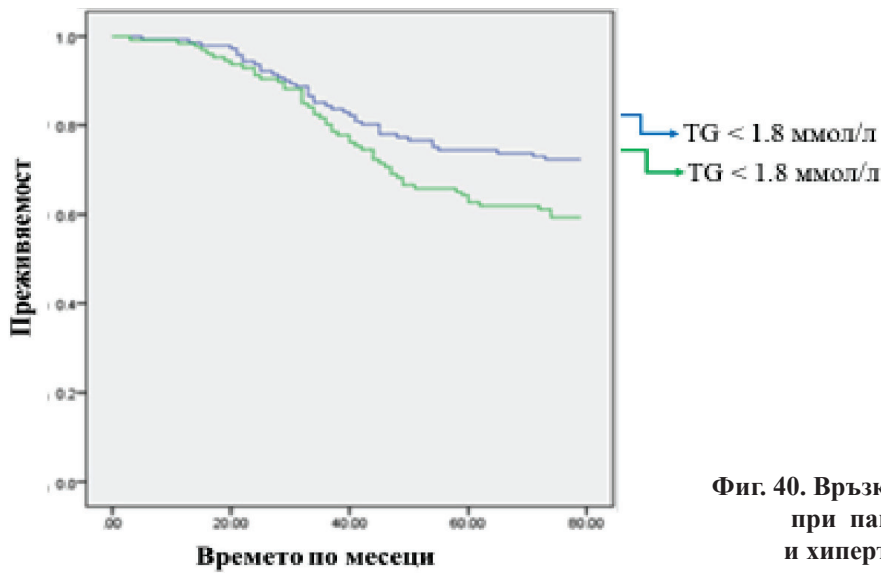
Фиг. 37. Връзка между преживяемостта при пациентите със СНзФИ и размера на ДК



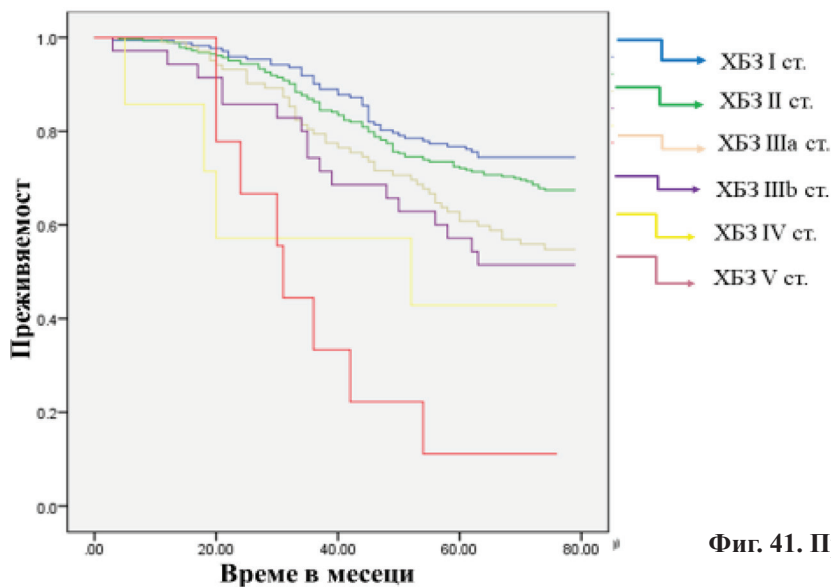
Фиг. 38. Връзка между преживяемостта при пациенти със СНзФИ и CHA₂DS₂-VASc score



Фиг. 39. Връзка между преживяемостта при пациенти със СНЗФИ и бъбречната функция



Фиг. 40. Връзка между преживяемостта при пациенти със СНЗФИ и хипертриглицеридемията



Фиг. 41. Преживяемост при различните степени на ХБЗ

Комбиниран показател: обща смъртност и рехоспитализации

За периода на проследяване честотата на обща смъртност и рехоспитализации като комбиниран показател е 46.6%. С проведения мултивариационен Cox регресионен анализ се установиха независимите предиктори на смъртност и рехоспитализации (табл. 11).

Таблица 11. Независимите предиктори на обща смъртност и рехоспитализации от проведения мултивариационен Cox регресионен анализ

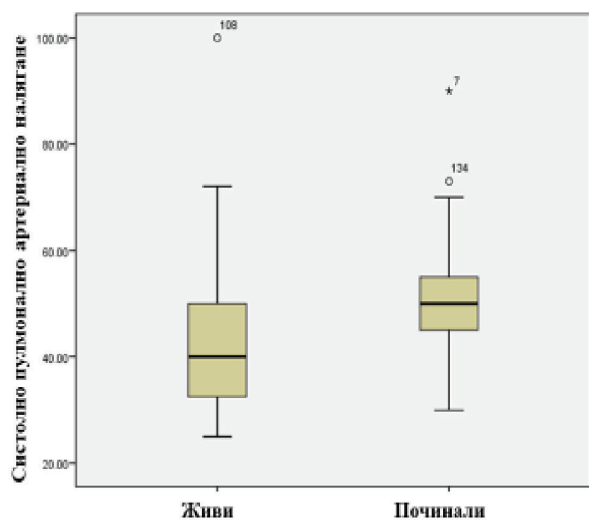
Обща смъртност и рехоспитализации	HR	95% CI	p
Възраст > 67 години	1.538	1.186-2.010	0.049
МСБ	1.516	1.310-1.858	0.011
ХОББ	1.600	1.439-1.820	0.001
Перманентно ПМ	1.582	1.408-1.830	0.003
Анемия	1.760	1.592-1.975	0.031
ЛП парастернален размер > 44 mm	1.688	1.513-1.922	0.012
ЛП ширина > 46 mm	1.518	1.111-2.074	0.009
Пулмонално налягане > 40 mm Hg	2.546	1.419-2.711	0.000
ЛП дължина > 52 mm	1.597	1.450-1.793	0.000

II. Пациенти със СНмФИ

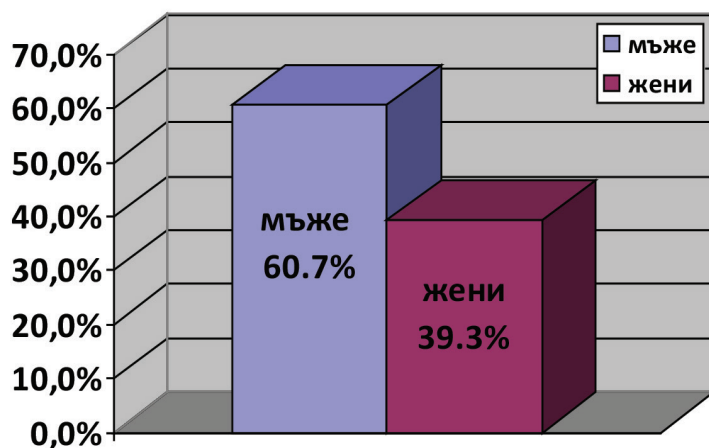
В нашето проучване пациентите със СНмФИ са 145 на средна възраст 68.2 ± 11.7 г. (фиг. 42), от които 88 (60.7%) – мъже и 57 (39.3%) – жени (фиг. 45). Средната ФИ на пациентите е 45.9 ± 3.8 % (табл. 13). От тях: 130 (89.7%) имат АХ (фиг. 46), ЗД е налице при 51 (35.2%), 76 (52.4%) имат ИБС, като 32 (22.1%) са с преживян миокарден инфаркт, 28 (19.3%) са с диагностицирана МСБ, а 21 от тях (14.5%) имат преживян в миналото ИМИ. Стенози на каротидните артерии са били диагностицирани при 20 (13.8%), а ХАНК при 17 пациенти (11.7%). КСБ е установена при 58 (40%), като 29 (20.0%) са с МКБ, 6 (4.1%) с АоКБ, 10 (6.9%) с комбинирана МКБ и АоКБ, 13 (9.0%) с клапна протеза (фиг. 49). Според ФК по NYHA пациентите са разпределени както следва: NYHA I – 1 (0.7%), NYHA II 31 (21.4%); NYHA III 110 (75.9%); NYHA IV 3 (2.1%) (фиг. 47). ПМ се установява при 102 (70.3%) пациента, като 3 (2.1%) са с новооткрито ПМ, 20 (13.8%) с пароксизмално ПМ, 4 (2.8%) с

Таблица 12. Клинични показатели, рискови фактори и придружаващи заболявания на пациентите със СНмФИ

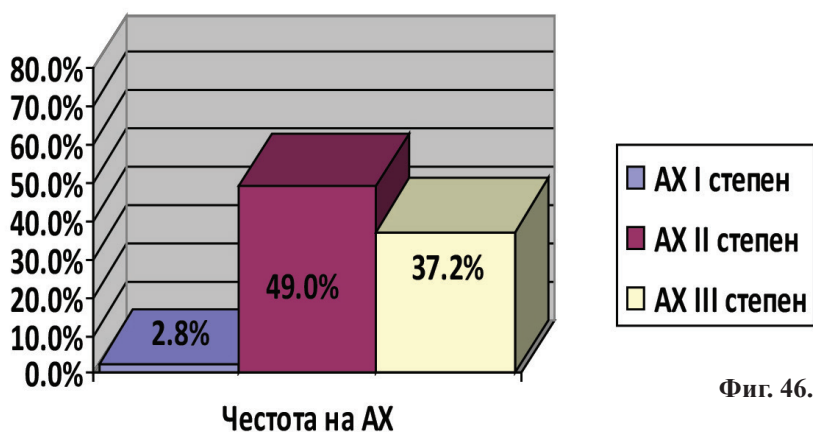
	Живи – брой (%)	Починали – брой (%)	р-стойност
Възраст (години)	64.5 ± 12.7	71.0 ± 9.9	0.000
Мъже	51 (57.8%)	37 (63.0%)	0.528
Артериална хипертония	58 (90.6%)	72 (88.9%)	0.133
Захарен диабет тип 2	20 (31.3%)	31 (38.3%)	0.379
ИБС	31 (48.5%)	45 (55.5%)	0.439
МСБ	10 (15.6%)	18 (22.2%)	0.551
Стенози по каротидните артерии	8 (12.5%)	12 (14.8%)	0.237
ХАНК	7 (10.9%)	10 (12.3%)	0.425
КСБ	18 (28.1%)	40 (49.4%)	0.072
ПМ	44 (68.7%)	58 (71.6%)	0.177
Анемия	14 (21.9%)	33 (40.7%)	0.016
Заболяване на щитовидна жлеза	9 (14.1%)	9 (11.1%)	0.753
ХОББ	11 (17.1%)	14 (17.3%)	0.970
ХБЗ с GFR (ml/min)	83.5 ± 25.8 ml/min	68.7 ± 27.9 ml/min	0.001



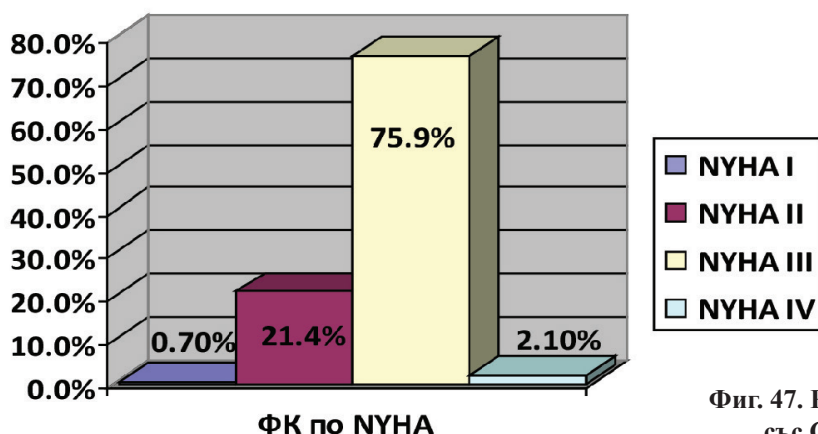
Фиг. 44. Стойности на систолното пулмонално артериално налягане при пациентите със СНмФИ



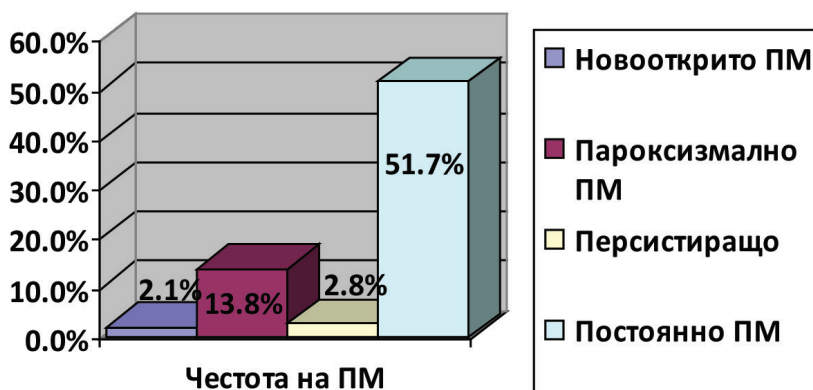
Фиг. 45. Разпределение на пациентите със СНмФИ по пол



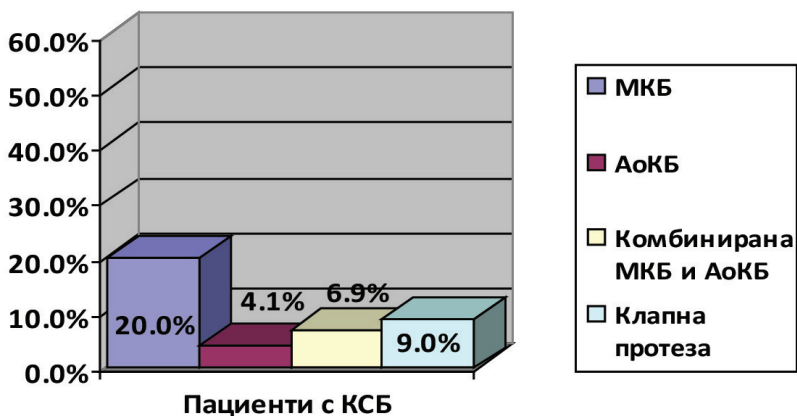
Фиг. 46. Честота на АХ при пациенти със СНмФИ



Фиг. 47. Разпределение на пациентите със СНмФИ по ФК по NYHA



Фиг. 48. Честота на ПМ при пациентите със СНмФИ



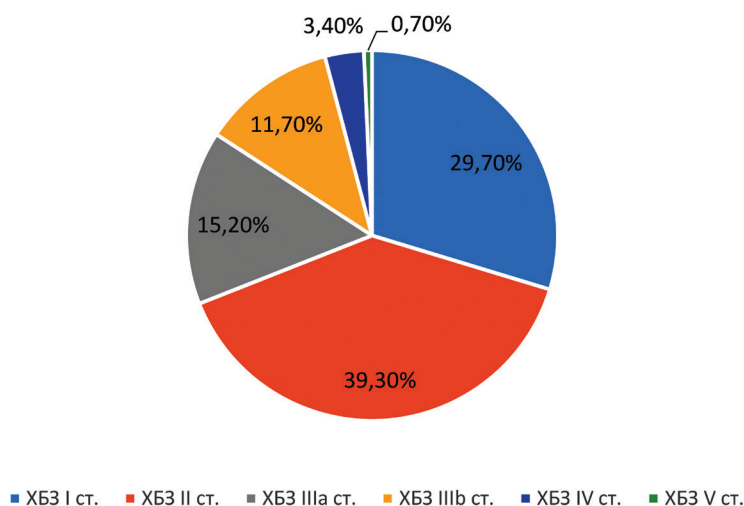
Фиг. 49. Честота на КСБ при пациентите със СНмФИ

Таблица 13. Ехокардиографски характеристики на пациентите със СНМФИ

	Живи – средна стойност (SD) mm	Починали – средна стойност (SD) mm	р-стойност
ФИ	45.8±3.4 %	46.1±4.1 %	0.868
Размер на ЛП в парастернална позиция (mm)	47.8±8.6 mm	49.8±11.1 mm	0.043
ЛП ширина апикално (mm)	47.2±6.3 mm	49.9±8.5 mm	0.010
ЛП дължина апикално (mm)	57.1±8.5 mm	61.2±10.7 mm	0.010
Систолно пулмонални артериално налягане (mmHg) (фиг. 44)	40.9±12.9 mm Hg	50.0±10.9 mm Hg	0.000
ТСО (ml)	72.1±32.8 ml	74.1±28.5 ml	0.507
ТДО (ml)	134±57.1 ml	138.3±53.0 ml	0.895
ТСР (mm)	44.2±16.9 mm	41.9±12.6 mm	0.814
ТДР (mm)	68.0±34.4 mm	60.7±24.1 mm	0.702
ДК (mm)	31.7±5.4 mm	33.5±5.2 mm	0.037
МКП (mm)	12.3±1.9 mm	12.5±1.2 mm	0.224
ЗСЛК (mm)	12.0±1.3 mm	12.4±1.3 mm	0.080
Е-вълна (m/s)	0.71±0.19 m/s	0.73±0.19 m/s	0.376
А-вълна (m/s)	0.74±0.13 m/s	0.74±15 m/s	0.562
ДТ (s)	202.2±42.1 s	198.3±42.2 s	0.351

Таблица 14. Лабораторни показатели на пациентите със СНМФИ

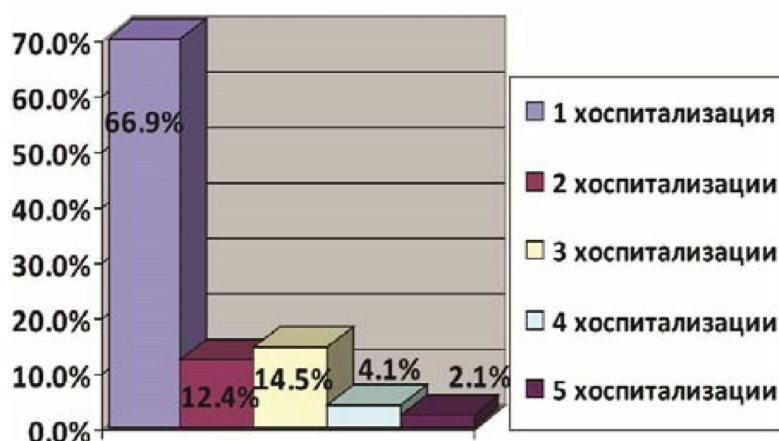
	Живи – средна стойност (SD)	Починали – средна стойност (SD)	р-стойност
Креатинин	83.8±25.6	109.0±61.9	0.006
Калий	4.5±0.5	4.8±0.6	0.319
СРК	117.8±89.1	117.4±105.9	0.989
СРК-МВ	11.6±6.3	11.5±5.7	0.681
Тропонин Т	0.027±0.071	0.052±0.127	0.013
Общ холестерол	5.5±1.1	5.8±1.2	0.247
LDL	3.0±0.9	3.3±1.0	0.212
HDL	1.3±0.4	1.2±0.3	0.373
Триглицериди	1.9±0.8	1.9±0.7	0.736



Фиг. 50. Разпределение на пациентите със СНмФИ по тежест на ХБЗ

Рехоспитализации при СНмФИ

В рамките на едногодишно проследяване 48 (33.1%) от пациентите имали рехоспитализации. От тях 18 (12.4%) имали 1 рехоспитализация, 21 (14.5%) – 2 рехоспитализации, 6 (4.1%) – 3 рехоспитализации и 3 (2.1%) – 4 рехоспитализации (фиг. 51).

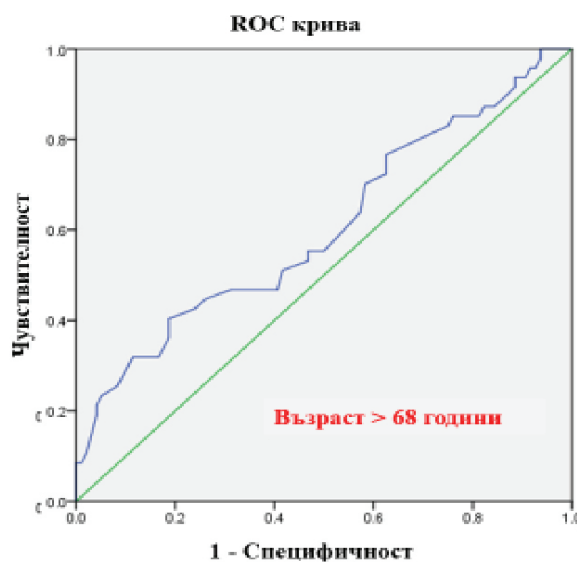


Фиг. 51. Брой хоспитализации при пациентите със СНмФИ в рамките на 1 година

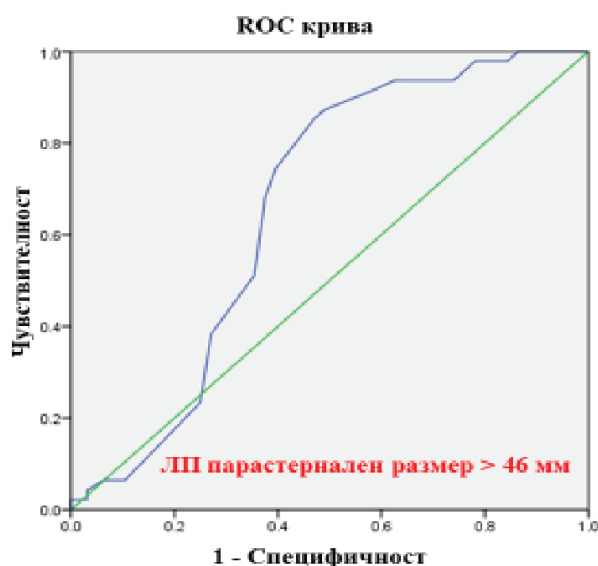
Използва се ROC анализ, за да се установят факторите, свързани с нарастване на честотата на рехоспитализации: възраст > 68 години (чувствителност 58%, специфичност 60%, AUC 0.60, $p < 0.05$) (фиг. 52); ЛП размер в парастернална позиция > 46 mm (чувствителност 69%, специфичност 61%, AUC 0.65, $p < 0.01$) (фиг. 53); пулмонално налягане > 45 mm Hg (чувствителност 56%, специфичност 57%, AUC 0.63, $p < 0.01$) (фиг. 54).

Проведеният корелационен анализ установи, че честотата на рехоспитализации при пациентите със СНмФИ е свързана със:

- Възрастта на пациента – при възраст > 68 години честотата на рехоспитализации се увеличава (36.6% спрямо 29.7%, $p < 0.05$);
- Наличие на АХ (20.0% без АХ спрямо 50.0% с АХ I ст., 23.9 с АХ II ст. и 47.3% с АХ III ст., $p < 0.05$);



Фиг. 52. ROC крива на възрастта над която честотата на рехоспитализации при СНМФИ нараства



Фиг. 53. ROC крива на стойността на ЛП парастернален размер, над която честотата на рехоспитализации при СНМФИ нараства



Фиг. 54. ROC крива на стойността на систолното пулмонално налягане, над която честотата на рехоспитализации при СНМФИ нараства

- Наличие на ИБС (57.1% спрямо 27.4% без ИБС, $p < 0.05$);
- Наличие на ПМ (42.4% спрямо 25.3%, $p < 0.01$);
- Прием на антикоагуланти (52.0% спрямо 44.9% без антикоагулант, $p < 0.05$);
- ЛП парастернален размер > 46 mm (46.5% спрямо 20.3%, $p < 0.01$);
- ЛП ширина в апикална позиция > 47 mm (39.1% спрямо 22.6%, $p < 0.05$);
- Пулмонално налягане > 45 mm Hg (41.4% спрямо 20.7%, $p < 0.01$);

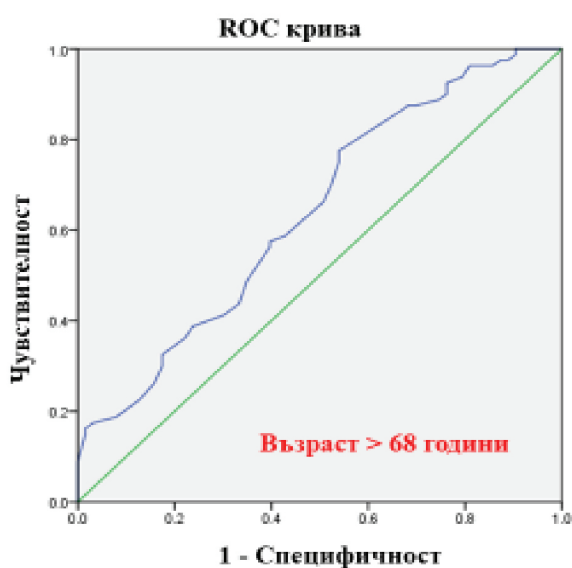
С мултивариационен логистичен регресионен анализ се установиха независимите предиктори за повторни хоспитализации: ИБС (OR 1.89; 95% CI, 1.22-11.41; $p < 0.05$); перманентно ПМ (OR 2.37; 95% CI, 1.23-2.81; $p < 0.05$); ширина на ЛП > 47 mm (OR 3.68; 95% CI, 1.72-3.96; $p < 0.01$); ЛП парастернален размер > 46 mm (OR 3.46; 95% CI, 2.49-4.27; $p < 0.01$); пулмонално налягане > 45 mm Hg (OR 3.16; 95% CI, 1.05-4.52; $p < 0.05$).

Смъртност при СНмФИ

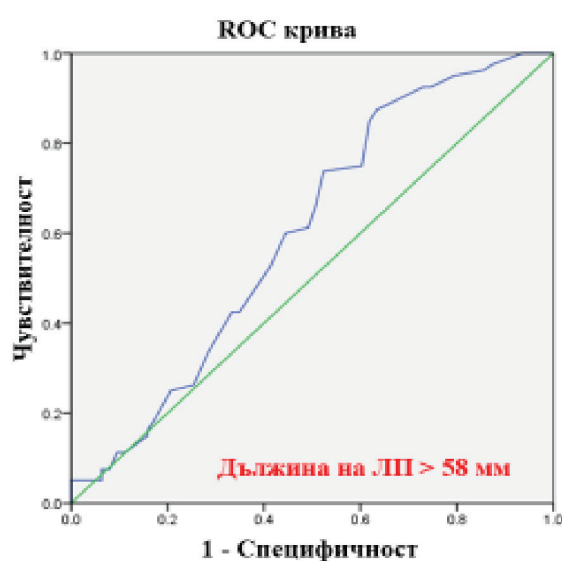
За период от 5.8 ± 1.5 години 81 (55.9%) пациента са починали.

Таблица 15. Смъртност по години при пациентите със СНмФИ

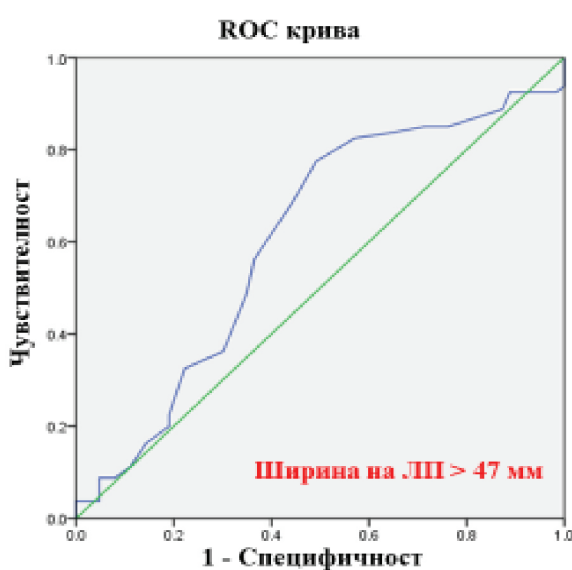
Абсолютна смъртност	1-ва година	2-ра година	3-та година	4-та година	5-а година	6-а година
СНмФИ	5.5%	14.5%	9.7%	10.3%	9.7%	4.8%



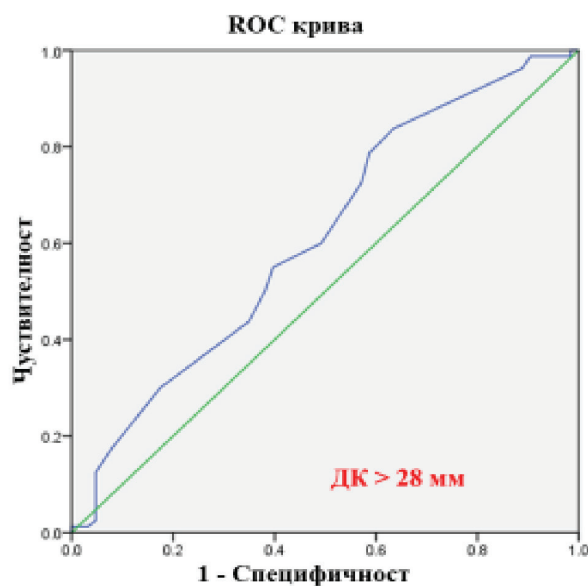
Фиг. 55. ROC крива на възрастта на пациентите, над която смъртността при СНмФИ нараства



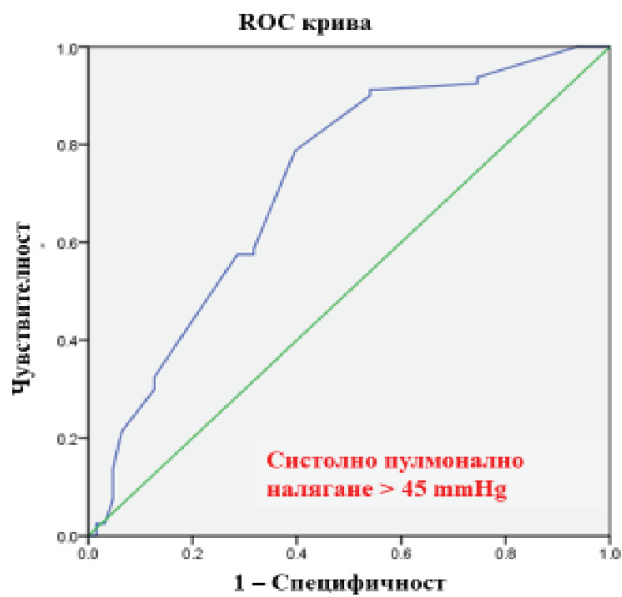
Фиг. 56. ROC крива на стойността на дължината на ЛП в апикална позиция, над която смъртността при СНмФИ нараства



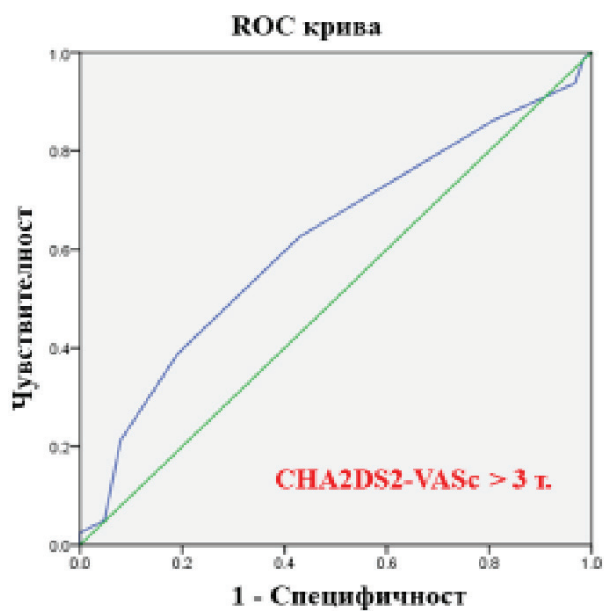
Фиг. 57. ROC крива на стойността на ширината на ЛП в апикална позиция, над която смъртността при СНмФИ нараства



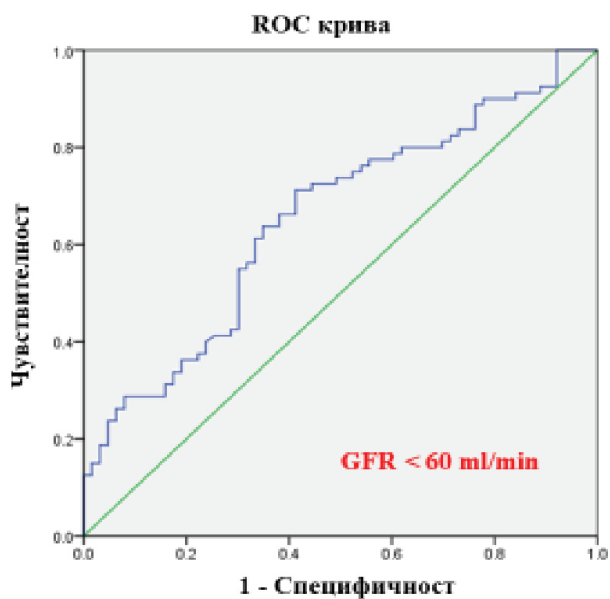
Фиг. 58. ROC крива на стойността на размера на ДК, над която смъртността при СНмФИ нараства



Фиг. 59. ROC крива на стойността на систоличното пулмонално налягане, над която смъртността при СНмФИ нараства



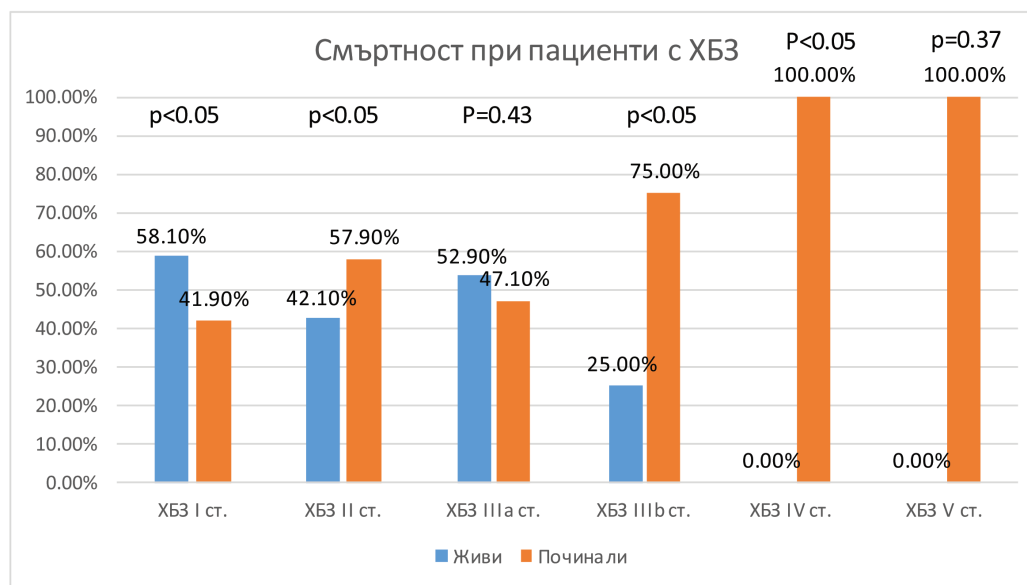
Фиг. 60. ROC крива на стойността на CHA₂DS₂-VASc score, над която смъртността при СНмФИ нараства



Фиг. 61. ROC крива на стойността на GFR, под която смъртността при СНмФИ нараства

От проведения ROC анализ се установиха показателите, асоциирани с нарастване на смъртността при пациентите със СНмФИ: възраст > 68 г. (чувствителност 55%, специфичност 76%, AUC 0.63, $p < 0.01$) (фиг. 55), ЛП дължина апикално > 58 mm (чувствителност 63%, специфичност 60%, AUC 0.65, $p < 0.01$) (фиг. 56), ЛП ширина апикално > 47 mm (чувствителност 72%, специфичност 66%, AUC 0.64, $p < 0.01$) (фиг. 57), ДК > 28 mm (чувствителност 59%, специфичност 69%, AUC 0.61, $p < 0.05$) (фиг. 58); пулмонално налягане > 45 mm Hg (чувствителност 64%, специфичност 70%, AUC 0.75, $p < 0.01$) (фиг. 59), CHA₂DS₂-VASc score > 3 точки (чувствителност 62%, специфичност 54%, AUC 0.60, $p < 0.05$) (фиг. 60); GFR < 60 ml/min (чувствителност 62%, специфичност 71%, AUC 0.65, $p < 0.01$) (фиг. 61).

При пациентите със СНмФИ смъртността се увеличава значимо с нарастване на степента на ХБЗ, като изключение прави само IIIa ст. (вероятно свързано с малкия брой пациенти в тази подгрупа) (фиг. 62).



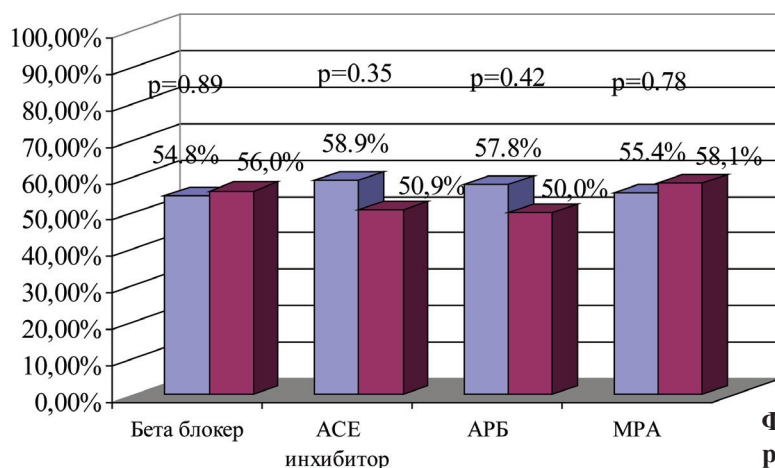
Фиг. 62. Смъртност в различните степени на ХБЗ при пациентите със СНмФИ

От проведения корелационен анализ се установи, че смъртността при пациенти със СНмФИ корелира със:

- Възраст > 68 години (68.4 % спрямо 47.3% под 68 години, $p < 0.05$);
- Наличието на анемия (70.2% спрямо 40.7% без анемия, $p < 0.05$);
- Наличие на МКБ (72.4% спрямо 51.7%, $p < 0.01$);
- GFR < 60 ml/min (55.0% спрямо 31.7%, $p < 0.01$);
- Перманентно ПМ (59.3% спрямо 40.7%, $p < 0.05$);
- Дължина на ЛП в апикална позиция > 58 mm (63.3% спрямо 47.0%, $p < 0.05$);

- Ширина на ЛП в апикална позиция > 47 mm (68.5% спрямо 34.0%, $p < 0.01$);
- ДК > 28 mm (63.0% спрямо 37.0%, $p < 0.01$).

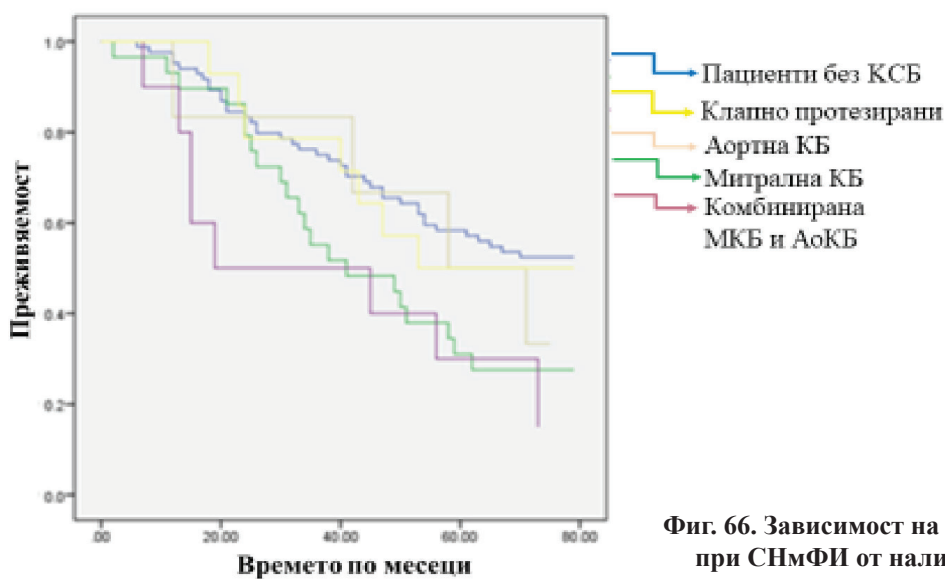
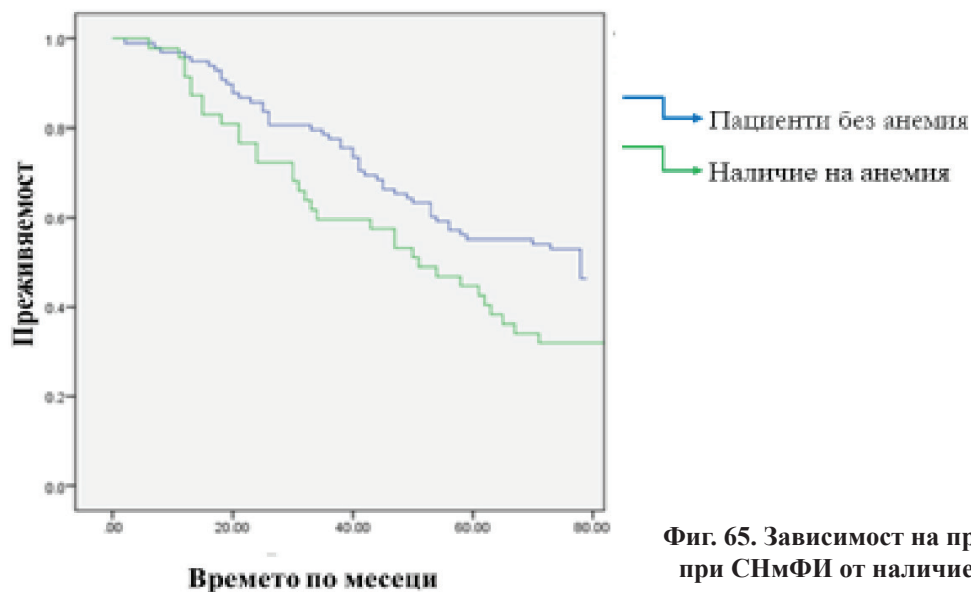
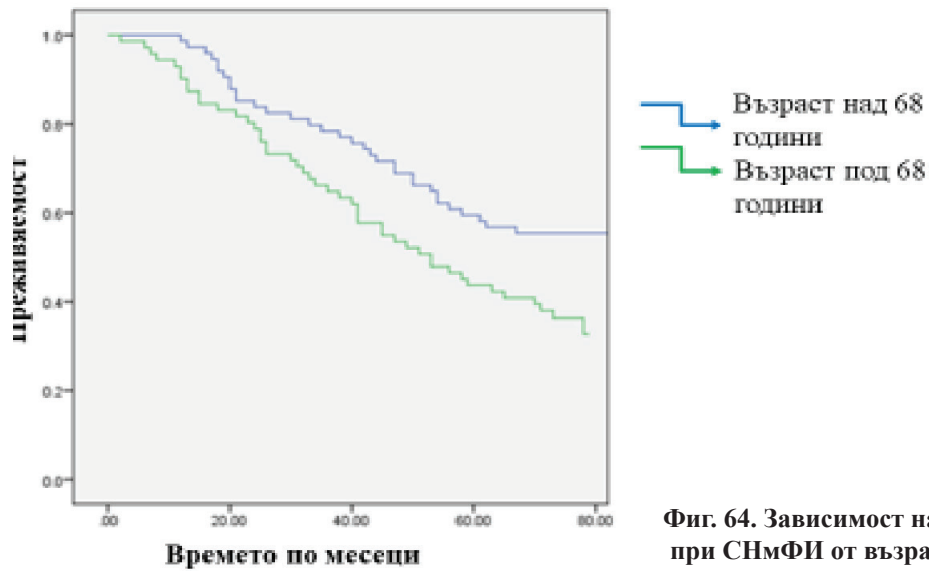
При пациентите със СНмФИ терапията с бета-блокери и/или АСЕ инхибитори или АРБ и/или МРА не показва значима асоциация със смъртността (фиг. 63).

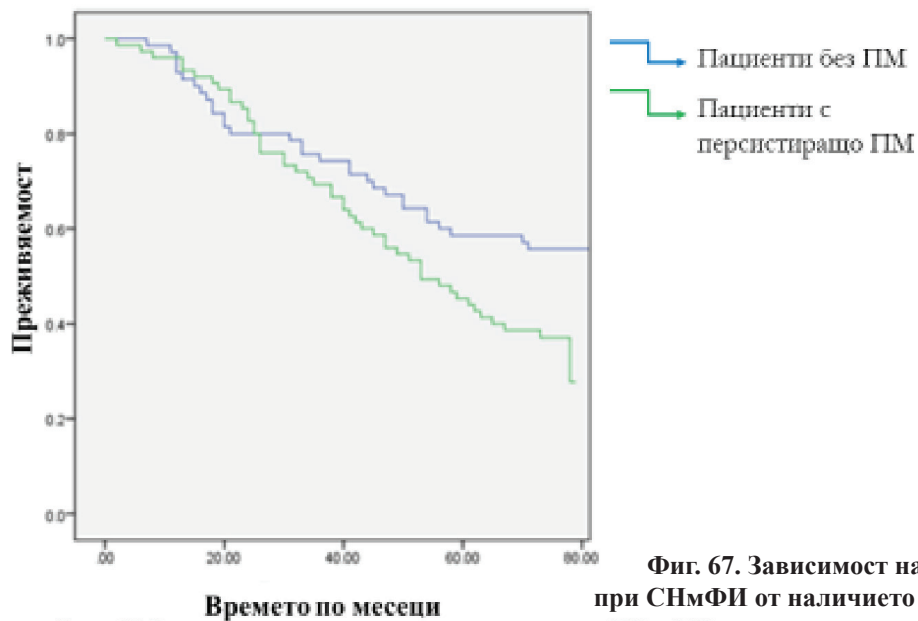


Фиг. 63. Смъртност при лечение с различните класове медикаменти

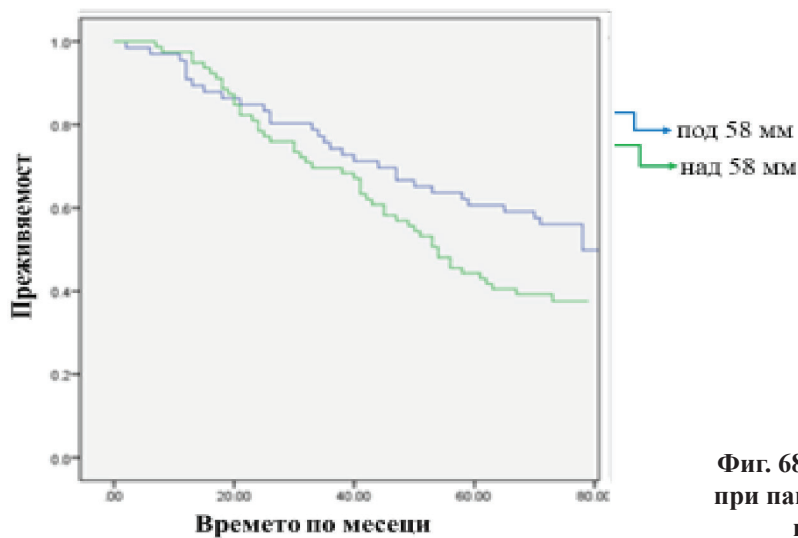
Каплан-Майер криви за преживяемост при СНмФИ

Преживяемостта при пациенти със СНмФИ се представи с КМ кривите (фиг. 64-72). От направения анализ на преживяемостта се установи, че тя намалява сигнификантно с напредване на възрастта на пациента (> 69 години), както и при наличие на анемия. Налице е ранно разделяне на кривите и при двата показателя. Персистиращо ПМ също е фактор, който значимо намалява преживяемостта на пациентите със СНмФИ, като тази разлика се наблюдава след втората година. Наличието на КСБ при тези пациенти също е свързано с по-ниска преживяемост, като най-кратка е тя при пациентите с комбинирана МКБ и АоКБ (със средна преживяемост 19 месеца), следвана от тези с МКБ (средна преживяемост 49 месеца) и е най-висока при пациентите със АоКБ (59 месеца). Средната преживяемост при клапно протезираните пациенти в изследваната от нас група със СНмФИ е 53 месеца. Други фактори, свързани с по-висока смъртност, са увеличените размери на ЛП и ДК и повишеното пулмонално налягане. Установява се и че смъртността нараства с напредване на стадия ХБЗ: ХБЗ 2 ст.: HR 1.21; 95% CI, 1.04-1.87; $p < 0.05$; ХБЗ 3А ст.: HR 1.56 95% CI, 1.17-2.63; $p < 0.05$; ХБЗ 3В ст.: HR 2.21 95% CI, 1.34-3.22; $p < 0.05$; ХБЗ 4 ст.: HR 3.18 95% CI, 1.54-3.92; $p < 0.05$; ХБЗ 5 ст.: HR 3.92 95% CI, 1.17-2.63; $p < 0.05$, в сравнение с тези с ХБЗ 1 ст.

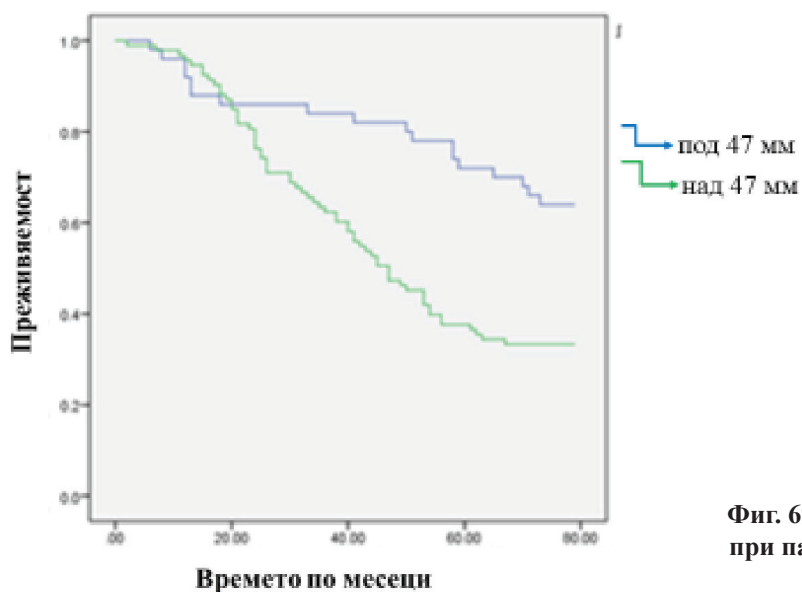




Фиг. 67. Зависимост на преживяемостта при СНмФИ от наличието на персистиращо ПМ

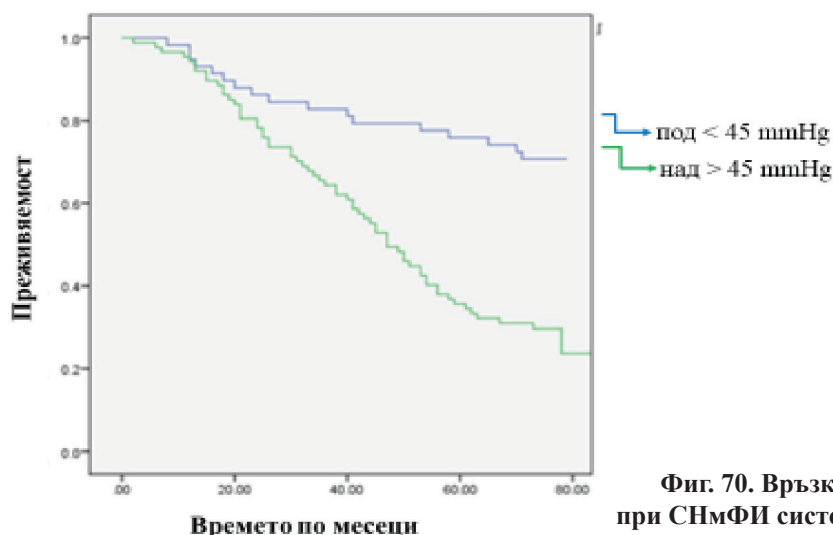


Фиг. 68. Връзка между преживяемостта при пациенти със СНмФИ и дължината на ЛП в апикална позиция

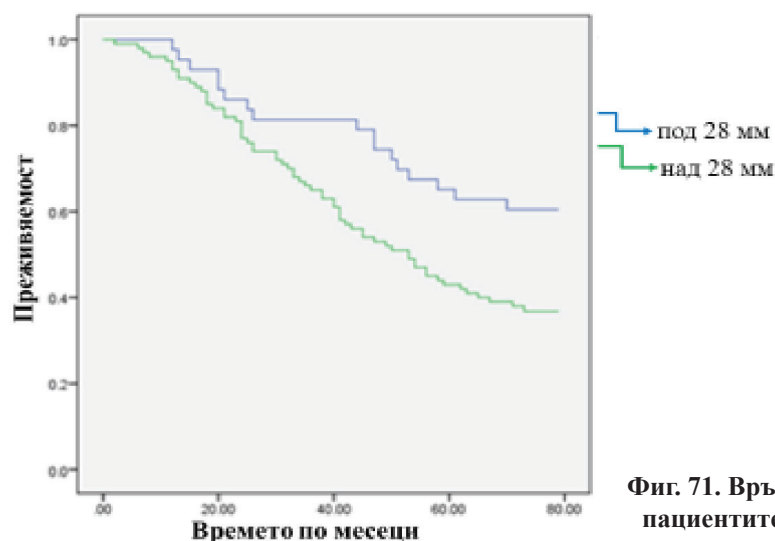


Фиг. 69. Връзка между преживяемостта при пациенти със СНмФИ и ширината на ЛП в апикална позиция

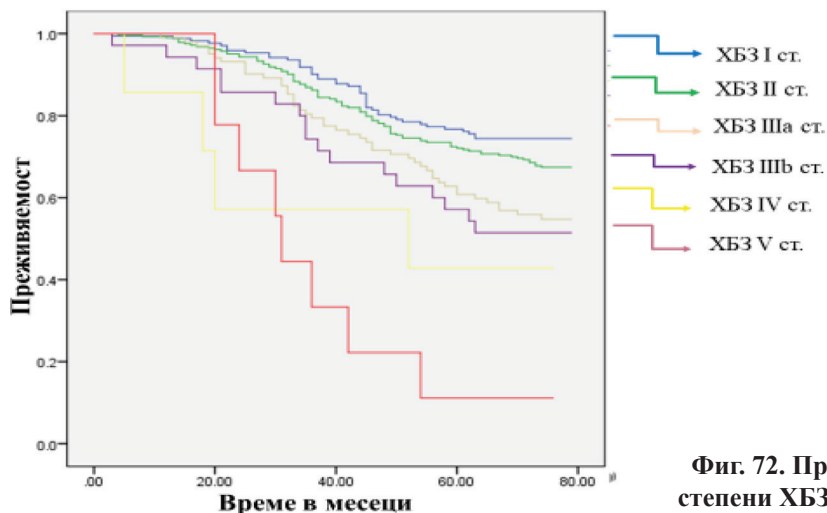
С мултивариационен Cox-регресионен анализ се генерира модел от фактори, свързани с по-ниска преживяемост при пациентите със СНмФИ: възраст > 68 години (HR 1.59; 95% CI, 1.37-1.92; $p < 0.05$); ширина на ЛП > 47 mm (HR 1.55; 95% CI, 1.31-1.97; $p < 0.05$) и пулмонално налягане > 45 mm Hg (HR 1.38; 95% CI, 1.21-1.68; $p < 0.01$).



Фиг. 70. Връзка между преживяемостта при СНмФИ систолното пулмонално налягане



Фиг. 71. Връзка между преживяемостта при пациентите със СНмФИ и размера на ДК



Фиг. 72. Преживяемост при различните степени ХБЗ при пациентите със СНмФИ

Комбиниран показател: обща смъртност и рехоспитализации

За периода на проследяване 83 (57.2%) от пациентите със СНМФИ са имали регистрирана смърт или рехоспитализация. С мултивариационен Соx-регресионен анализ се установиха факторите, асоциирани с нарастване на комбинирания показател смъртност/рехоспитализации при пациенти със СНМФИ (табл. 16).

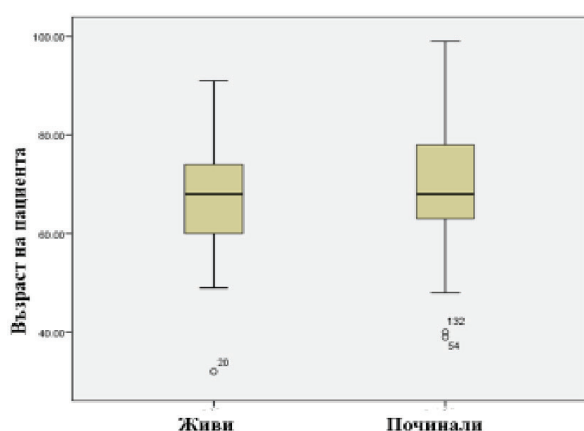
Таблица 16. Независимите предиктори от мултивариационния Соx регресионен анализ за смъртност и рехоспитализации при пациенти със СНМФИ

Обща смъртност и рехоспитализации	HR	95% CI	P
Възраст > 65 години	5.158	1.358-19.583	0.016
Преживян МИ	0.594	0.349-1.008	0.044
Пароксизмално ПМ	2.138	0.961-4.756	0.033
ЛШ парастернален размер > 46 mm	2.506	1.494-4.203	0.000
ЛШ ширина > 47 mm	0.339	0.185-0.621	0.000
Пулмонално налягане > 45 mm Hg	0.335	0.191-0.588	0.000

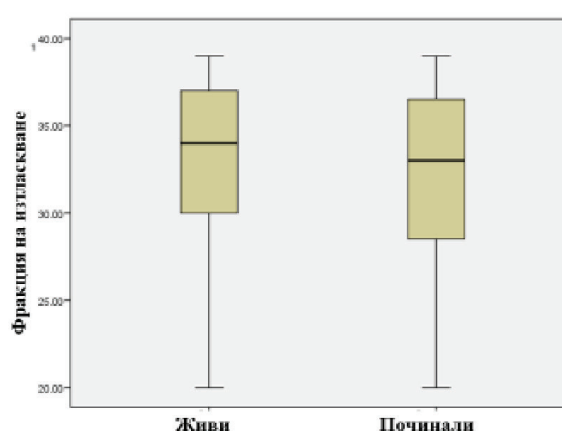
III. Пациенти със СНрФИ

В проучване бяха включени и 136 пациенти със СНрФИ на средна възраст 68.6 ± 10.6 г. (фиг. 73), от които 81 (59.6%) са мъже. Средната ФИ с тази група е 32.4 ± 5.3 % (табл. 18, фиг. 74). Пациентите от тази група имат следните придружаващи заболявания: 121 (88.9%) – АХ (фиг. 76), 47 (34.6%) – ЗД тип 2, ИБС е диагностицирана при 81 (59.6%) от пациентите, от които 36 (26.5%) са с преживян миокарден инфаркт (фиг. 77). Стенози на каротидните артерии са установени при 21 (15.4%), а ХАНК – при 25 пациенти (18.4%). МСБ е диагностицирана при 25 (18.4%), от които 22 (16.2%) са били с преживян ИМИ. КСБ имат 54 (39.7%), от които 27 (19.9%) са с МКБ, 6 (4.4%) с АоКБ, 12 (8.8%) са с комбинирана МКБ и АоКБ и 9 (6.6%) са с клапна протеза (фиг. 80). Според ФК по NYHA пациентите са разпределени съответно: 4 (2.9%) с NYHA I, 40 (29.4%) с NYHA II, 85 (62.5%) с NYHA III и 7 (5.1%) с NYHA IV (фиг. 78). ПМ е диагностицирано при 91 (66.9%) пациенти, като 2 (1.5%) са били с новооткрито ПМ при хоспитализацията, 28 (20.6%) – с пароксизмално, 7 (5.1%) – с персистиращо и 53 (39.0%) с перманентно ПМ (фиг. 79). От пациентите с ПМ 53 (58.2%) са провеждали терапия за възстановяване на синусов ритъм, а 38 (41.8%) са приемали медикаменти за контрол на сърдечната честота. Антикоагулантна профилактика е провеждана при 61 (67.0) от пациентите, като 47 (77.0%)

от тях са били на терапия със Синтром, а 14 (23.0%) – на лечение с НОАК. При 5 (3.7%) от пациентите е била имплантирана CRT система. Анемия е установена при 55 (41.2%) от пациентите със СНрФИ. При 16 (11.8%) са били диагностицирани заболявания на щитовидната жлеза: при 2 (1.5%) – хиперфункция, а при останалите 14 (10.3%) – хипофункция (таблица 17). Съпътстваща ХОББ са имали 24 (17.6%). В групата пациенти със СНрФИ ДББ е установен при 17 (12.5%), ЛПХБ – при 17 (12.5%), а ЛББ – при 39 (28.6%). С диуретик са били лекувани 122 (89.7%) от пациентите, 51 (37.5%) – с АСЕ инхибитор, 34 (25.0%) – с АРБ, с МРА – 51 (37.5%), а бета-блокери са приемали 110 (80.9%). Лабораторните показатели на пациентите със СНрФИ са представени в таблица 19.



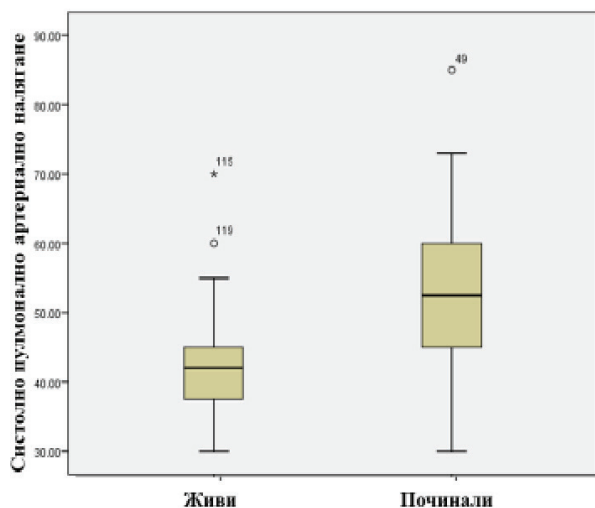
Фиг. 73. Разпределение по възраст на пациентите със СНрФИ



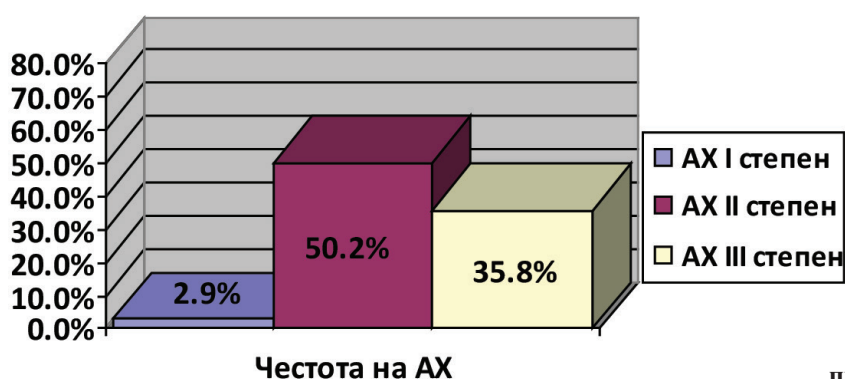
Фиг. 74. Фракция на изтласкване при пациентите със СНрФИ

Таблица 17. Клинични показатели, рискови фактори и придружаващи заболявания на пациентите със СНрФИ

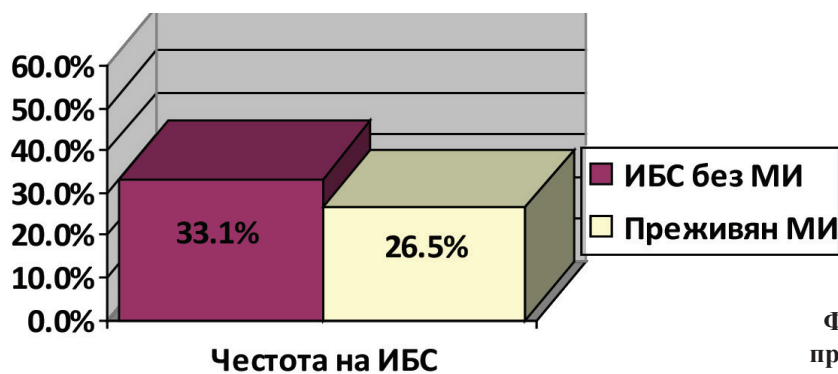
	Живи – брой (%)	Починали – брой (%)	P – стойност
Възраст (години)	67.1±11.0	69.3±10.3	0.303
Мъже	27 (55.1%)	54 (62.1%)	0.427
Артериална хипертония	47 (95.9%)	83 (95.4%)	0.334
Захарен диабет тип 2	21 (28.6%)	26 (37.9%)	0.271
ИБС	27 (55.1%)	54 (62.1%)	0.129
МСБ	12 (24.4%)	11 (12.8%)	0.220
Стенози по каротидните артерии	8 (15.4%)	13 (15.5%)	0.854
ХАНК	9 (17.3%)	16 (19.0%)	0.356
КСБ	11 (22.4%)	43 (49.4%)	0.009
ПМ	28 (57.1%)	62 (72.1%)	0.037
ХОББ	8 (15.4%)	15 (17.9%)	0.681
Анемия	20 (25.3%)	27 (40.9%)	0.046
Заболяване на щитовидна жлеза	9 (18.4%)	7 (8.0%)	0.077
GFR	77.6±32.7	59.2±25.9	0.000



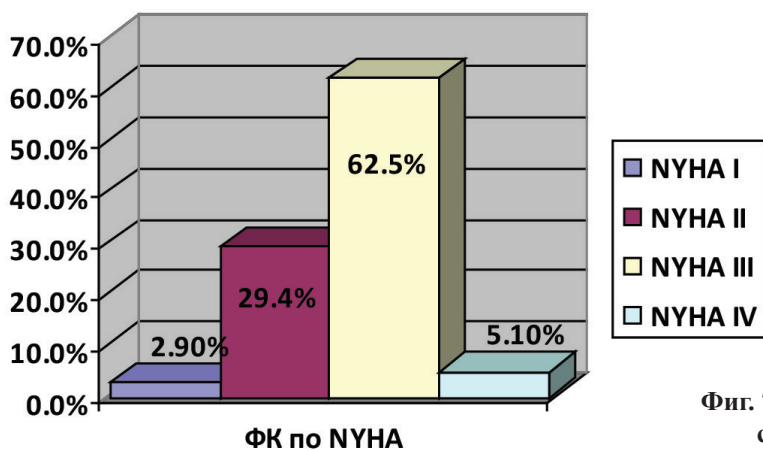
Фиг. 75. Стойности на систолното пулмонално артериално налягане при пациентите със СНрФИ



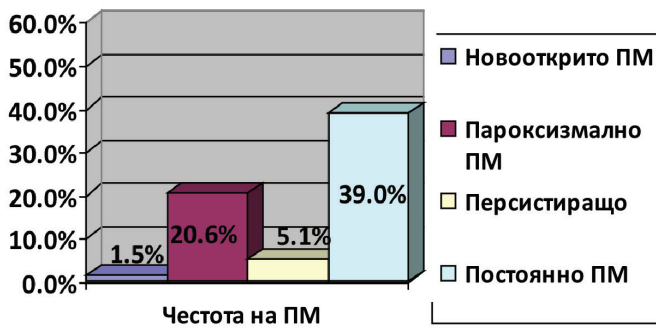
Фиг. 76. Честотата на АХ при пациентите със СНрФИ



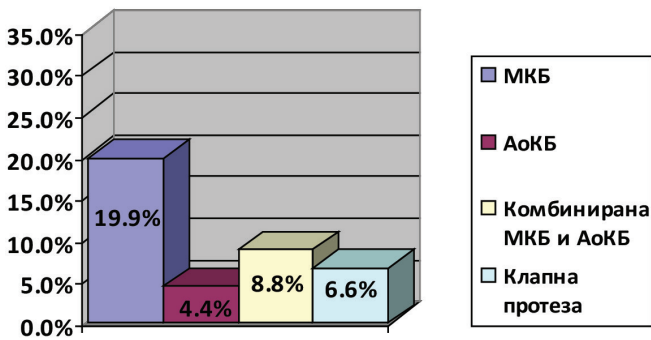
Фиг. 77. Честотата на ИБС при пациентите със СНрФИ



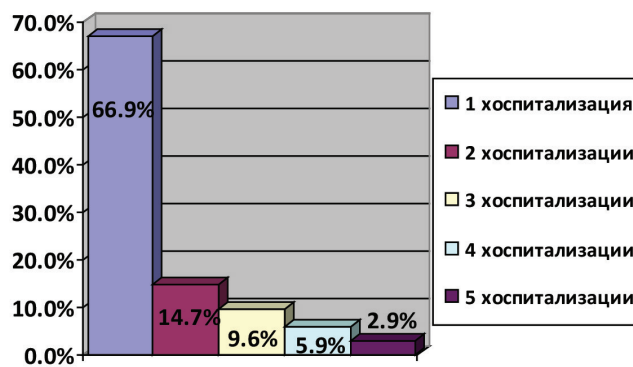
Фиг. 78. Разпределение на пациентите със СНрФИ по ФК по NYHA



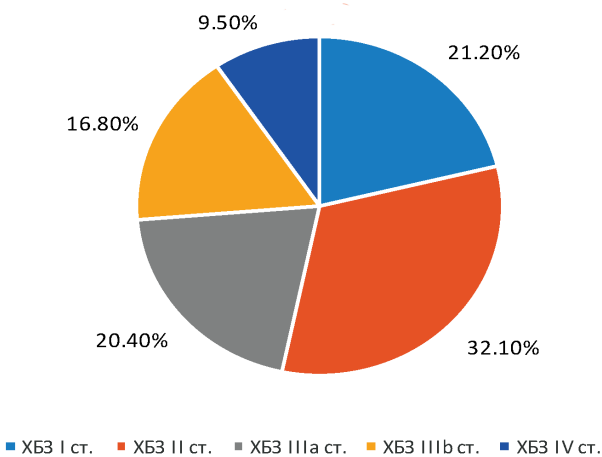
Фиг. 79. Честота на ПМ пациентите със СНрФИ



Фиг. 80. Честота на КБС при пациентите със СНрФИ



Фиг. 81. Брой хоспитализации при пациентите със СНрФИ в рамките на една година



Фиг. 82. Разпределение на пациентите със СНрФИ по тежест на ХБЗ

Таблица 18. Ехокардиографските характеристики на пациентите със СНрФИ

	Живи – средна стойност (SD) mm	Починали – средна стойност (SD) mm	P стойност
ФИ	33.1±4.6 %	32.0±5.6 %	0.418
ТСО (ml)	129.1±52.1 ml	126.8±54.2 ml	0.507
ТДО (ml)	185.3±53.3 ml	186.7±66.9 ml	0.936
ТСР (mm)	47.0±10.6 mm	48.6±12.6 mm	0.485
ТДР (mm)	60.5±8.9 mm	61.1±10.7 mm	0.930
ДК (mm)	30.9±5.2 mm	32.0±5.5 mm	0.183
МКП (mm)	12.0±1.4 mm	11.9±2.1 mm	0.562
ЗСЛК (mm)	12.1±1.4 mm	11.6±2.1 mm	0.256
Размер на ЛП в парастернална позиция (mm)	46.8±4.9 mm	50.2±4.3 mm	0.000
ЛП ширина апикално (mm)	48.5±5.5 mm	50.9±5.0 mm	0.002
ЛП дължина апикално (mm)	56.0±6.7 mm	60.3±6.6 mm	0.003
Систолно пулмонално артериално налягане (mm Hg) (фигура 75)	42.5±7.6 mmHg	52.5±10.9 mmHg	0.000

Таблица 19. Лабораторните показатели при пациентите със СНрФИ

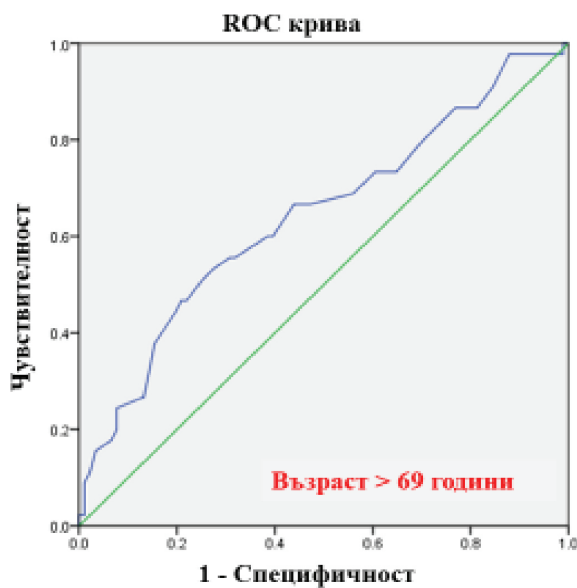
	Живи – средна стойност (SD)	Починали – средна стойност (SD)	p-стойност
Креатинин	96.3±47.3	118.6±41.8	0.005
Калий	4.5±0.5	4.8±0.6	0.005
СРК	157.6±165.1	130.5±141.4	0.441
СРК-МВ	14.4±9.6	13.2±8.6	0.491
Тропонин Т	0.033±0.032	0.074±0.232	0.210
Общ холестерол	5.8±1.5	5.5±1.2	0.683
LDL	3.1±0.8	3.1±1.1	0.983
HDL	1.5±0.5	1.3±0.4	0.312
Триглицериди	1.8±0.9	1.9±0.7	0.764

Рехоспитализации при СНрФИ

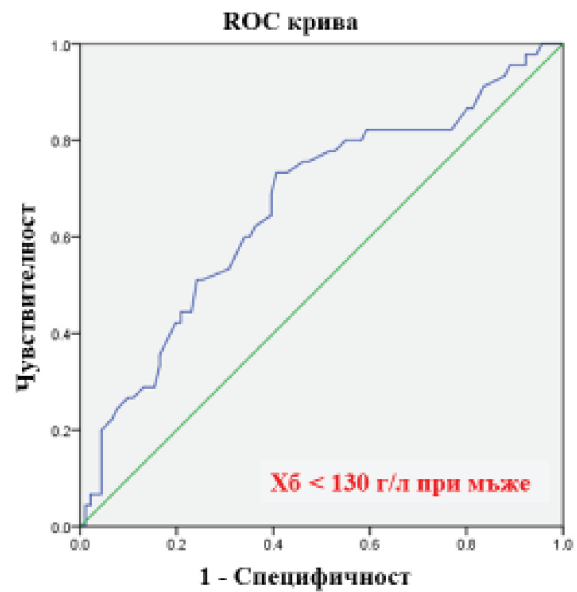
За период от 1 година 45 (33.1%) от пациентите са имали рехоспитализации, от които 20 (14.7%) са били с една, 13 (9.6%) – с две, 8 (5.9%) – с три, а 4 (2.9%) – с четири рехоспитализации (фиг. 81).

С ROC-анализ се установиха стойностите, свързани с по-висока честота на рехоспитализации: възраст > 69 години (чувствителност 60%, специфичност 62%, AUC 0.64, p < 0.01) (фиг. 83); хемоглобин < 130 г/л за мъже и < 118 г/л за жени (чувствителност 60%, специфичност 67%, AUC 0.67, p < 0.01) (фиг. 84, 85); ЛП парастернален размер > 50 mm (чувствителност 60%, специфичност

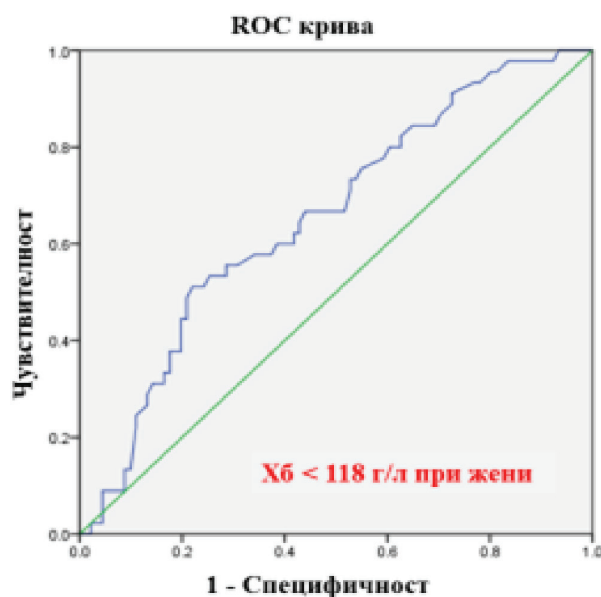
70%, AUC 0.72, $p < 0.01$) (фиг. 86); ЛП дължина > 59 mm (чувствителност 58%, специфичност 56%, AUC 0.68, $p < 0.01$) (фиг. 87); пулмонално налягане > 52 mm Hg (чувствителност 78%, специфичност 89%, AUC 0.89, $p < 0.01$) (фиг. 88); GFR < 60 ml/min (чувствителност 58%, специфичност 75%, AUC 0.66, $p < 0.01$) (фиг. 89); САН < 115 mm Hg (чувствителност 69%, специфичност 53%, AUC 0.62, $p < 0.05$) (фиг. 90); ДАН < 73 mmHg (чувствителност 62%, специфичност 65%, AUC 0.62, $p < 0.05$) (фиг. 91); CHA₂DS₂-VASc > 3 точки (чувствителност 69%, специфичност 53%, AUC 0.62, $p < 0.05$) (фиг. 92).



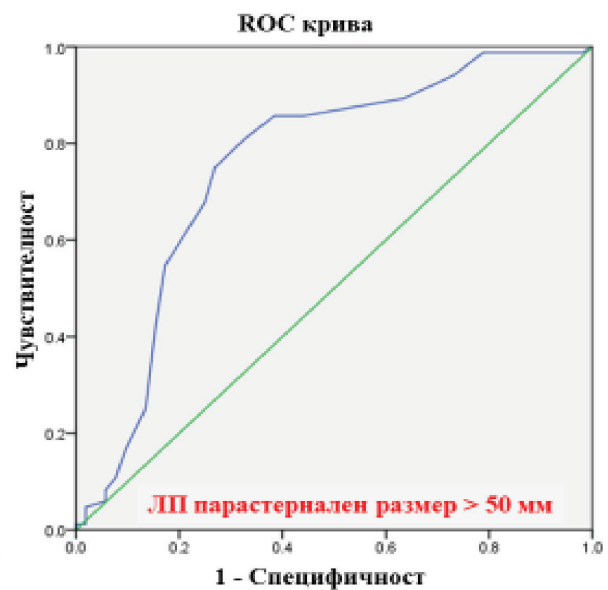
Фиг. 83. ROC крива на възрастта, над която честотата на рехоспитализации при СНрФИ нараства



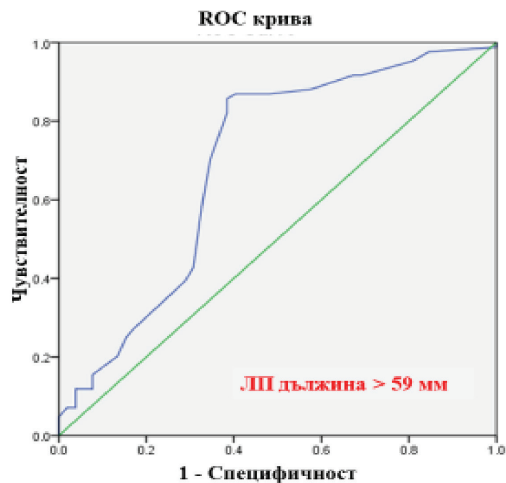
Фиг. 84. ROC крива на стойността на хемоглобина при мъже, под която честотата на рехоспитализации при СНрФИ нараства



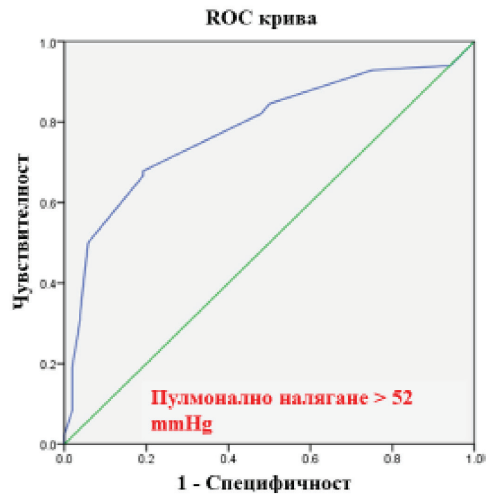
Фиг. 85. ROC крива на стойността на хемоглобина при жени, под която честотата на рехоспитализации при СНрФИ нараства



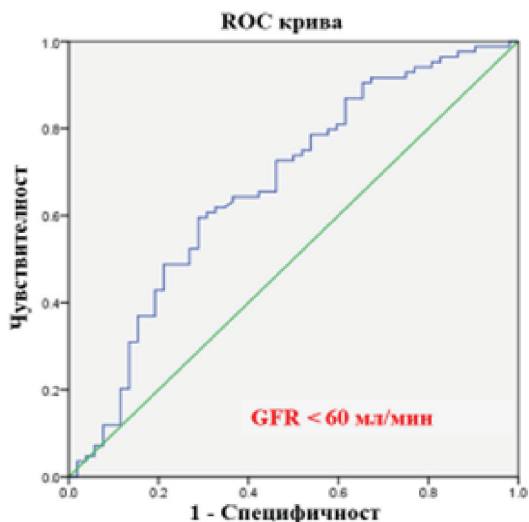
Фиг. 86. ROC крива на стойността на ЛП парастернален размер, над която честотата на рехоспитализации при СНрФИ нараства



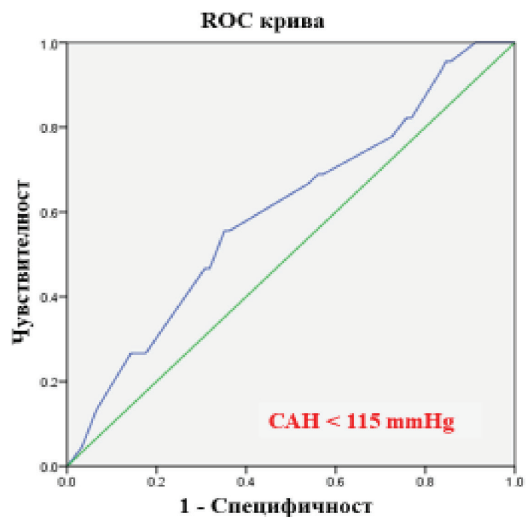
Фиг. 87. ROC крива на стойността на дължината на ЛП в апикална позиция, над която честотата на рехоспитализации при СНрФИ нараства



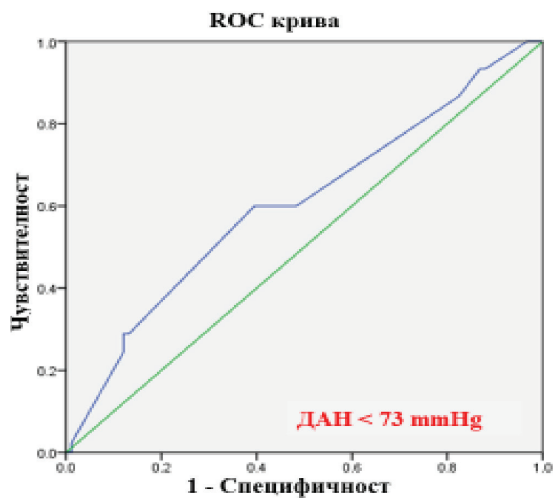
Фиг. 88. ROC крива на стойността на пулмоналното налягане, над която честотата на рехоспитализации при СНрФИ нараства



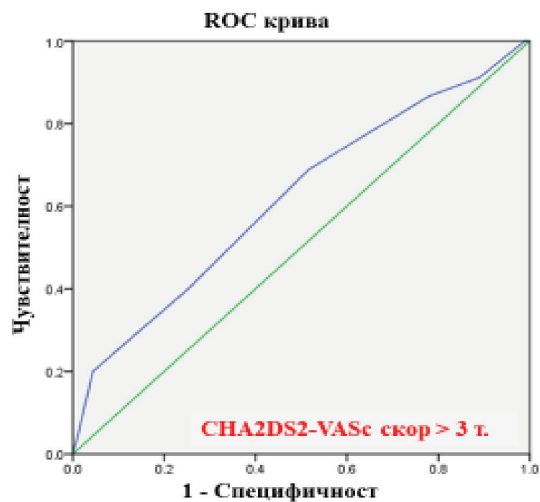
Фиг. 89. ROC крива на стойността на GFR, под която честотата на рехоспитализации при СНрФИ нараства



Фиг. 90. ROC крива на стойността на систолното артериално налягане, под която честотата на рехоспитализации при СНрФИ нараства



Фиг. 91. ROC крива на стойността на диастолно-то АН, под която честотата на рехоспитализации при СНрФИ нараства



Фиг. 92. ROC крива на стойността на CHA₂DS₂-VASc скор, над която честотата на рехоспитализации при СНрФИ нараства

С корелационен анализ се установиха факторите, свързани с повторни хоспитализации при пациентите със СНрФИ:

- Възраст > 69 години (43.5% спрямо 24.3%, $p < 0.05$);
- Напреднал ФК по NYHA (0% с NYHA I, 18.4% с NYHA II, 37.9% с NYHA III, 71.4% с NYHA IV);
- Наличието на ПМ (15.6% при синусов ритъм спрямо 37.7% при пациенти с пароксизмално ПМ, 42.9% с персистиращо ПМ, 47.2% с перманентно ПМ, $p < 0.05$);
- Наличие на КСБ (22.0% при пациенти без КСБ спрямо 51.9% при пациенти с МКБ, 50.0% с АоКБ, 50.0% при пациенти с комбинирана МКБ и АоКБ и 44.4% при пациенти с клапна протеза, $p < 0.05$);
- Наличие на анемия (47.3% спрямо 23.8%, $p < 0.01$);
- САН < 115 mm Hg (45.2% спрямо 23.1%, $p < 0.01$);
- ДАН < 73 mm Hg (25.0% спрямо 7.7%, $p < 0.01$);
- GFR < 60 ml/min (46.9% спрямо 17.3%, $p < 0.05$);
- ЛП парастернален размер > 49 mm (49.1% спрямо 22.2%, $p < 0.01$);
- ЛП ширина в апикална позиция > 50 mm (41.2% спрямо 25.0%, $p < 0.05$);
- Пулмонално налягане > 52 mm Hg (11.0% спрямо 77.8%, $p < 0.01$);
- Наличие на вторична митрална регургитация (64.2% спрямо 38.5%, $p < 0.01$);
- CHA₂DS₂-VASc > 3 точки (37.9 % спрямо 21.4%, $p < 0.05$).

Пациентите на терапия с бета-блокери (18.1% спрямо 48.6%, $p < 0.01$), АРБ (33.1% спрямо 18.1%, $p < 0.01$) и МРА (42.2% спрямо 27.6%, $p < 0.01$) имат сигнификантно по-ниска честота на рехоспитализации.

С мултивариационна логистична регресия беше генериран модел за установяване на независими предиктори, свързани с по-висока честота на хоспитализации: ФК по NYHA III (OR 3.28; 95% CI, 2.98-3.76; $p < 0.05$); наличие на анемия (OR 2.24; 95% CI, 2.08-2.68; $p < 0.01$); ЛП парастернален размер > 50 mm (OR 1.43; 95% CI, 1.08-1.65; $p < 0.01$); пулмонално налягане > 52 mm Hg (OR 1.83; 95% CI, 0.96-2.10; $p < 0.01$).

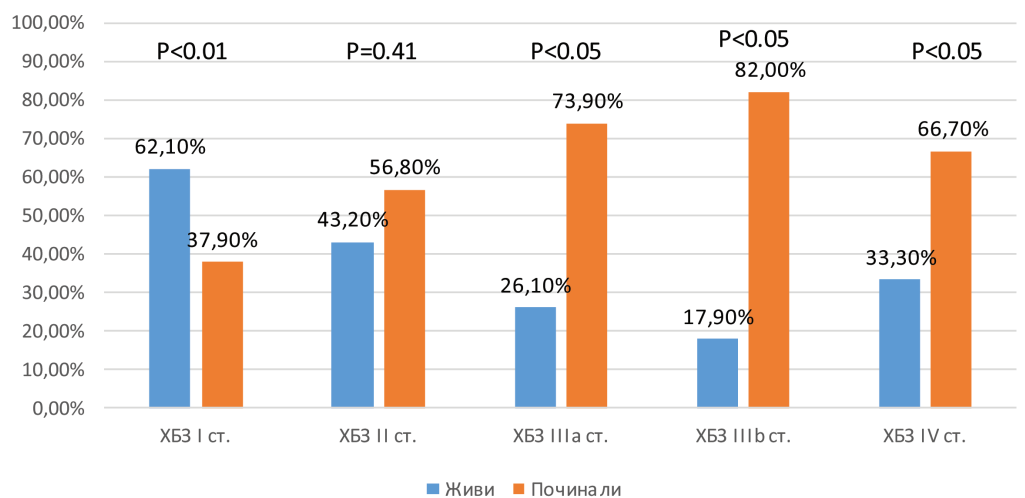
Смъртност при СНрФИ

За период от 5.8 ± 1.5 години 84 (61.8%) пациенти са починали.

Таблица 20. Смъртност по години при пациентите със СНрФИ

Абсолютна смъртност	1-ва година	2-ра година	3-та година	4-та година	5-а година	6-а година
СНрФИ	4.4%	16.8%	14.6%	11.7%	7.3%	5.8%

При пациентите със СНрФИ значима асоциация с по-висока смъртността се установява при подгрупите с ХБЗ IIIa, IIIb и IV ст. (фиг. 93).

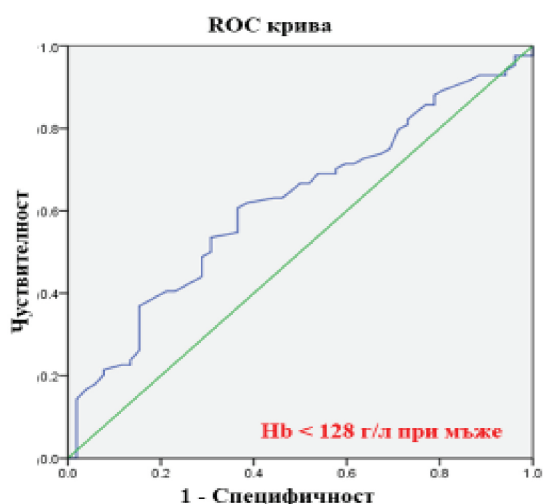


Фиг. 93. Смъртност при пациенти с ХБЗ и СНрФИ

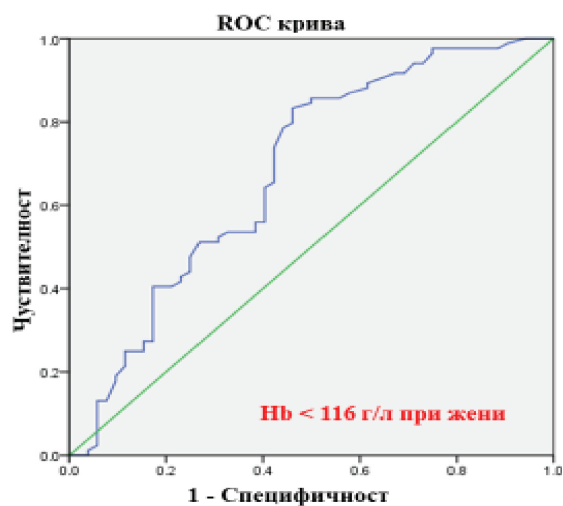
Проведен беше ROC анализ, с който се установиха показателите, свързани с по-висока смъртност при пациенти със СНрФИ при определени cut-off стойности: Хб < 128 г/л за мъже и < 116 г/л за жени (чувствителност 58%, специфичност 77%, AUC 0.60, p <0.05) (фиг. 94 и 95); ЛП парастернален размер > 48 mm (чувствителност 85%, специфичност 73%, AUC 0.83, p < 0.01) (фиг. 97); ЛП дължина > 59 mm (чувствителност 67%, специфичност 70%, AUC 0.76, p <0.01) (фиг. 96); ЛП ширина апикална позиция > 50 mm (чувствителност 70%, специфичност 70%, AUC 0.72, p <0.01) (фиг. 98); пулмонално налягане > 48 mm Hg (чувствителност 74%, специфичност 78%, AUC 0.80, p <0.01) (фиг. 99); GFR < 45 ml/min (чувствителност 58%, специфичност 72%, AUC 0.67, p <0.01) (фиг. 100); САН < 115 mm Hg (чувствителност 58%, специфичност 77%, AUC 0.64, p <0.01) (фиг. 101); ДАН < 75 mmHg (чувствителност 61%, специфичност 75%, AUC 0.63, p <0.01) (фиг. 102).

С корелационен анализ се установи, че смъртността при пациентите със СНрФИ корелира със:

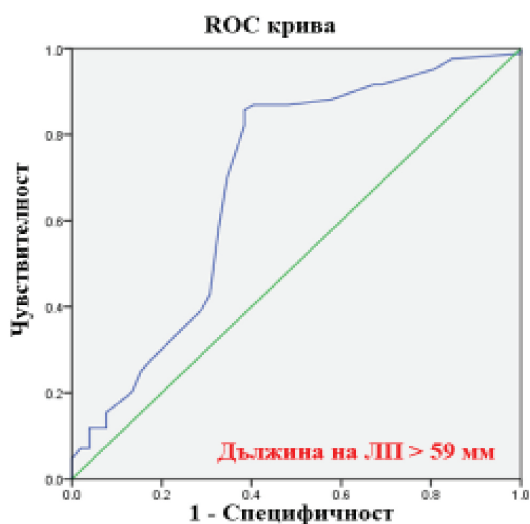
- ФК по NYHA с нарастване на ФК се увеличава смъртността (25.0% с NYHA I, 57.9% с NYHA II, 65.5% с NYHA III, 100% с NYHA IV, p < 0.05);
- Наличие на КСБ (53.7% без КСБ спрямо 92.6% с МКБ, 66.7% с АоКБ, 66.7% с комбинирана МКБ и АоКБ, 66.7% с клапна протеза, p < 0.01);



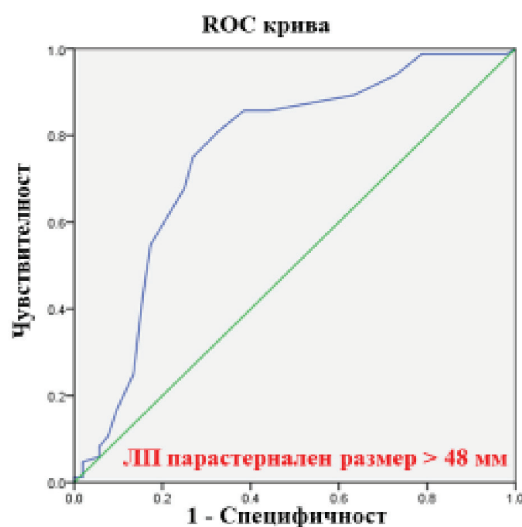
Фиг. 94. ROC крива на стойността на хемоглобина при мъжете, под която смъртността при пациентите със СНрФИ нараства



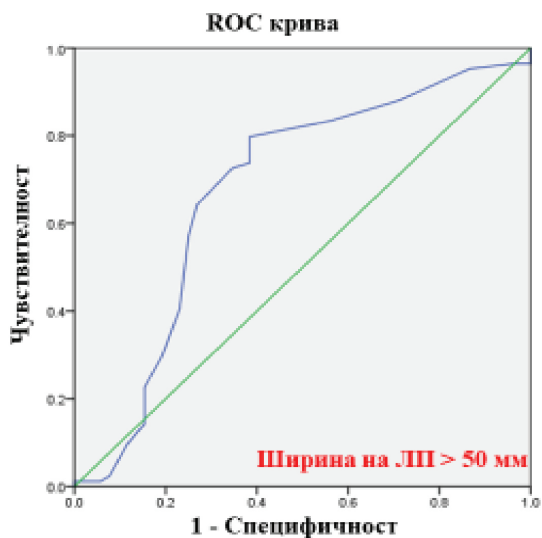
Фиг. 95. ROC крива на стойността на хемоглобина при жените, под която смъртността при пациентите със СНрФИ нараства



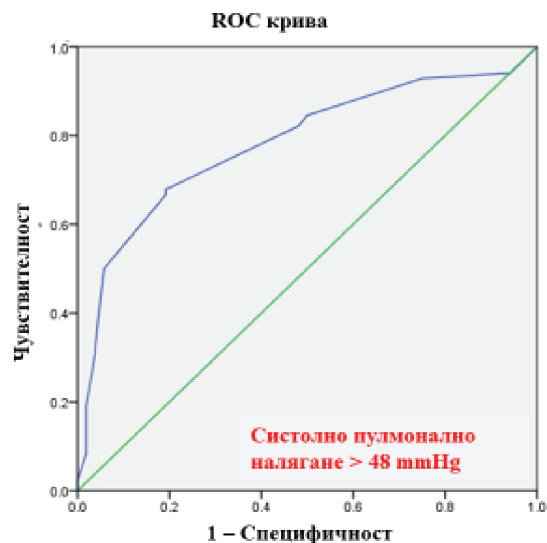
Фиг. 96. ROC крива на стойността на дължината на ЛП в апикална позиция, над която смъртността при пациентите със СНрФИ нараства



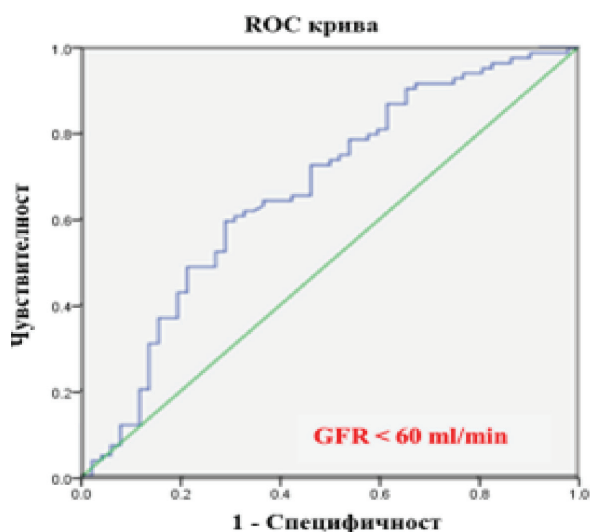
Фиг. 97. ROC крива на стойността на размера на ЛП от парастернална позиция, над която смъртността при пациентите със СНрФИ нараства



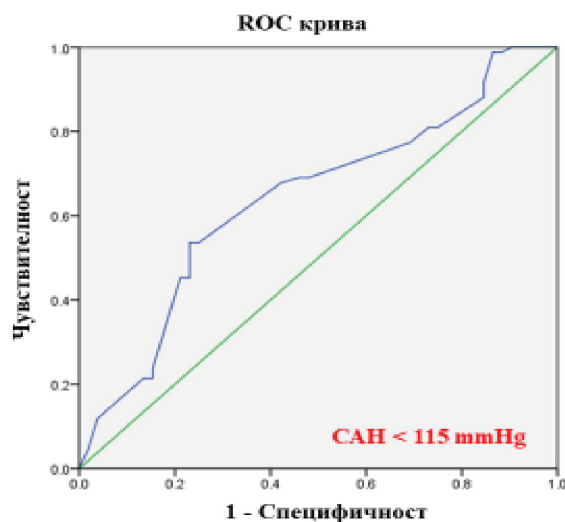
Фиг. 98. ROC крива на стойността на ширината на ЛП в апикална позиция, над която смъртността при пациентите със СНрФИ нараства



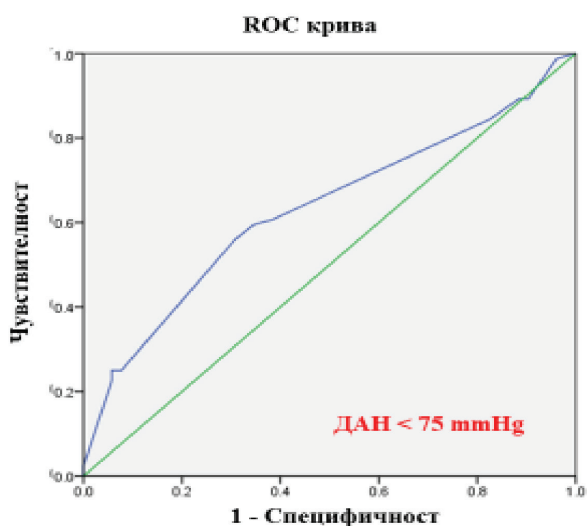
Фиг. 99. ROC крива на стойността на систоличното пулмонално налягане, над която смъртността при пациентите със СНрФИ нараства



Фиг. 100. ROC крива на стойността на GFR, под която смъртността при пациентите със СНрФИ нараства



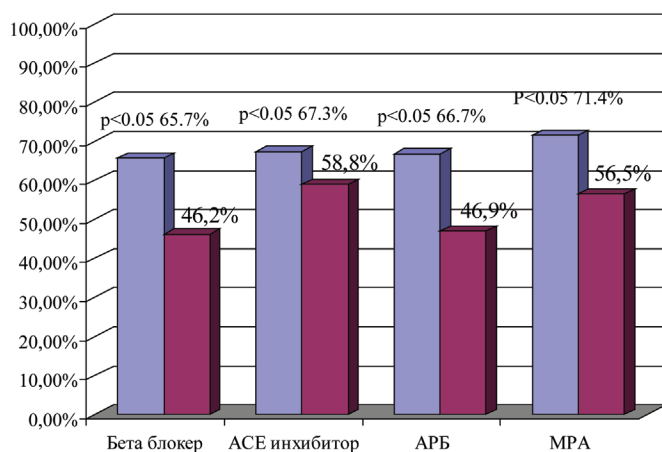
Фиг. 101. ROC крива на стойността на САН, под която смъртността при пациентите със СНрФИ нараства



Фиг. 102. ROC крива на стойността на ДАН, под която смъртността при пациентите със СНрФИ нараства

- Наличие на ПМ (43.3% в синусов ритъм спрямо 50.0% с новооткрито ПМ, 53.6% с пароксизмално ПМ, 85.7% с персистиращо ПМ и 75.5% с перманентно ПМ, $p < 0.05$);
- GFR < 60 ml/min (57.1% спрямо 28.8%, $p < 0.01$);
- Стойности на САН < 115 mm Hg (45.2% спрямо 23.1%, $p < 0.01$);
- Стойности на ДАН < 75 mm Hg (56.0% спрямо 30.8%, $p < 0.01$);
- Наличие на анемия (76.4% спрямо 56.3% без анемия, $p < 0.05$);
- Пациентите с вторична митрална регургитация (64.2% спрямо 35.8%, $p < 0.01$);
- ЛП парастернален размер > 48 mm (87.3% спрямо 38.5%, $p < 0.01$);
- ЛП дължина в апикална позиция > 50 mm (74.2% спрямо 54.3%, $p < 0.01$);
- ЛП ширина в апикална позиция > 50 mm (79.4% спрямо 48.5%, $p < 0.01$);

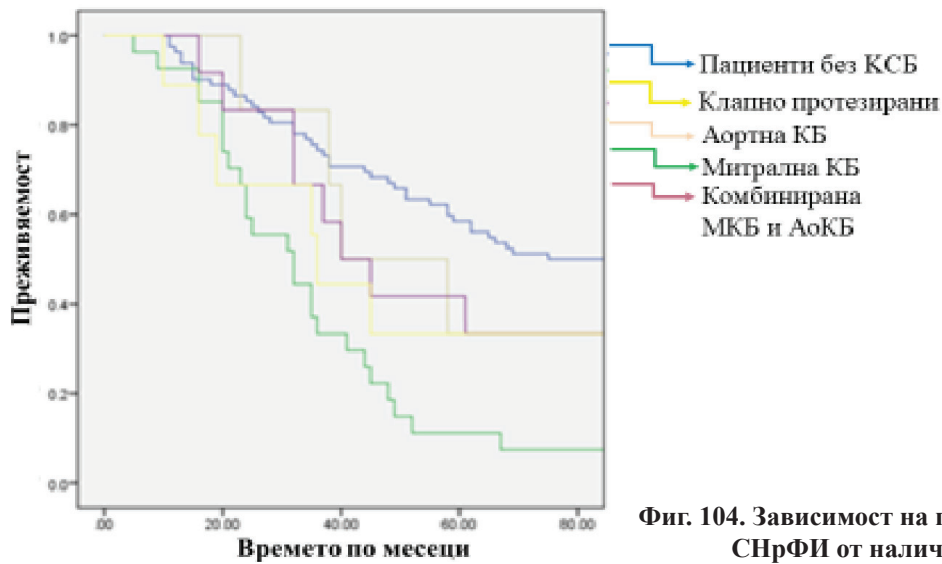
Очаквано при пациентите със СНрФИ терапията с бета-блокери и/или АСЕ-инхибитори или АРБ и/или МРА се асоцира със значително по-ниска смъртност. Тези резултати отново доказват кардиопротективния ефект на тази група медикаменти (фиг. 103).



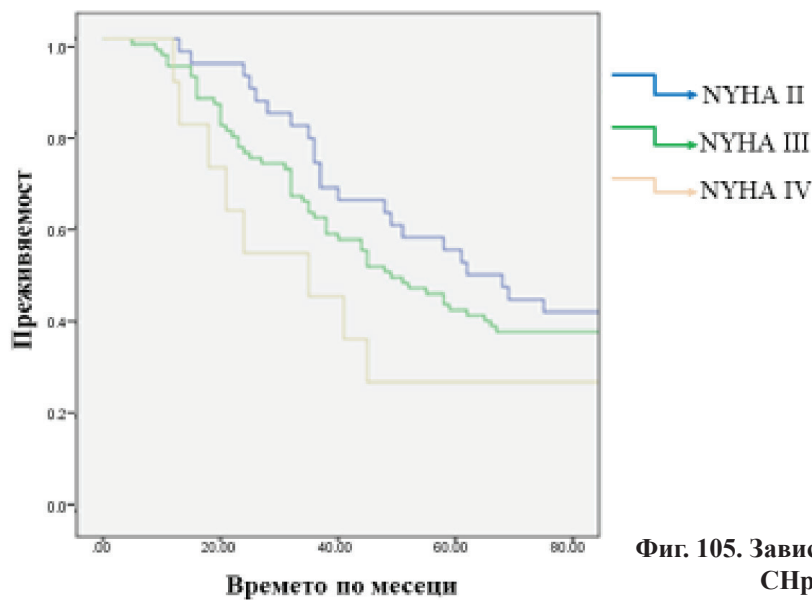
Фиг. 103. Смъртност при лечение с различните прогноза променящи класове медикаменти

Каплан-Майер криви за преживяемост при СНрФИ

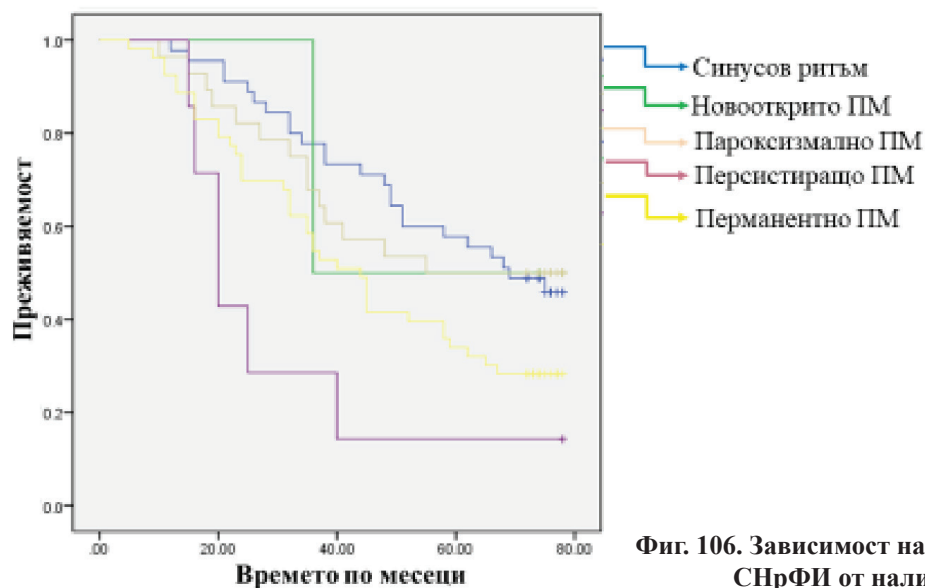
С КМ кривите се представи зависимостта на преживяемостта при пациенти със СНрФИ от определени фактори (фиг. 104-116). От тези криви се вижда, че смъртността е сигнификантно по-висока при съпътстваща КСБ, като най-ниска преживяемост имат тези с МКБ, следвани от клапно протезираните болни. Приблизително еднаква е смъртността при пациентите с АокБ и комбинирана АокБ и МКБ. С увеличаване на ФК по NYHA преживяемостта рязко намалява със средна преживяемост 40 месеца за NYHA IV, спрямо 50 месеца за NYHA III и 57 за NYHA II. От пациентите с СНрФИ и съпътстващо ПМ най-добра прогноза имат тези с пароксизмално ПМ, докато лицата с перманентно и персистиращо ПМ имат по-ниска преживяемост. Други фактори, които значимо намаляват преживяемостта, са анемията, увеличените ЛП размери и повишеното пулмонално налягане, наличието на вторична митрална регургитация. Намалената GFR също е фактор, който значимо намалява преживяемостта. По-висока смъртност се отчита при нарастване на тежестта на ХБЗ: ХБЗ 2 ст.: HR 1.09; 95% CI, 0.89-1.17; p < 0.62; ХБЗ 3А ст.: HR 1.98 95% CI, 1.32-2.84; p < 0.05; ХБЗ 3В ст.: HR 2.55 95% CI, 1.84-3.43; p<0.05; ХБЗ 4 ст.: HR 3.88 95% CI, 2.62-5.21; p < 0.05; в сравнение с тези с ХБЗ 1 ст.



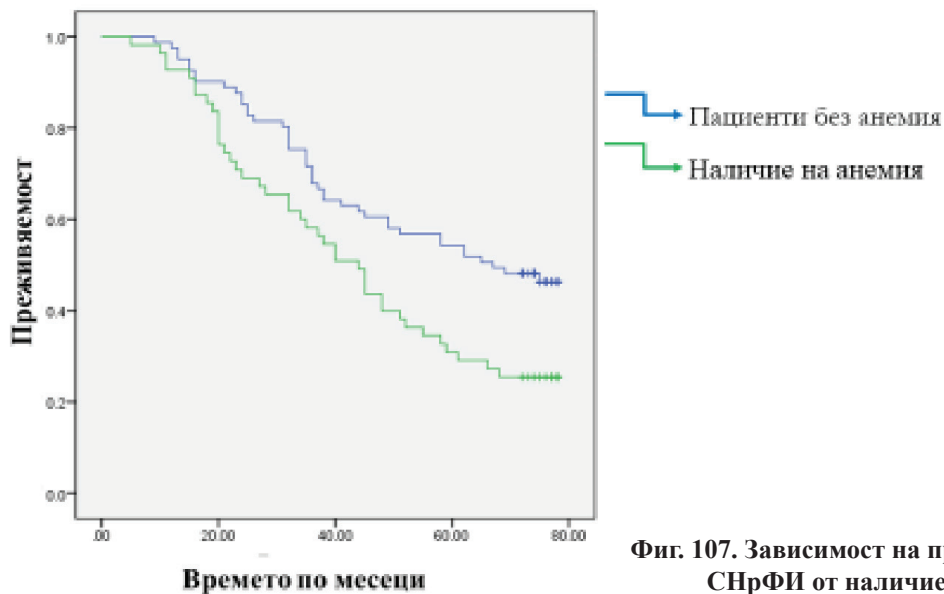
Фиг. 104. Зависимост на преживяемостта при СНрФИ от наличието на КСБ



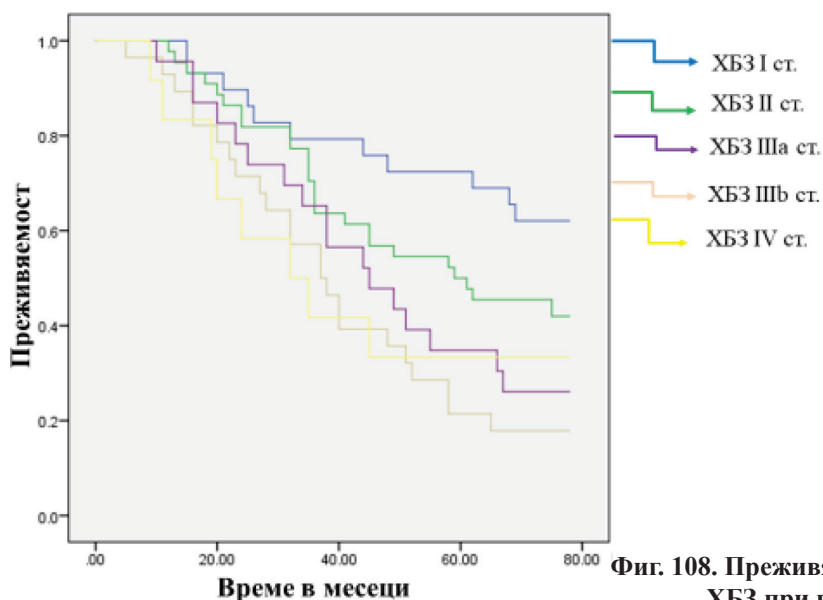
Фиг. 105. Зависимост на преживяемостта при СНрФИ от ФК по NYHA



Фиг. 106. Зависимост на преживяемостта при СНрФИ от наличието на ПМ

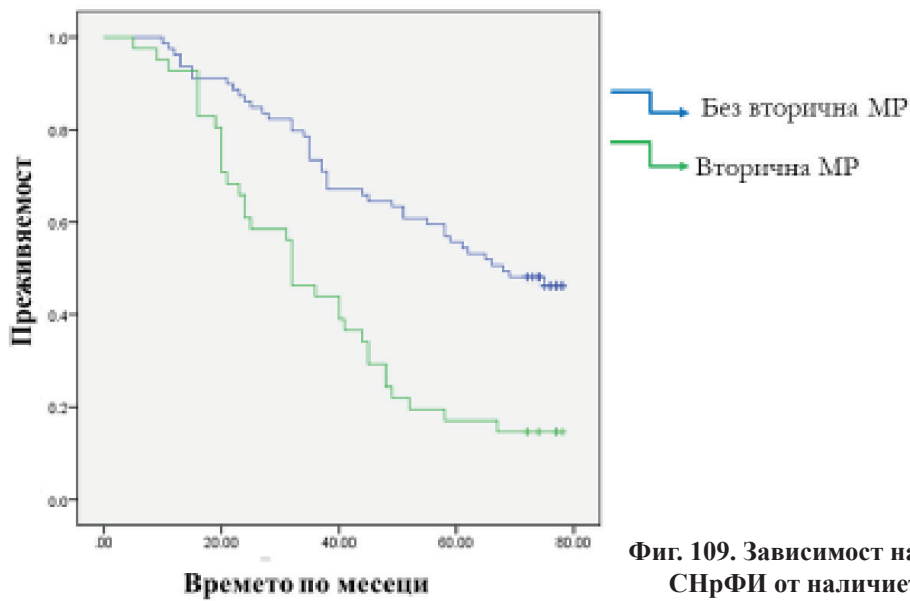


Фиг. 107. Зависимост на преживяемостта при СНрФИ от наличието на анемия

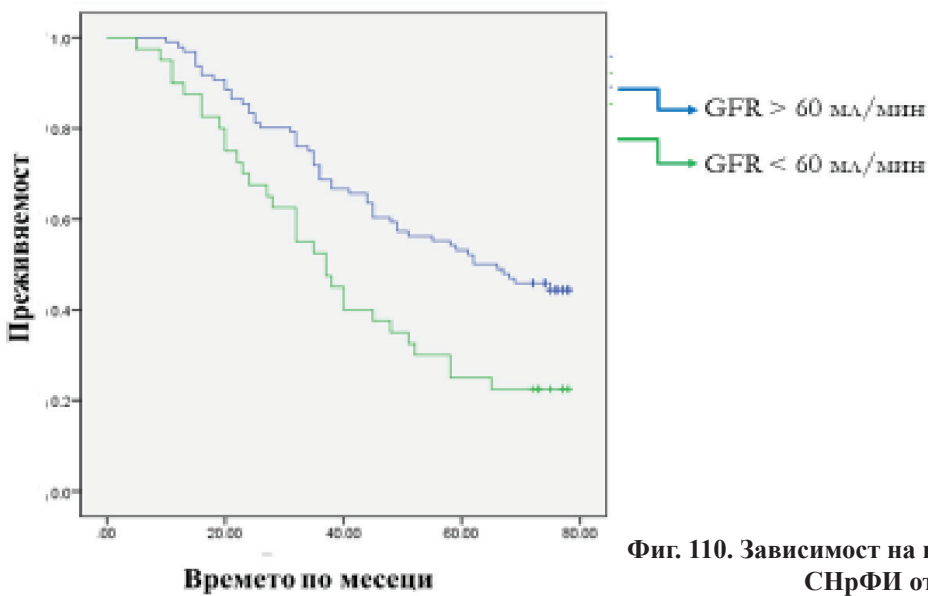


Фиг. 108. Преживяемост при различните степени ХБЗ при пациентите със СНрФИ

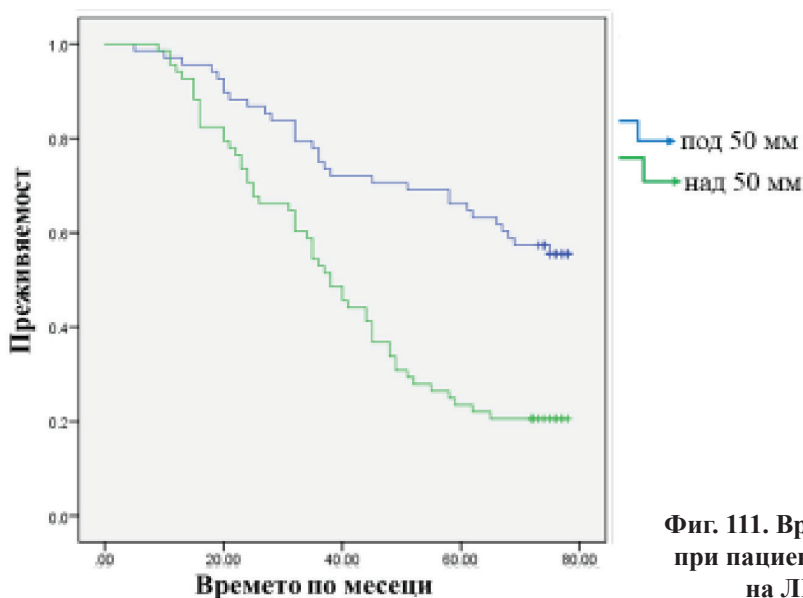
С мултивариационен Соx-регресионен анализа се генерира модел от фактори, асоциирани с по-ниска преживяемост при пациенти със СНрФИ: вторична митрална регургитация (HR 1.35; 95% CI, 1.04-1.74; $p < 0.05$); наличие на ПМ (HR 2.28; 95% CI, 0.929-5.57; $p < 0.05$); САН < 115 mm Hg (HR 1.85; 95% CI, 1.15-2.97; $p < 0.05$); GFR < 60 ml/min (HR 1.77; 95% CI, 1.08-2.91; $p < 0.05$); ЛП парастернален размер > 48 mm (HR 3.12; 95% CI, 1.77-5.64; $p < 0.01$) и пулмонално налягане > 48 mm Hg (HR 2.52; 95% CI, 1.46-4.32; $p < 0.01$).



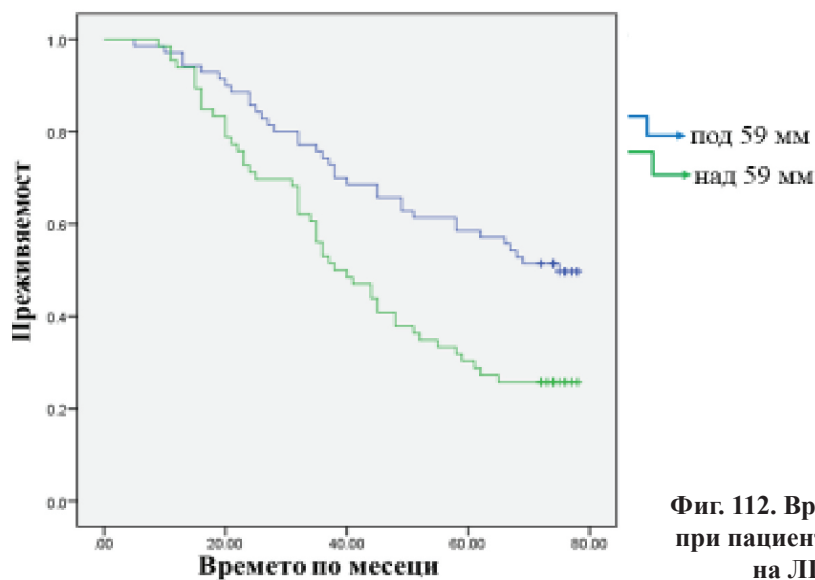
Фиг. 109. Зависимост на преживяемостта при СНрФИ от наличието на вторична МР



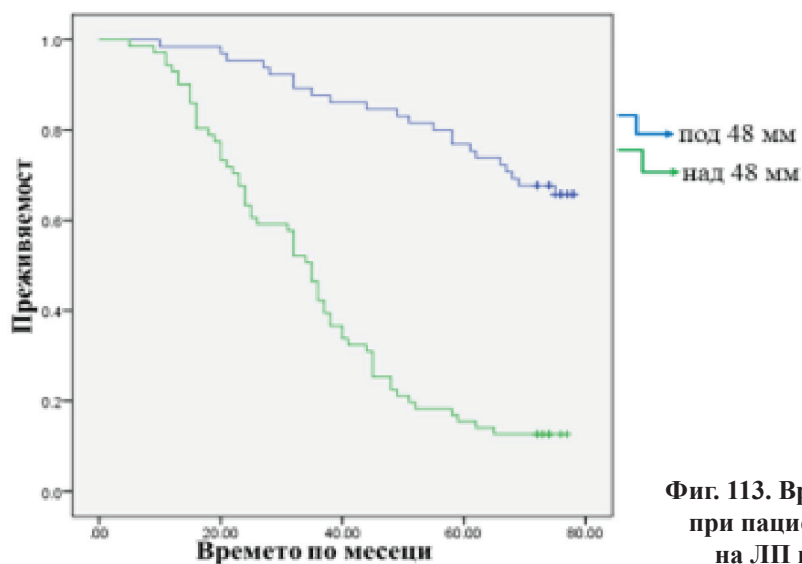
Фиг. 110. Зависимост на преживяемостта при СНрФИ от GFR



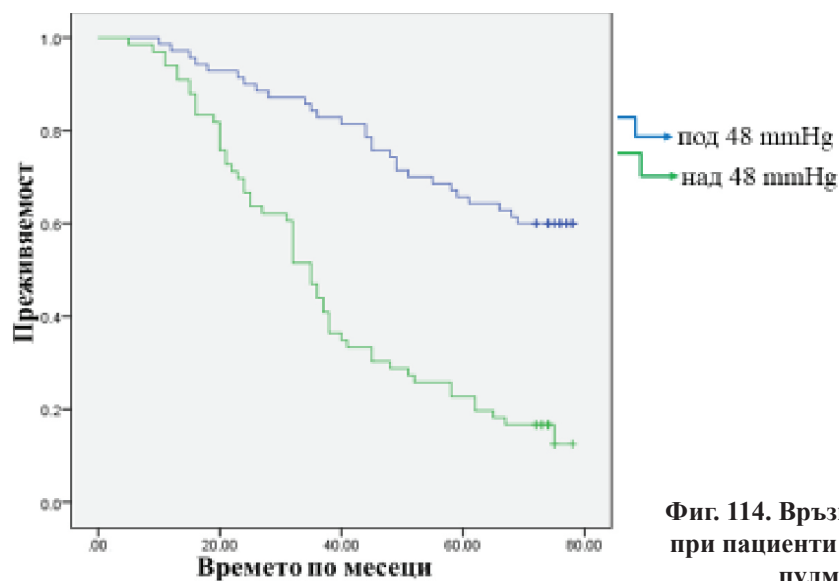
Фиг. 111. Връзка между преживяемостта при пациенти със СНрФИ и ширината на ЛП в апикална позиция



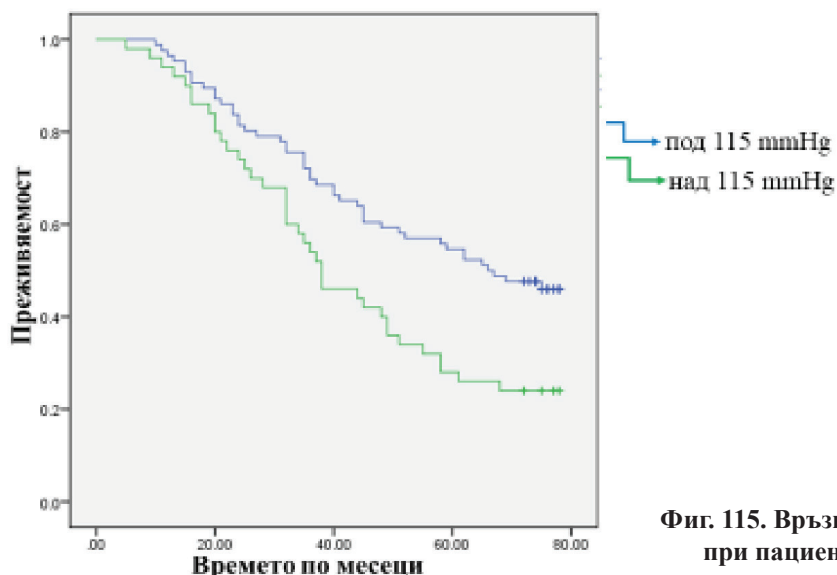
Фиг. 112. Връзка между преживяемостта при пациенти със СНрФИ и дължината на ЛП в апикална позиция



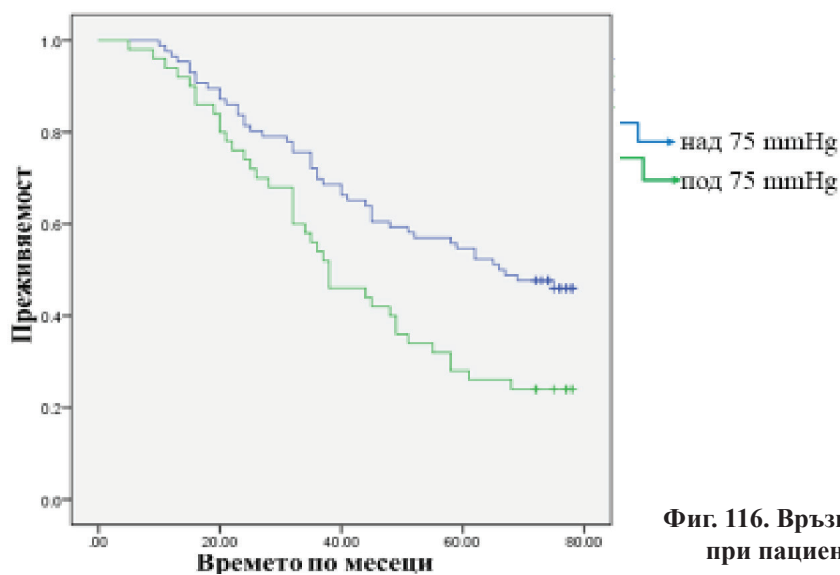
Фиг. 113. Връзка между преживяемостта при пациенти със СНрФИ и размера на ЛП в парастернална позиция



Фиг. 114. Връзка между преживяемостта при пациенти със СНрФИ и систолното пулмонално налягане



Фиг. 115. Връзка между преживяемостта при пациенти със СНрФИ и САН



Фиг. 116. Връзка между преживяемостта при пациенти със СНрФИ и ДАН

Комбиниран показател: обща смъртност и рехоспитализации

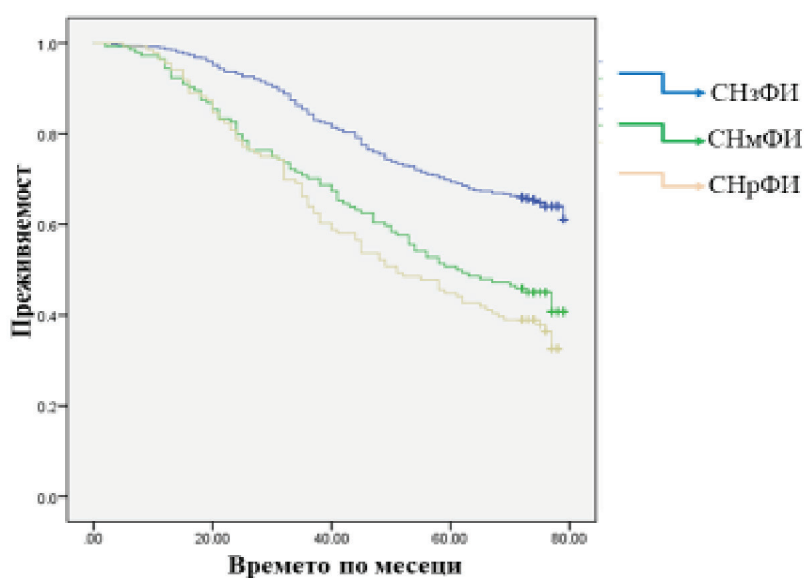
За периода на проследяване честотата на комбинирания показател обща смъртност/рехоспитализации е 63.2%. С мултивариационен Сохрегресионен анализ се установиха независимите предиктори за обща смъртност и рехоспитализации (таблица 21).

Таблица 21. Независимите предиктори от проведения мултивариационен Cox-регресионен анализа на комбинирания показател обща смъртност и рехоспитализации

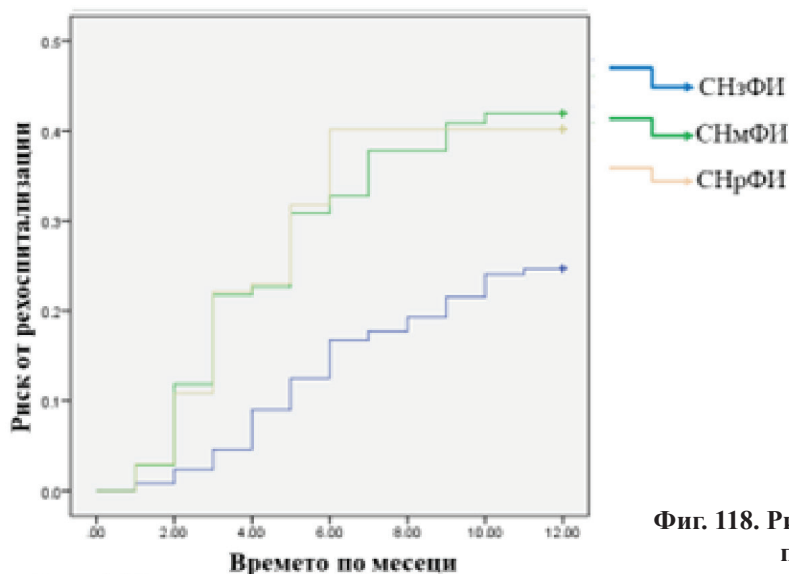
Обща смъртност и рехоспитализации	HR	95% CI	P
Анемия	1.837	0.281-0.681	0.000
GFR < 60 ml/min	2.02	1.562-2.689	0.003
ДАН < 73 mm Hg	1.521	0.987-2.124	0.013
Клапна протеза	1.430	0.158-0.817	0.015
ЛП парастернален размер > 50 mm	1.684	0.244-0.602	0.000
Пулмонално налягане > 52 mm Hg	2.189	0.117-0.304	0.000

Сравнителен анализ на преживяемостта, риска от рехоспитализации и смърт при СНзФИ, СНмФИ и СНрФИ

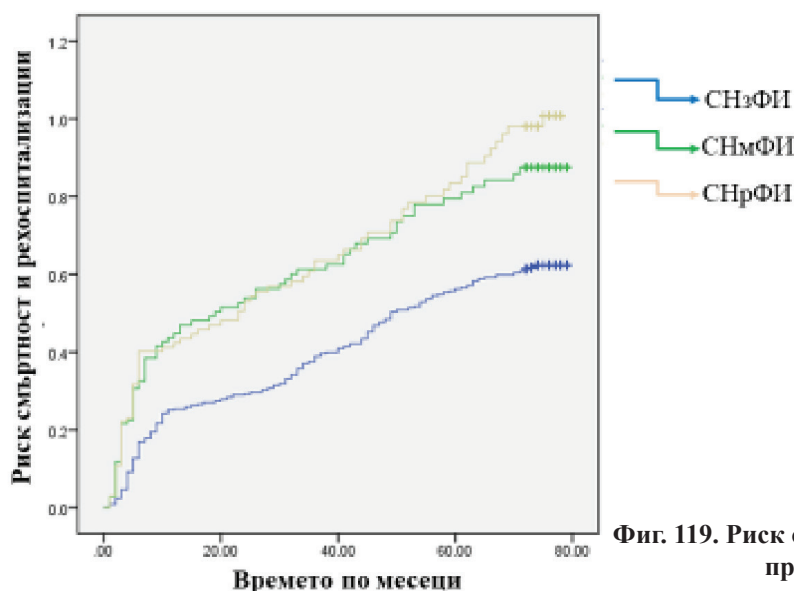
Като допълнение, направихме КМ кривите, изобразяващи преживяемостта, риска от повторни хоспитализации и риска от смъртност/рехоспитализации при трите групи СН. От тях се установява, че прогнозата при пациентите със СНмФИ и СНрФИ е сходна, а тази при СНзФИ – значително по-благоприятна (фиг. 117-119).



Фиг. 117. Преживяемост при пациентите със СН



Фиг. 118. Риск от рехоспитализации при пациентите със СН



Фиг. 119. Риск от смърт и/или рехоспитализации при пациентите със СН

Рискът от смъртност при СНрФИ е по-голям от този при СНзФИ (HR 3.67; 95% CI, 1.74-5.56; $p < 0.01$), по-висок е рискът и при СНмФИ спрямо СНзФИ (HR 2.96; 95% CI, 1.48-4.76; $p < 0.01$).

Пациентите със СНрФИ имат по-ниска преживяемост от пациентите със СНмФИ (HR 1.72; 95% CI, 1.49-2.48; $p = 0.125$), като разлика се появява след втората година от проследяването, но без да се достига статистическа значимост. Пациентите със СНрФИ (HR 1.67; 95% CI: 1.20-2.35; $p < 0.01$) и СНмФИ (HR 1.58; 95% CI: 1.12-2.22; $p < 0.01$) имат по-висок риск от повторни хоспитализации свързани със СН в сравнение със СНзФИ. Рискът от рехоспитализации при СНрФИ и СНмФИ е съизмерим (HR 1.03; 95% CI: 0.93-1.08; $p = \text{NS}$). Рискът за настъпване на комбинирания показател

смъртност/рехоспитализации при пациентите със СНрФИ (HR 2.49; 95% CI, 1.14-1.87; $p < 0.01$) и СНмФИ (HR 1.57; 95% CI, 1.23-2.00; $p < 0.01$) е по-висок в сравнение с този при СНзФИ. Между СНрФИ и СНмФИ също се установява статистически значима разлика по отношение на комбинирания показател с наличие на по-нисък риск при СНмФИ, но разликата не е статистически значима (HR 0.66; 95% CI, 0.52-0.84; $p = 0.104$).

Тази тенденция в прогнозата се запазва и при добавяне в модела на показателите възраст и пол, както и във втория модел, в който са добавени и останалите рискови фактори. (таблица 22)

Таблица 22. Сравнение между трите групи СН по отношение на преживяемост, както и влиянието на допълнителни рискови фактори върху преживяемостта

Променливи	HR (95% CI)	Модел 1 HR (95% CI)	Модел 2 HR (95% CI)
Обща смъртност			
СНзФИ	1.591 (1.245-2.034)	1.625 (1.203-2.225)	1.621 (1.352-2.154)
СНмФИ	2.061 (1.683-2.525)	2.146 (0.091-0.666)	2.251 (0.092-0.686)
СНрФИ	2.773 (1.595-2.975)	2.841 (1.660-3.218)	3.167 (2.132-3.522)
Възраст		1.178 (0.959-1.446)	1.102 (0.891-1.362)
Пол		1.038 (1.027-1.048)	1.032 (1.021-1.044)
АХ			1.891 (1.218-2.286)
ЗД			1.850 (1.067-2.677)
ИБС			1.458 (0.981-1.913)
МСБ			1.400 (0.988-1.811)
ФК по NYHA			1.579 (1.303-2.106)
ПМ			1.680 (1.112-2.122)

Използва се ROC анализ при всички пациенти със СН, за да се установи стойността на ФИ, под която честотата на смъртност и рехоспитализации значимо нараства: ФИ < 50% (чувствителност 65%, специфичност 72%, AUC 0.67, $p < 0.01$). На базата на този резултат пациентите със СН по отношение на прогнозата могат да бъдат разделени на две групи: с ФИ под и над 50%.

IV. Пациенти със СН и КСБ (независимо от глобалната ФИ)

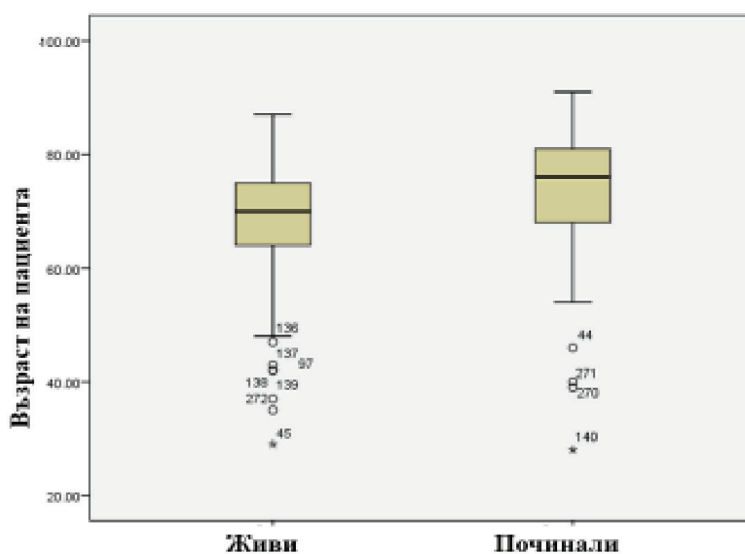
В отделна група разгледахме и пациентите с КСБ заради високия процент смъртност и рехоспитализации при тях. Нашите пациенти с КСБ са 271, със средна възраст 71.5 ± 10.7 г. (фиг. 120), 159 (58.9%) са жени (фиг. 123). Средната ФИ в тази група е $52.2 \pm 12.8\%$. (табл. 24, фиг. 121). От пациентите с КСБ - 131 (48.3%) са с МКБ, 43 (15.9%) са с АоКБ, 52 (19.2%) са с комбинирана МКБ и АоКБ и 45 (16.6%) са клапно протезирани. Други придружаващи заболявания са съответно: АХ при 247 (91.1%) (фиг. 124), ЗД при 61 (22.5%), ИБС при 89 (32.8%), от които 36 (13.3%) са с преживян МИ, МСБ е била установена при 61 (22.5%), от които 46 (17.0%) са с преживян ИМИ (табл. 23).

Таблица 23. Клинични показатели, рискови фактори и придружаващи заболявания на пациентите с КСБ

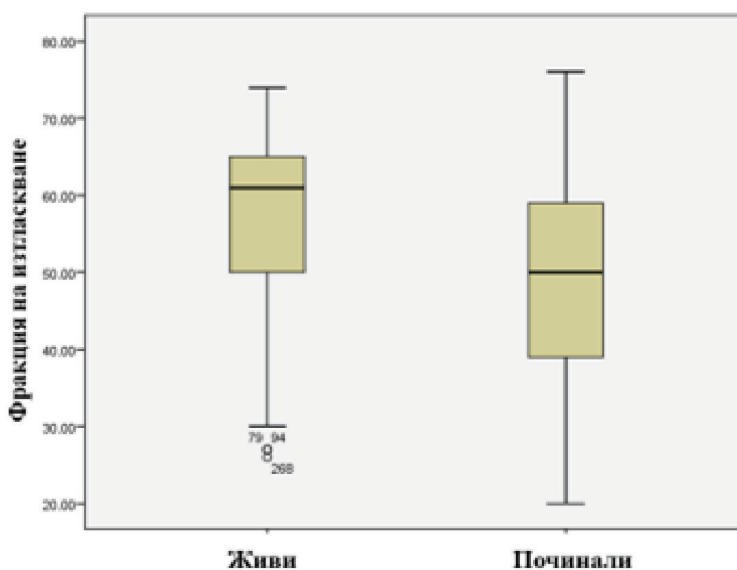
	Живи - брой (%)	Починали – брой (%)	P – стойност
Възраст (години)	69.3±11.2	74.0±9.7	0.000
Жени	68 (60.2%)	91 (57.6%)	0.670
Артериална хипертония	103 (91.2%)	144 (91.1%)	0.258
Захарен диабет тип 2	22 (19.5%)	39 (24.7%)	0.311
Анемия	39 (34.5%)	78 (49.4%)	0.015
ИБС	35 (32.0%)	54 (34.2%)	0.067
МСБ	26 (23.0%)	35 (22.1%)	0.639
Заболяване на щитовидна жлеза	15 (13.2%)	21 (13.3%)	0.863
ПМ	80 (74.1%)	128 (80.3%)	0.012
Антикоагулантна терапия	60 (75.0%)	92 (71.9%)	0.044
Антиагрегантна терапия	31 (27.4%)	53 (33.5%)	0.011
Контрол на ритъма	27 (33.8%)	47 (36.7%)	0.148
Контрол на честотата	53 (62.6%)	81 (63.3%)	0.243
Електрокардиостимулатор	3 (2.7%)	5 (3.2%)	0.807
GFR	75.6±23.3	57.9±22.1	0.000

Таблица 24. Ехокардиографски характеристики на пациентите с КСБ

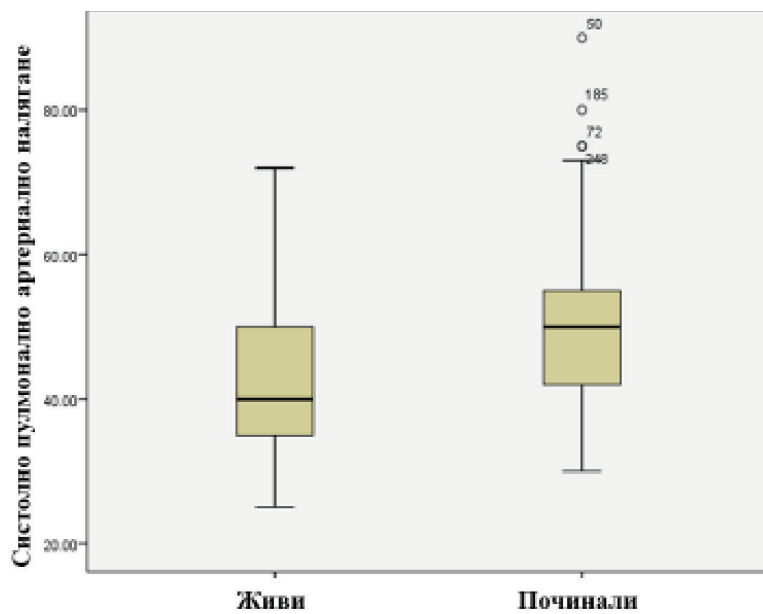
	Живи – средна стойност (SD) mm	Починали – средна стойност (SD) mm	P-стойност
ФИ	55.8 ± 11.5%	48.2±13.1%	0.000
Размер на ЛП в парастернална позиция (mm)	46.9 ± 7.8 mm	48.9±9.5 mm	0.021
ЛП ширина апикално (mm)	47.9 ± 6.0 mm	50.6±8.2 mm	0.007
ЛП дължина апикално (mm)	57.8 ± 8.1 mm	60.8±10.2 mm	0.001
Систолно пулмонално артериално налягане (mm Hg) (фиг. 122)	43.3 ± 10.5 mm Hg	50.9±.11.6 mm Hg	0.000



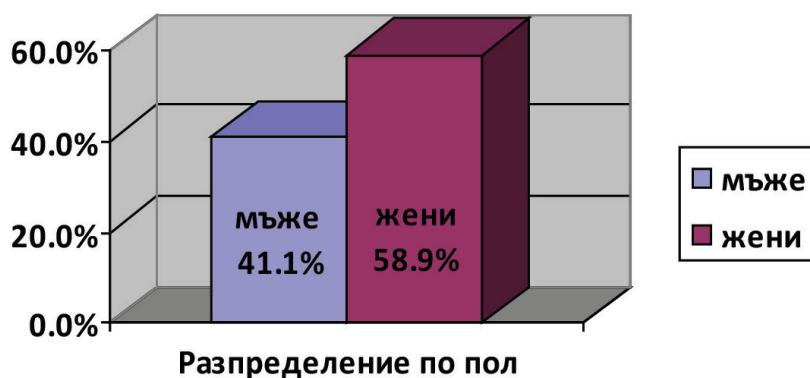
Фиг. 120. Разпределение по възраст на пациентите с КСБ



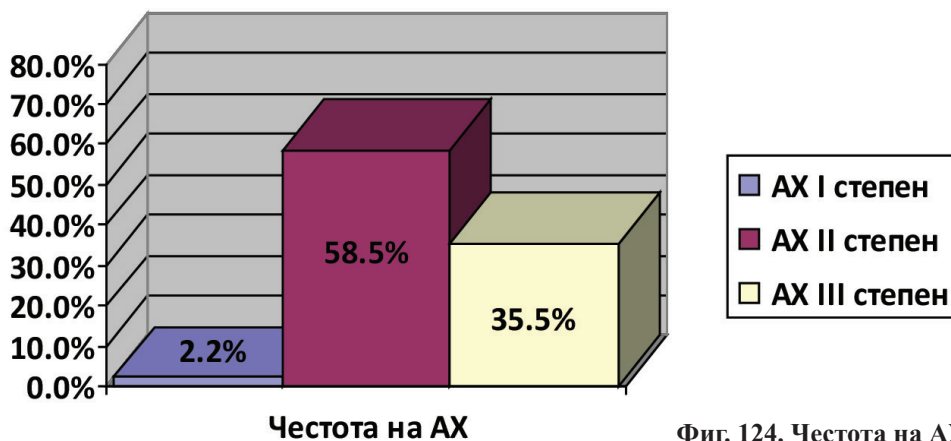
Фиг. 121. Фракция на изтласкване при пациентите с КСБ



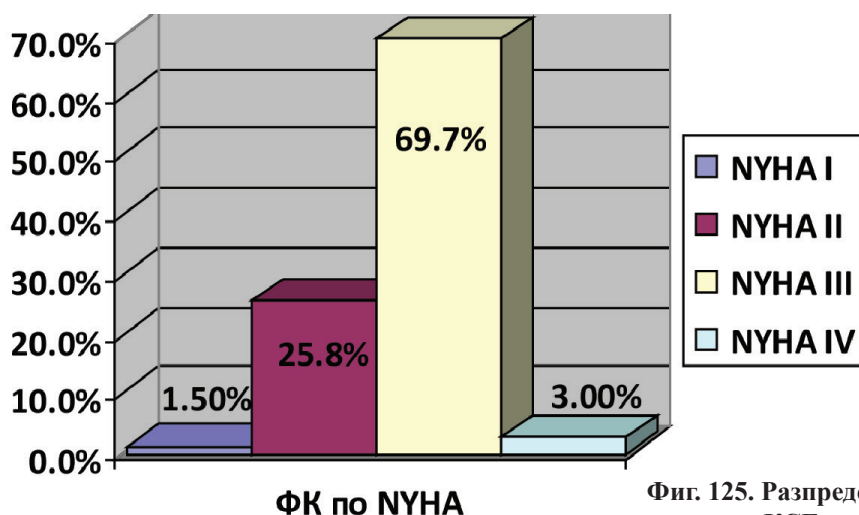
Фиг. 122. Стойности на систолното пулмонално артериално налягане при пациентите с КСБ



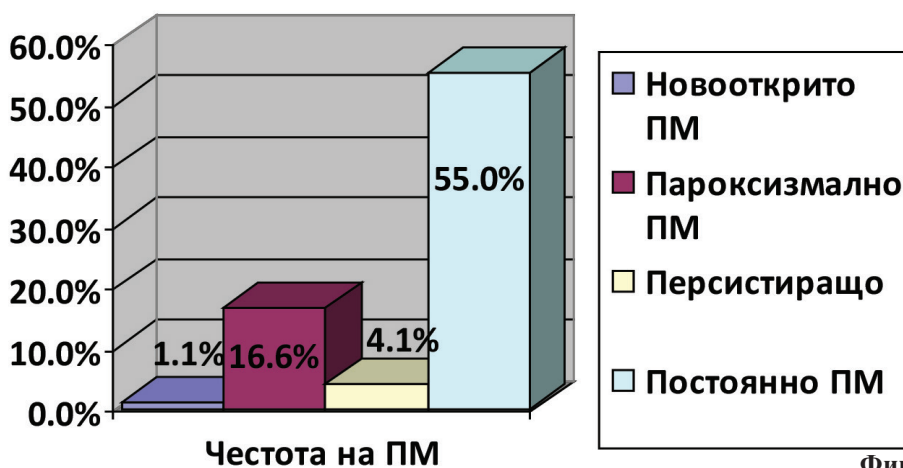
Фиг. 123. Разпределение на пациентите с КСБ по пол



Фиг. 124. Честота на АХ при пациентите с КСБ



Фиг. 125. Разпределение на пациентите с КСБ по ФК по NYHA



Фиг. 126. Честота на ПМ при пациентите с КСБ

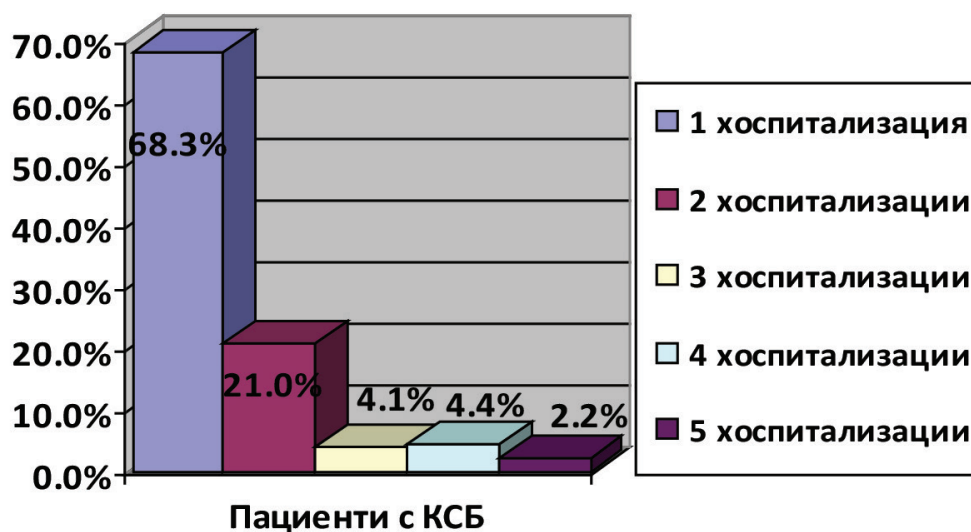
Според ФК по NYHA нашите пациенти са разпределени по следния начин: 4 (1.5%) са с NYHA I, 70 (25.8%) с NYHA II, 189 (69.7%) с NYHA III и 8 (3.0%) с NYHA IV (фиг. 125). От пациентите с КСБ 62-ма (22.9%) са в синусов ритъм, 3-ма (1.1%) са с новооткрито ПМ, 45 (16.6%) – с пароксизмално ПМ, 11 (4.1) – с персистиращо ПМ, и 149 (55.0%) – с перманентно ПМ (фиг. 126). От тези пациенти 74 (27.3%) са провеждали антиаритмична терапия: 10 (13.6%) с пропафенон, 32 (43.2%) със Соталол, 32 (43.2%) с амиодарон, а останалите 197 (72.7%) са приемали медикаменти за контрол на сърдечната честота. Антикоагулантна профилактика е провеждана при 152 (56.1%), от които 125 (82.2%) са били на Синтром, останалите 27 (17.8%) са били на НОАК. Антитромбоцитна терапия са провеждали

84 пациенти (31.0%), като 51 (60.7%) са били на един антиагрегант, а 33 (39.3%) - на двойна антиагрегантна терапия. При 8 (3.0%) имало поставен електрокардиостимулатор по повод на симптоматична брадикардия. Щитовидна патология е била установена при 36 (13.3%) пациенти, от които 8 (22.2%) са имали хиперфункция на щитовидната жлеза, а 28 (77.8%) – хипофункция.

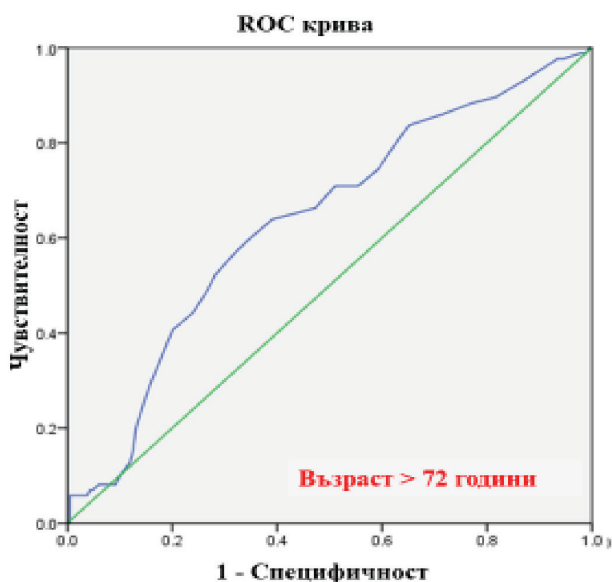
Рехоспитализации при пациентите със СН и КСБ (независимо от глобалната ФИ)

За период от 1 година 86 (31.7%) от пациентите имат рехоспитализации, като 57 (21.0%) имат една рехоспитализация, 11 (4.1%) – две, 12 (4.4%) – три, и 6 (2.2%) – четири рехоспитализации (фиг. 127).

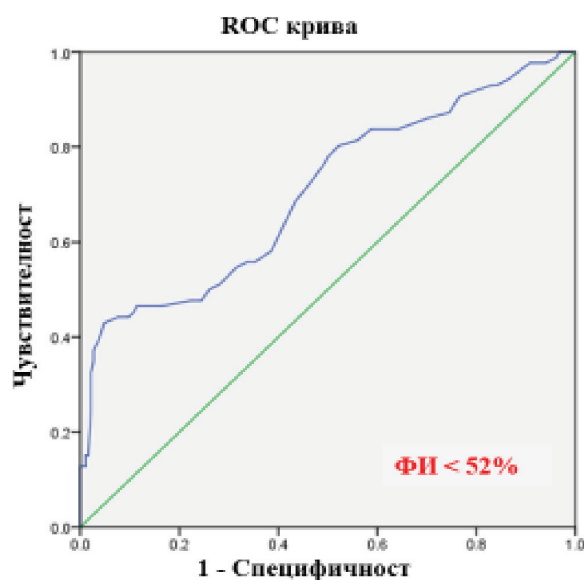
С ROC анализ се установиха стойностите, свързани с по-висока честота на рехоспитализации: възраст > 72 години (чувствителност 64%, специфичност 62%, AUC 0.64, $p < 0.01$) (фиг. 128); ФИ < 52% (чувствителност 58%, специфичност 62%, AUC 0.71, $p < 0.01$) (фиг. 129); CHA₂DS₂-VASc > 3 точки (чувствителност 60%, специфичност 73%, AUC 0.60, $p < 0.01$) (фиг. 130); GFR < 60 ml/min (чувствителност 59%, специфичност 61%, AUC 0.60, $p < 0.01$) (фиг. 131).



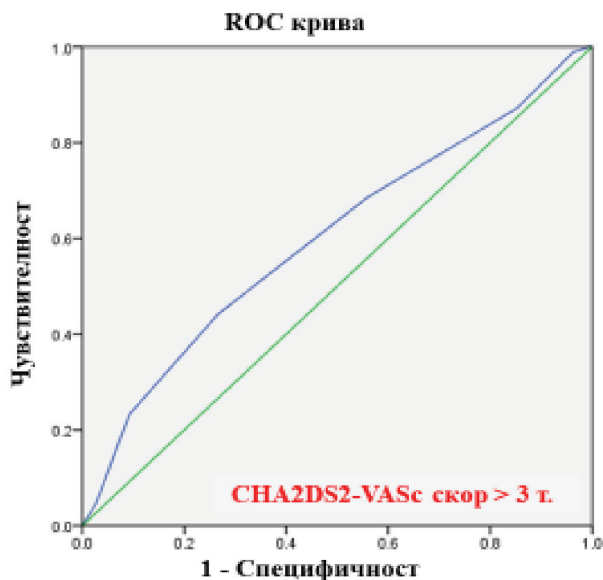
Фиг. 127. Брой хоспитализации при пациентите с КСБ в рамките на една година



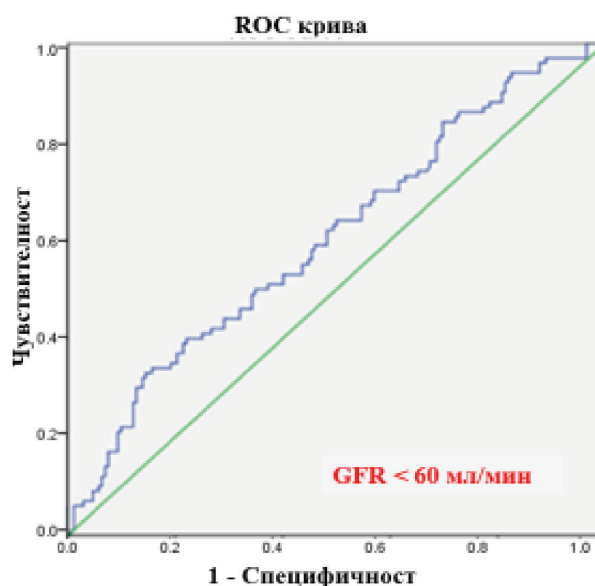
Фиг. 128. ROC крива на възрастта, над която честотата на рехоспитализации при пациентите с КСБ нараства



Фиг. 129. ROC крива на стойността на ФИ, под която честотата на рехоспитализации при пациентите с КСБ нараства



Фиг. 130. ROC крива на стойността на CHA₂DS₂-VASc скор, над която честотата на рехоспитализации при пациентите с КСБ нараства



Фиг. 131. ROC крива на стойността на GFR, под която честотата на рехоспитализации при пациентите с КСБ нараства

С корелационен анализ се установи, че честотата на рехоспитализации при пациенти с КСБ нараства при:

- Пациенти на възраст > 72 години (43.3% спрямо 21.5%, $p < 0.01$);
- Пациенти с ФИ < 52% (42.4% спрямо 20.5%, $p < 0.01$);
- Наличие на ПМ (19.4% от пациентите в синусов ритъм имат рехоспитализации, спрямо 33.3% с новооткрито ПМ, 44.4% с пароксизмално ПМ, 72.7% с персистиращо ПМ и 29.5% с перманентно ПМ, $p < 0.01$);
- Намалена GFR < 60 ml/min (51.1% спрямо 37.8%, $p < 0.05$);

- Пациентите, провеждащи антиаритмична терапия (26.9% без антиаритмична терапия спрямо 30.0% на лечение с пропafenон, 40.6% на Соталол и 56.7% на терапия с Кордарон);

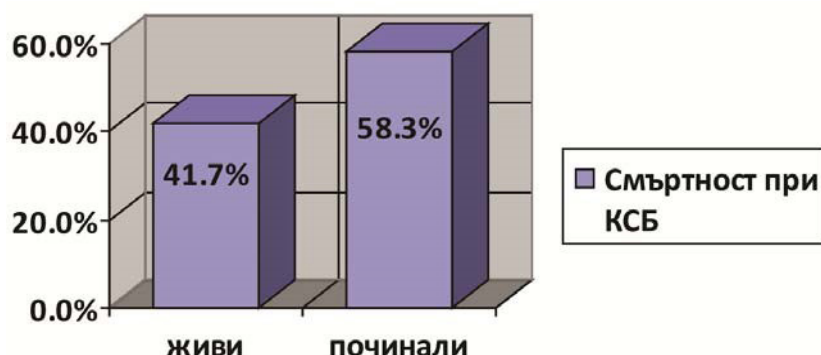
- CHA₂DS₂-VASc > 4 точки (36.2% спрямо 25.0%, p < 0.05);

- Дължина на ЛП > 57 mm (37.7% спрямо 24.2%, p < 0.05).

С мултивариационен логистичен регресионен анализ се установиха независимите предиктори, свързани с по-висока честота на рехоспитализации: възраст > 72 години (OR 3.24; 95% CI, 1.82-0.68; p<0.01); ФИ < 52% (OR 2.37; 95% CI, 1.41-02.66; p < 0.01); наличие на ПМ (OR 2.34; 95% CI, 1.37-2.70; p < 0.01 и GFR < 60 ml/min(OR 1.85; 95% CI, 1.34-2.18; p < 0.01).

Смъртност при пациентите със СН и КСБ (независимо от глобалната ФИ)

За период от 5.8 ± 1.5 години 158 (58.3%) пациенти са починали (фиг. 132, табл. 25).



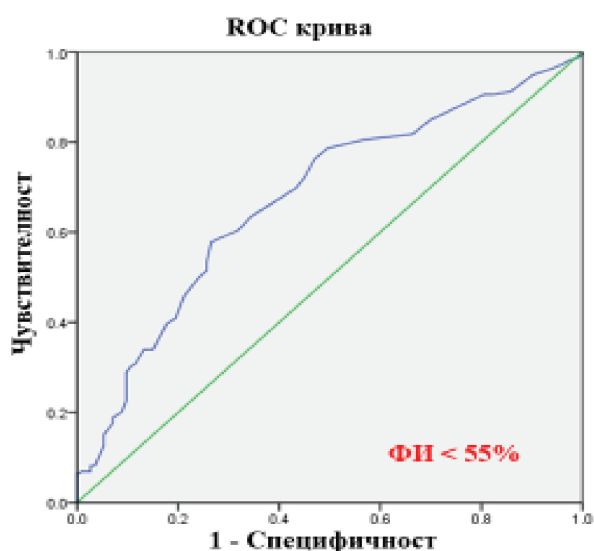
Фиг. 132. Смъртност при пациентите с КСБ

Таблица 25. Смъртността по години при пациенти с КСБ

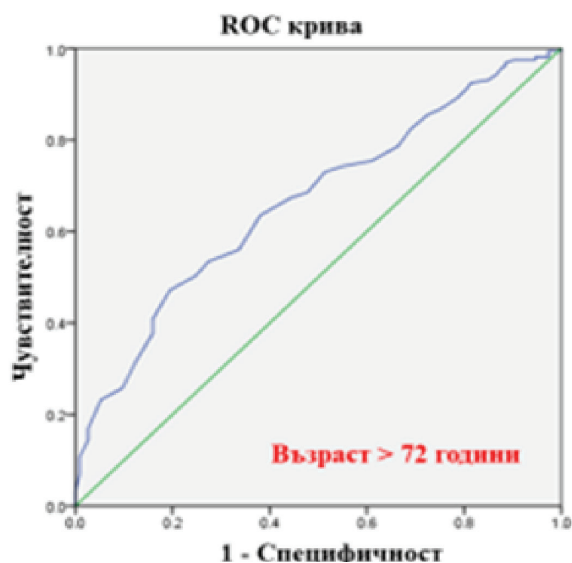
Абсолютна смъртност	1-ва година	2-ра година	3-та година	4-та година	5-а година	6-а година
КСБ	3.7%	15.4%	12.9%	12.9%	7.7%	4.4%

С ROC анализ се установиха cut-off стойностите на показателите, свързани с по-висока смъртност при пациенти с КСБ: ФИ < 55% (чувствителност 66%, специфичност 78%, AUC 0.77, p < 0.01) (фиг. 133); възраст > 72 години (чувствителност 64%, специфичност 61%, AUC 0.66, p < 0.01) (фиг. 134); ЛП парастернален размер > 45 mm (чувствителност 62%,

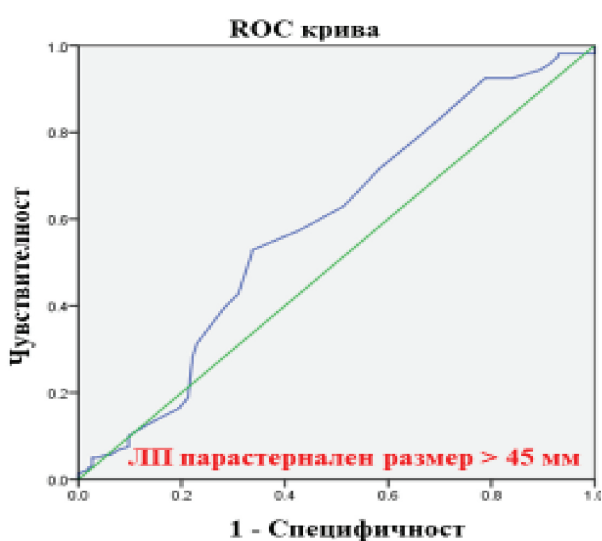
специфичност 56%, AUC 0.63, $p < 0.01$) (фиг. 135); ЛП дължина > 57 mm (чувствителност 64%, специфичност 61%, AUC 0.64, $p < 0.01$) (фиг. 136); ЛП ширина > 48 mm (чувствителност 60%, специфичност 64%, AUC 0.65, $p < 0.01$) (фиг. 137); пулмонално налягане > 45 mm Hg (чувствителност 60%, специфичност 72%, AUC 0.70, $p < 0.01$) (фиг. 136); $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} > 4$ точки (чувствителност 54%, специфичност 62%, AUC 0.61, $p < 0.01$) (фиг. 138); $\text{GFR} < 60$ ml/min (чувствителност 64%, специфичност 62%, AUC 0.66, $p < 0.01$) (фиг. 139).



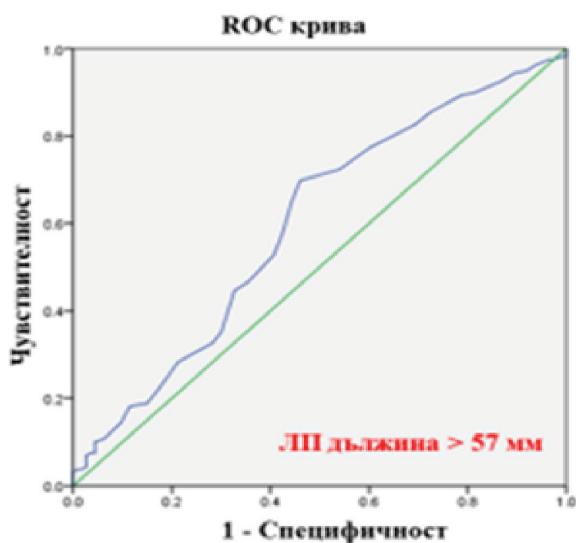
Фиг. 133. ROC крива на стойността на ФИ, под която смъртността при пациентите с КСБ нараства



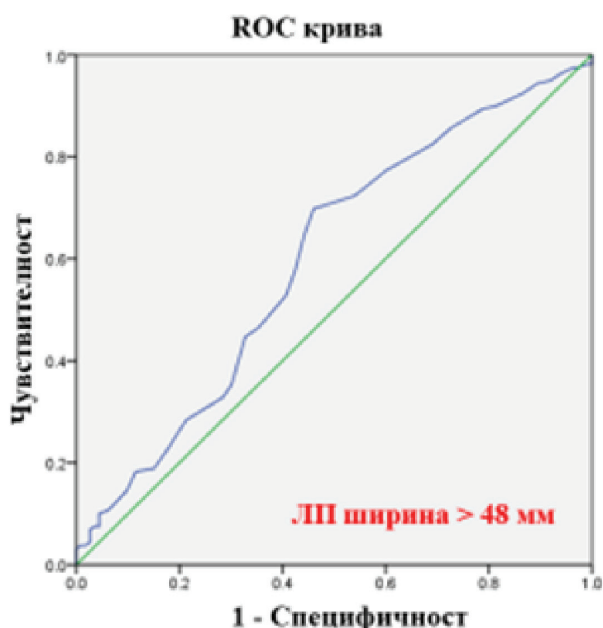
Фиг. 134. ROC крива на възрастта, над която смъртността при пациентите с КСБ нараства



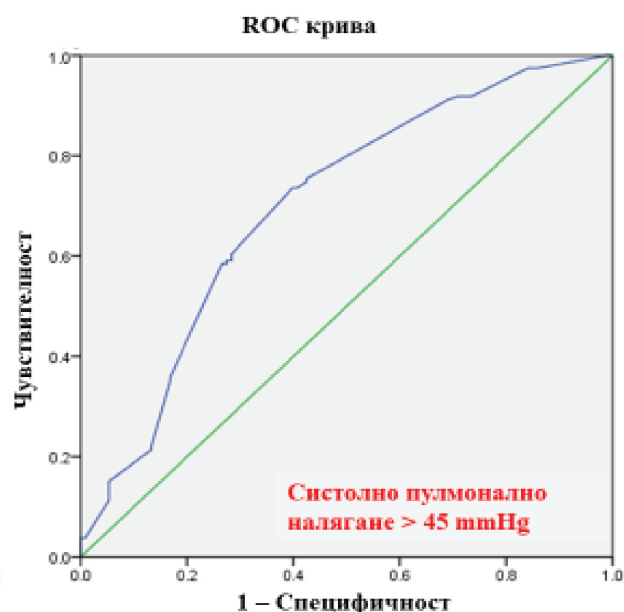
Фиг. 135. ROC крива на размера на ЛП в парастернална позиция, над която смъртността при пациентите с КСБ нараства



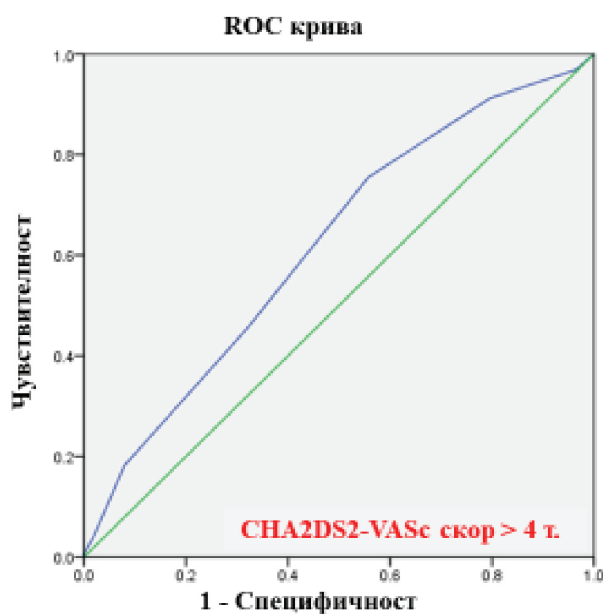
Фиг. 136. ROC крива на дължината на ЛП в апикална позиция, над която смъртността при пациентите с КСБ нараства



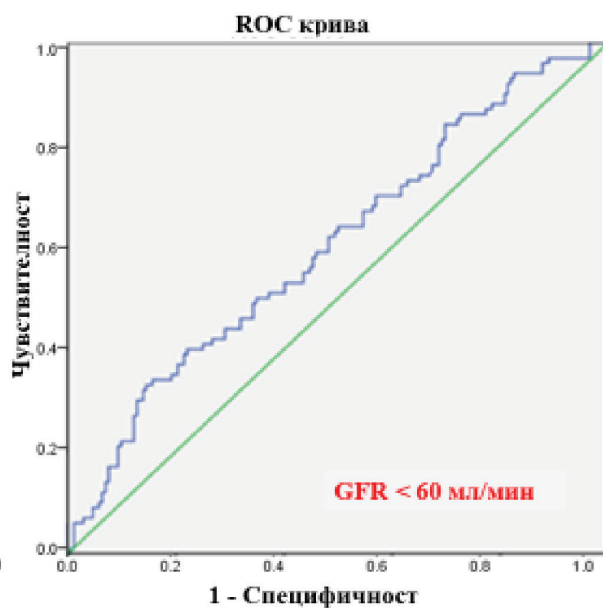
Фиг. 137 ROC крива на ширината на ЛП в апибална позиция, над която смъртността при пациентите с КСБ нараства



Фиг. 138. ROC крива на стойността на систолното пулмонално налягане, над която смъртността при пациентите с КСБ нараства



Фиг. 139. ROC крива на стойността на CHA₂DS₂-VASc скор, над която смъртността при пациентите с КСБ нараства



Фиг. 140. ROC крива на стойността на GFR, под която смъртността при пациентите с КСБ нараства

С корелационен анализ се установи, че смъртността при пациенти с КСБ е свързана със:

- Възраст над 72 години (44.9% под 72 години спрямо 70.1% над 72 години, $p < 0.01$);
- Наличие на анемия (66.7% с анемия спрямо 51.9% без такава, $p < 0.05$);

- **Наличие на персистиращо или постоянно ПМ** (46.8% от пациентите в синусов ритъм са починали спрямо 33.3% с новооткрито ПМ, 44.4% с пароксизмално ПМ, 72.7% с персистиращо ПМ и 66.4% с перманентно ПМ, $p < 0.05$);

- Прием на индиректен антикоагулант Синтром (55.5% от пациентите с показания, но без АК терапия са починали спрямо 75.8% от тези на лечение със Синтром и 56.8% на лечение с НОАК, $p < 0.05$);

- Прием на два антитромбоцитни медикамента (56.1% от пациентите без антиагрегантна терапия са починали спрямо 51.0% на терапия с един антиагрегант и **81.8% на двойна антиагрегантна терапия**, $p < 0.05$);

- Дължина на ЛП в апикална позиция > 57 mm (66.9% спрямо 47.5% с дължина < 57 mm, $p < 0.01$);

- Ширина на ЛП в апикална позиция > 48 mm (68.6% спрямо 47.8% с ширина < 48 mm, $p < 0.01$);

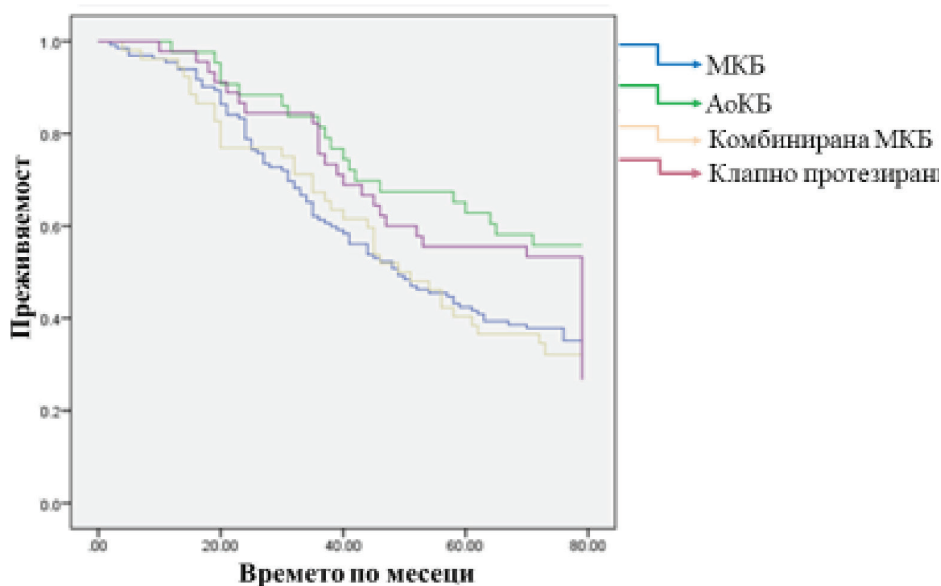
- Пулмонално налягане > 45 mmHg (75.0% спрямо 43.4% с пулмонално налягане < 45 mmHg, $p < 0.01$);

- Наличие на вторична трикуспидална регургитация (55.8% спрямо 39.5%, $p < 0.01$);

- $GFR < 60$ ml/min (52.8% спрямо 28.3%, $p < 0.01$).

С мултивариационен Cox-регресионен анализ се генерира модел за независимите предиктори на смъртността при пациенти с КСБ: антикоагулантна терапия (HR 0.289; 95% CI, 0.157-0.530; $p < 0.01$); ФИ $< 55\%$ (HR 1.85; 95% CI, 1.32-2.59; $p < 0.01$); възраст > 72 години (HR 2.00; 95% CI, 1.43-2.80; $p < 0.01$); ширина на ЛП > 48 mm (HR 1.51; 95% CI, 1.07-2.12; $p < 0.01$); систолно пулмонално налягане > 45 mm Hg (HR 1.90; 95% CI, 1.35-2.69; $p < 0.01$) и наличие на вторична трикуспидална регургитация (HR 2.09; 95% CI, 1.21-2.39; $p < 0.01$).

Разликата в смъртността между отделните групи с КСБ е статистически значима ($p < 0.05$) и беше изразена графично с КМ кри-ва. Найниска е средната преживяемост при пациентите с МКБ (51 седмици) и с комбинирана МКБ и АоКБ (50 седмици), по-висока е преживяемостта при клапно протезираните пациенти (59 седмици) и пациентите с АоКБ (62 седмици) (фиг. 141).



Фиг. 141. ROC крива на дължината на ЛП в апикална позиция, над която смъртността при пациентите с КСБ нараства

Комбиниран показател смъртност/рехоспитализации при пациентите със СН и КСБ (независимо от глобалната ФИ)

За периода на проследяване, честотата на обща смъртност и рехоспитализации е 66.2%. С Cox регресионен анализ се установиха независимите предиктори за смъртност и рехоспитализации (табл. 26).

Таблица 26. Независимите предиктори на комбинирания показател обща смъртност и рехоспитализации при пациенти с КСБ.

Обща смъртност и рехоспитализации	HR	95% CI	P
Възраст > 72 години	1.697	1.204-1.963	0.029
ФИ < 55%	1.641	1.469-2.876	0.005
ПМ	2.457	1.564-3.102	0.001
GFR < 60 ml/min	1.862	1.257-2.530	0.010
Вторична трикуспидална регургитация	1.542	1.292-2.005	0.042
Пулмонално налягане > 45 mm Hg	2.747	1.544-3.026	0.042

4. ОБСЪЖДАНЕ

Това е първото проучване, което изследва етиологията, честотата на рисковите фактори и придружаващите заболявания, както и прогнозата при пациенти със СНзФИ, СНмФИ и СНрФИ в България. Получените данни позволяват по-точно характеризиране на пациентите от всяка една група със СН, сравняване с данните в литературата и имат клинично значение в определянето на лечебно-диагностичния подход. С данните за рехоспитализациите могат да се оценят възможностите на доболничната помощ за мониториране на тези пациенти и да се прецени тежестта, която представляват те за здравната система у нас.

Демографски характеристики, рискови фактори, придружаващи заболявания и ехокардиографски показатели при СНзФИ, СНмФИ и СНрФИ

Между отделните изследвани групи СН се откриват известни прилики и значителни разлики, които характеризират конкретните пациенти. По отношение на възрастта не се установява статистически значима разлика между трите групи СН, докато при СНзФИ позасегнат е женският пол, а при СНмФИ и СНрФИ преобладава мъжкият пол. Това се различава от данните в други проучвания, където честотата на женския пол е по-висока при СНмФИ и е близка до тази при СНзФИ.¹⁷⁰ Напредването на възрастта е свързано с намаляване на преживяемостта на пациентите със СНзФИ и СНмФИ, като не повлиява прогнозата при СНрФИ. Възрастта, обаче, е фактор, корелиращ с повишена честота на рехоспитализации и при трите групи СН. Докато мъжете имат по-чести хоспитализации при пациентите със СНзФИ, при другите две групи не се установява сигнификантна разлика в честотата на хоспитализации между половете.

Честотата на АХ е най-голяма в групата със СНзФИ и сходна при другите две групи (96.2% спрямо 89.7% за СНмФИ и 88.9% при СНрФИ). Захарният диабет е с най-висока честота при СНмФИ (35.2%) и СНрФИ (34.6%), без

статистически значима разлика между тях ($p=0.562$) и значително по-ниска при пациентите със СНзФИ (23.3%). Ишемичната болест на сърцето е по-честа при СНрФИ (59.6%), следвана от СНмФИ (52.4%) и със значително по-ниска честота при СНзФИ (42.1%).

Предсърдното мъждене е най-честата аритмия сред пациентите със сърдечна недостатъчност. В изследваната от нас група пациентите честотата му е най-висока при СНмФИ (70.3%), следвана от СНрФИ (66.9%) и най-ниска при СНзФИ (55.3%). Както показват данните в литературата, появата на ПМ значително намалява преживяемостта при пациентите със СН.³⁴ При нашите пациенти също предсърдното мъждене корелира с по-висока смъртност и в трите групи СН, като е и един от факторите в моделите, свързани с по-ниска преживяемост при СНзФИ и СНрФИ. Освен това, ПМ корелира и с по-чести рехоспитализации при пациентите със СН, като е независим предиктор в моделите при СНзФИ и СНмФИ.

Анемията и бъбречната недостатъчност са други фактори, асоциирани с по-висока смъртност при пациентите със СН. Нашите данни показват, че анемията е независим предсказващ фактор за смъртност при СНзФИ, а намалената GFR е общ предиктор за СНзФИ и СНрФИ. Бъбречната недостатъчност е важен фактор, обуславящ по-висок риск от рехоспитализации по повод на декомпенсация при пациентите със СНрФИ. Най-висока честота на бъбречна недостатъчност има при СНрФИ (46.3%), а най-ниска е при СНзФИ (27.5%). Честотата на анемията е най-висока при СНрФИ (41.2%), а най-ниска при СНмФИ (32.4%). Тя се явява и независим предсказващ фактор за повторни хоспитализации при СНзФИ и СНрФИ.

Левопредсърдната дилатация и повишеното систолно налягане в ДК, определено ехокардиографски на базата на скоростта на трикуспидалния джет, са общи предиктори в моделите за смъртност и при трите групи пациенти със СН и обуславят и по-чести хоспитализации при СНмФИ и СНрФИ. При СНзФИ само дилатацията на ляво предсърдие корелира с по-висок риск от рехоспитализация, вероятно поради по-голямата честота на пароксизмалното ПМ, което е независим предсказващ фактор за смъртност в тази група.

Рехоспитализации и смъртност при СНзФИ, СНмФИ и СНрФИ

Нашите данни показват, че честотата на рехоспитализации за 1 годишен период е значимо по-ниска при СНзФИ (22.3%) спрямо другите две групи – СНмФИ и СНрФИ, които показват сходни резултати: 33.1% и 33.7%, съответно. Интересен е фактът, че терапията с АРБ при СНзФИ редуцира риска от повторни хоспитализации с 50%. В материал на А. Ангелов и Й. Йотов, където са включени пациенти със СН, от които 44.9% са с ФИ \geq 45%, честотата на рехоспитализация за едногодишен период е 21.3%, която е сходна с тези със СНзФИ.¹⁵² При К. Витлянова съобщава за честота на рехоспитализации за двугодишен период в кохорта от пациенти със СН, където около 1/3 са с ФИ < 40% - 37.3%.¹⁵⁹ В ESC-HF-LT Registry¹⁶⁹ рехоспитализациите са сходни с установените от нас честоти при СНзФИ и СНрФИ и значително по-високи при нашите пациенти със СНмФИ (33.1% спрямо 22.0%), вероятно поради недостатъчната ангажираност на доболничната помощ с тези пациенти и неяснотата в лечебно-диагностичния подход при тях, свързана с оскъдните данни от клинични изпитвания при СНмФИ. Честотата на комбинирания показател обща смъртност и рехоспитализации в нашата популация е по-ниска при СНзФИ в сравнение с останалите две групи. Подобни са и резултатите и в ESC-HF-LT Registry.¹⁶⁹

По отношение на **смъртността** за период от 5.8 ± 1.5 години в отделните групи СН се вижда, че тя е най-висока при СНрФИ (64.0%), т.е. повишена почти два пъти спрямо СНзФИ (34.6%), а междинно положение заема СНмФИ (55.9%). Отчита се по-ниска смъртност при пациентите със СНзФИ, които са лекувани с АРБ и МРА. Очаквано и в нашата група пациенти със СНрФИ се отчита по-ниска смъртност при тези, които са лекувани с бета блокер и/или АСЕ-инхибитор или АРБ, и/или МРА.

Разликата в смъртността между СНмФИ и СНрФИ става видима едва след втората година, но без да достига статистически значима разлика. Това,

заедно с резултатите по отношение на честотата на рехоспитализации и комбинирания показател смъртност/рехоспитализации (46.6% при СНзФИ, 57.2% при СНмФИ и 63.2% при СНрФИ), обуславя и по-неблагоприятната прогноза при СНрФИ спрямо другите две групи.

Данните в литературата за смъртността при пациентите със СНзФИ и СНрФИ значително варират при различните клинични изпитвания. Някои автори съобщават за еднаква честота на смъртност при двете групи, докато други установяват, че прогнозата при СНзФИ е по-благоприятна.^{171,172} Данните за 5-годишна смъртност варират между 22% и 65%.^{24,172} Тези резултати са значително повлияни от типа на проучването и хетерогенността на популацията. Епидемиологични проучвания показва сходна прогноза в двете групи СН.^{24,173} Bhatia et al. на базата на данни от 103 болници в Онтарио, Канада за период от 1999-2001 г. съобщават за 1-годишна смъртност 26% при СНрФИ и 22% при СНзФИ ($p=0.07$).¹⁶⁹ По-късно Quiroz et al. също не установяват статистически значима разлика в едногодишната смъртност между СНзФИ и СНрФИ (17.1% и 18.2%, $p=0.34$).¹⁷⁴

Метаанализ от рандомизирани клинични проучвания (MAGGIC), обаче, показва с 32% по-висока преживяемост при пациенти със СНзФИ спрямо тези с СНрФИ (HR 0.68; 95% CI 0.64–0.71) и по-нисък риск от смърт по всякаква причина в сравнение със СНрФИ, независимо от възрастта на пациентите, пола или етиологията на СН.²⁵ Подобно, в метаанализ от 17 проучвания с общо 24501 пациенти, Somaratne et al. също установяват разлика в смъртността. За период на проследяване от 47 месеца при СНрФИ тя е 41.6% спрямо 32.1% при СНзФИ.¹⁷⁵ Gottdiener et al. установяват 6-годишна смъртност от 54% при СНрФИ и 43% при СНзФИ.¹⁷³ Една от вероятните причини за тези разлики е, че в тези проучвания са включени по-възрастни пациенти с по-напреднал стадий СН.¹⁷⁶ Трябва да се подчертае, че разликата в смъртността намалява с напредване на възрастта.¹⁷⁷

Тези данни за по-добра прогноза при СНзФИ са в съответствие и с резултатите при изследваната от нас популация. Нашите резултати показват

1-годишна смъртност от 5.96% за СНзФИ и 10.65% за СНрФИ ($p < 0.01$). Освен това, в нашето изследване след оценка на риска се установи, че пациентите със СНзФИ са с 48% по-нисък риск за смърт за 5.8 годишен период спрямо тези със СНрФИ (HR 0.52, 95% CI, 0.42-0.64, $p < 0.01$). При проучване на Б. Каназиревот 2011 г. се установява 5-годишна смъртност 71.43% и 6-годишна смъртност 77.5%, която е доста по-висока от регистрираната при нашите пациенти, вероятно се дължи на недостатъчно приложение на базираната на доказателства терапия при тази група пациенти.¹⁵⁰

Изследването на смъртността при пациентите със СНзФИ е важно с оглед оптимизиране на тяхното лечение в клиничната практика. В нашата популация напредналата възраст (> 69 години) и ПМ са значими фактори, свързани с по-висока смъртност.¹⁷⁹ Няколко проучвания демонстрират, че възрастта е сред най-мощните прогностични фактори за смъртност и рехоспитализации при пациенти със СНзФИ. С напредване на възрастта 5-годишната смъртност нараства от 15% при възраст < 50 години до 33% при тези на възраст 50-70 години и е приблизително 50% при пациенти над 70 години.¹⁷⁹ Kerzner et al. установяват, че смъртността при възрастни пациенти със СНрФИ е по-висока от тази при СНзФИ (53.9% спрямо 35.8%, $p < 0.05$), докато при пациенти над 75 години не се установява статистически значима разлика (38.5% спрямо 29.6%, респективно, $p = 0.22$).¹⁸⁰ Нашите резултати показват, че макар и с по-благоприятна прогноза в сравнение със СНрФИ, процентът на смъртност при СНзФИ е значителен, а така също тези пациенти представляват тежест на здравната система поради честите си рехоспитализации. Това налага повишено внимание за своевременно диагностициране и клинично мониториране на тази група пациенти.

Възрастта, тежестта на СН, наличието на анемия, хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) и ниската ФИ са идентифицирани от редица проучвания като прогностични фактори при пациенти със СН.^{2,170,176,181-183} Същите тези фактори участват в моделите, предсказващи по-лоша прогноза и при нашите пациенти.

Особености при СНзФИ

1. При СНзФИ прави впечатление, че в модела с фактори, асоциирани с повишена смъртност, се срещат **три несърдечни фактора** – МСБ, анемията и бъбречната недостатъчност, което съвпада с данните от проучванията, че при тази група е значителен процентът на смъртност по несърдечно-съдови причини.^{167,180} Специфични сърдечно-съдови фактори за пациентите със СНзФИ, обуславящи по-лошата прогноза, са хипертрофията на лява камера >13 mm, дилатацията на дясна камера, измерена в парастернална позиция по дългата ос, наличието на вторична трикуспидална регургитация и данните за ЛББ от ЕКГ.

2. На базата на установените резултати прави впечатление, че българските пациенти със СНзФИ **наподобяват по профил източните популации**. Средната възраст в нашата група пациенти е 67.3 ± 11.3 спрямо 71 ± 12 години в Европа, те са значително по-млади и спрямо тези в САЩ (76 ± 13 години) и Япония (73.6 ± 12.6).^{185,186} Честотата на АХ (96.2%), ПМ (55.3%), ИБС (42.1%) и на ЗД (23.2%) е по-висока при българските пациенти със СНзФИ, което се обуславя от по-високорисковия профил на нашия регион.^{24,136,185} Артериалната хипертония е важен рисков фактор, свързан с развитие на диастолна дисфункция и последваща СНзФИ. Има убедителни доказателства, че понижаването на систолното артериално налягане подобрява ЛК диастолна функция, независимо от класа антихипертензивни медикаменти.¹⁸⁷ Експериментални проучвания показват, че ЗД също е рисков фактор за диастолна дисфункция.¹⁸⁸ Анемията е честа при този тип СН (с честота 20-30% в литературата), малко по-висока е при нашите пациенти (36.3%), вероятно поради по-високата честота на бъбречната недостатъчност, отново свързана с регионалните различия.¹⁸⁹ Подгруповият анализ на проучването SHARM показва, че по-ниските стойности на хемоглобина се свързани с по-висока ФИ.¹⁸⁹ Предполага се, че за тази асоциация роля имат повишеният сърдечен дебит и пониското периферно съдово съпротивление, водещо до

намаляване на следнатоварването.^{189,190} Важно е да се спомене, че повечето проучвания в това число и JCARE-CARD регистъра (честота на анемия 27.1%) показват по-висока честота на смъртност при пациенти с по-ниски стойности на хемоглобина.¹⁹¹ Подобно и в нашето проучване, където анемията е независим предиктор за смъртност при пациентите със СНзФИ.

В рамките на едногодишен период на проследяване 22.3% от пациентите със СНзФИ са имали рехоспитализации, като тази честота е по-ниска от описаната в JCARE-CARD (25.7%).¹⁹¹ Полученият мултивариационен регресионен модел показва, че рехоспитализациите при нашите пациенти са двукратно по-високи при мъжкия пол, напредналата възраст, наличието на анемия, ХОББ, ПМ и при клапно протезирани пациенти.

3. Добре известно е, че **ПМ е честа находка при пациенти със СНзФИ. При нашите пациенти честотата му е по-висока (55.3%) спрямо тези в EuroHF Survey (25%) и OPTIMIZE – HF регистъра (33%), но по-ниска от Swedish HF регистъра (65%) при сходен CHA₂DS₂-VASc score.**^{188,189} Данните от подгруповия анализ на CHARM показват, че ПМ повишава риска от неблагоприятни събития (34% за смъртност и рехоспитализации), в сравнение с пациентите със синусов ритъм (21%).¹⁹⁰ Друг скорошен анализ показва, че ПМ е свързано със значителна болестност и смъртност, особено когато е в комбинация с напреднала възраст.¹⁹¹ Загубата на предсърдното съкращение и синхронизирането между предсърдно и камерно съкращение води до редица хемодинамични нарушения при пациентите със СНзФИ в сравнение с тези с леко понижена ЛКФИ (40-50%). Налице е значително взаимодействие между ЛКФИ и ПМ по отношение на смъртност и свързани със СН рехоспитализации. Наличието на ПМ по време на хоспитализацията е свързано с двукратно нарастване на риска от рехоспитализации и смъртност в рамките на 1 година. Данните от скорошен метаанализ показват още, че предсърдното мъждене е свързано с по-лоша прогноза при пациентите със СНзФИ в сравнение с тези със СНрФИ¹⁷¹. Тези данни заслужават по-задълбочено изследване с оглед поагресивното лечение на ПМ при пациенти със СНзФИ като антиаритмична терапия и катетърна аблация.

4. Прави впечатление, че пациентите с предсърдно мъждане и СНзФИ, които провеждат терапия за контрол на сърдечната честота с дигоксин и калциев антагонист, имат сигнификантно по-висока смъртност, както и тези, при които е изчислен висок CHA₂DS₂-VASc score.

Исхемичната генеза на СН при пациентите със СНзФИ обуславя почести рехоспитализации, както и наличието на ПМ и съпътстваща ХОББ.

Особености при СНмФИ

СНмФИ беше за пръв път дефинирана през 2013 година The American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines като отделен вид СН с наличие на типични за СН симптоми и ЛКФИ между 41 и 49%.¹⁹⁶ През 2016 в Препоръките на Европейското дружество по Кардиология се отделя този тип СН с ФИ между 40 и 49%.¹ Този вид СН е по-малко проучен в сравнение с другите два вида СН. Повечето изследвания съобщават, че рисковият профил и прогнозата при СНмФИ са по-близки до СНзФИ в сравнение с СНрФИ с определени различия. Отговорът на въпроса дали тези пациенти представляват уникална и динамична група СН, която може да има благоприятен ефект при лечението с медикаментите, одобрени за СНрФИ, като невро-хормоналната блокада, изисква допълнителни проучвания. Често този вид СН е определяна като „сива“ зона или „средното“ дете на СН.²⁶

В нашето проучване ние разгледахме пациентите със СНмФИ по отношение на рискови фактори, клинични характеристики и прогноза с цел характеризиране на българските пациенти с този тип СН, тъй като в нашата литература липсват сравнителни данни с останалите две групи СН, а още повече - нашата страна се намира във високорисковия регион на Европа.

1. Детерминирането на клиничния профил в този тип СН е трудно, тъй като този диапазон на ФИ е само частично включен (ЛКФИ>45%) или напълно изключен (ЛКФИ>50%) от клиничните проучвания. Въпреки това данните от кохортни проучвания и регистри позволяват изучаването

на тази група СН. През 2007 г. в OPTIMIZE HF регистъра демографските характеристики, симптомите, придружаващите заболявания, лабораторните показатели и краткосрочната прогноза на 41267 пациенти, хоспитализирани по повод на СН и с ФИ между 40 и 50%, са били по-близо до тези на СНзФИ.¹⁹⁷ Тези данни са в съответствие и с подобен анализ от ADHERE регистъра през 2008 г.¹⁹⁸ По-късно подобно изследване е проведено и при над 40000 пациенти от Medicare, хоспитализирани със СН и включени в GWTC-HF регистъра, от които 14% попадат в категорията СНмФИ. При сравнение на тези пациенти спрямо останалите категории СН, клиничните характеристики на СНмФИ са били междинни, но все пак по-близък до СНзФИ.¹⁹⁹ Тези характеристики включват по-напреднала възраст, женски пол, наличие на АХ и ЗД. От друга страна, клиничните характеристики, по близки до тези на пациентите със СНрФИ, включват ИБС.²⁰⁰

Нашите данни показват, че **клиничните характеристики на пациентите със СНмФИ и СНрФИ са доста сходни**, като статистически значима разлика се установява само в честотата на анемия (повисока при СНрФИ) и в честотата на приложение на терапия, целяща възстановяване на синусов ритъм при СНрФИ и съпътстващо ПМ. Ехокардиографските резултати в двете групи също са съизмерими, като сигнификантна разлика е налице единствено за размерите на ляво предсърдие в апикална позиция. Още повече, честотата на рехоспитализации е сходна при двете изследвани групи СН, а смъртността при СНрФИ нараства след втората година спрямо тази при СНмФИ, но без да достига сигнификантна разлика. При пациентите от двете групи СН има и общи фактори, асоциирани с повишена смъртност – увеличения размер на ЛП в парастернална позиция и повишеното пулмонално налягане. Вероятно за установените сходни резултати в нашите групи пациенти със СНмФИ и СНрФИ значение имат и регионалните различия по отношение на риска на изследваната популация.

2. В патофизиологичен аспект СНрФИ се характеризира основно със систолна дисфункция, докато при СНзФИ преобладаваща е диастолната дисфункция, като е налице различна степен на припокриване.^{1,201}

Подлежащата патофизиология на СНмФИ не е напълно изяснена. В Препоръките на Европейското дружество по Кардиология се посочва, че тези пациенти могат да имат лека систолна и диастолна дисфункция.¹ Важният въпрос тук е дали СНмФИ е различен клиничен синдром и дали пациентите със СНмФИ са преход между СНрФИ и СНзФИ.

3. Предишни проучвания показват, че профилът на тези пациенти е междинен между СНзФИ и СНрФИ. Според някои автори фенотипът на този вид СН е по-близък до СНзФИ^{169,199,201,202}, а според други до този на СНрФИ.^{138,203,204} Данните от ESC-HF-LT регистъра показват, че СНмФИ е по-близка по клинични характеристики до СНрФИ. Тази група пациенти са по-млади, с преобладаване на мъжкия пол, при тях по-честа е ИБС, а честотата на АХ е по-ниска в сравнение със СНзФИ. Подобни са характеристиките и при нашите пациенти с изключение на възрастта. Други проучвания съобщават за понапреднала възраст при пациентите с СНмФИ. Тези прилики между СНмФИ и СНрФИ предполагат, че СНмФИ е ранен стадий в развитието на СНрФИ при пациенти с прогресивен спад във ФИ или стадий на възстановяване в следствие на миокардит или при добре лекувана ИБС, при която промените във ФИ се забавят.¹²⁷ Farré N. et al. също демонстрират сходство в прогнозата между СНмФИ и СНрФИ, както и значително по-добрата прогноза на СНзФИ. Средната възраст в това проучване е 68.1 ± 12.9 с преобладаване на мъжкия пол (66.9%), също както и при нашите пациенти.¹⁷⁰ В GWTC регистъра пациентите със СНмФИ имат междинен клиничен профил между СНзФИ и СНрФИ, честотата на ПМ в тази група (36.1%) е по-близка до тази на СНзФИ и значително по-ниска от тази в нашата популация (70.3%). По отношение на другите придружаващи заболявания като ИБС (58.0%), анемия (21.3%) и ЗД (39.3%) клиничният профил е по-близък до СНрФИ.^{169,199,200} Процентът на анемия при нашите пациенти е значително по-висок (32.4%), а този на ЗД (35.2%) и ИБС (52.4%) по-нисък. В ADHERE регистъра съобщават за по-голяма честота на ЗД и ИБС при пациентите с ФИ 40-55% в сравнение с тези с ФИ > 55 %¹⁹⁸, в

Cardiovascular Health Study (CHS), честотата на диабета също е повисока в групата на СНмФИ. В контраст с тези данни, клиничните характеристики на нашата група пациенти със СНмФИ са сходни с тези в групата със СНрФИ и значително се различават от тези на СНзФИ.

4. Честотата на рехоспитализации при СНмФИ в Medicare популацията е междинна спрямо другите две групи, но по-близка до тази на СНрФИ. При пациентите със СНрФИ, честотата на хоспитализациите, свързани с декомпенсация на СН, са 30.9%, а тези при СНзФИ - 24.3%.¹⁹⁹ **Приблизително сходна е и честотата в нашата популация,** докато тази при СНмФИ (28.4%) е по-ниска. При СНмФИ е установен по-висок риск от свързани със СН рехоспитализации спрямо СНзФИ (HR 1.22, 95% CI 1.13-1.31). В GWTG-HF регистъра се съобщава за едногодишна честота на рехоспитализации 41.6% за СНмФИ, която е по-висока от тази при СНзФИ (37.4%) и по-близка до СНрФИ (42.4%).¹³³

5. Смъртността при СНмФИ и СНзФИ е сходна, а при СНрФИ – по-висока спрямо тези две групи СН в OPTIMIZE-HF регистъра¹⁹⁷, подобни са резултатите и в ADHERE.¹⁹⁸ В Canadian study данните са сходни (едногодишна смъртност за СНзФИ 22.2%, 21.3% за СНмФИ и 25.5% за СНрФИ), но разликата между трите групи не е статистически значима. В GWTG-HF регистъра едногодишната смъртност на СНмФИ (35.1%) е междинна, но по-близка до тази СНзФИ (35.6%), а при СНрФИ – 37.5%.¹⁹⁹ Метаанализ на данни от почти 40 000 пациенти установява, че рискът за смърт стръмно нараства за всеки 5 до 10% при ФИ под 40%, но този риск не е статистически значим при ФИ над 40%.²⁵ Подобно, в CHARM се установява HR 1.31 за обща смъртност на всеки 10% редукция на ЛКФИ под 45%.²⁰⁵ Сравнителен анализ на смъртността в групите СН < 40% и > 40% установява сходни предиктори за двете групи.²⁰⁶ Подобни са и данните от проведеното преди година проучване с 2039 пациенти със СН в Сингапур и Нова Зеландия: тези със СНзФИ и СНмФИ са били с по-нисък риск от смърт в сравнение със СНрФИ. Тази тенденция се запазва и при създаване

на модел, включващ възраст и пол (HR 0.49, 95% CI 0.38 - 0.65) за СНзФИ и (HR 0.50, 95% CI 0.34 - 0.73). При добавяне към модела и на АХ, ЗД, ИБС, NYHA ФК, ПМ, систолно артериално налягане, сърдечна честота, ЛББ, пациентите със СНзФИ и СНмФИ отново остават с по-нисък риск – (HR 0.62, 95% CI 0.46 – 0.85; $p < 0.01$) за СНзФИ и (HR 0.55, 95% CI 0.36 – 0.84; $p < 0.01$) за СНмФИ.¹⁹⁹ От направения сходен модел при нашите пациенти също се открива по-висок риск при СНрФИ (почти три пъти по висок от този при СНзФИ). За разлика от тези данни, обаче, показващи сходен риск при СНзФИ и СНмФИ, в нашата кохорта пациентите със СНмФИ имат значимо по-висок риск от смъртност от СНзФИ. Lam C. et al. установяват, че разликата в общата смъртност на трите групи се намалява, когато в модела се добави и стойностите на NT-proBNP със съответно (HR 1.19, 95% CI 0.84 – 1.68; $p = 0.33$) за СНзФИ и (HR 0.77, 95% CI 0.49 – 1.20; $p < 0.24$) за СНмФИ при приета за референтна групата със СНрФИ. Независимите предиктори общо за всички пациенти със СН в този анализ са възраст, ИБС, ФК клас по NYHA III и IV, ниското систолно артериално налягане и високият NT-proBNP, които са сходни с нашите предиктори.¹⁷¹ Като недостатък на нашия анализ е невъзможността за изследване на NT-proBNP в периода, когато са били хоспитализирани пациентите и невъзможността за включване на този показател в анализа.

6. В прогностично отношение СНмФИ заема междинно положение, като по клинични характеристики и прогноза е по-близка до СНрФИ. Проведеният ROC анализ на всички пациенти със СН показва, че граничната стойност на ФИ, която определя по-лошата прогноза, е 50%. Това ни дава основание да твърдим, че в прогностично отношение нашите пациенти могат да бъдат разделени на такива с ФИ над 50% и под 50%.

Трябва да се отбележи, че при пациентите със **СНрФИ** се установяват някои специфични само за тази група фактори, влияещи върху продължителността на живот, а именно: наличието на вторична митрална регургитация, артериална хипотония и напредналия ФК клас по NYHA.

Същите тези фактори корелират и с по-висока честота на рехоспитализации. Подобно на резултатите в Препоръките и при нашите пациенти терапията с бета блокери, АСЕ/АРБ и МРА е свързана с подобра прогноза.¹ При СНмФИ вторичната дилатация на дясна камера също е фактор, увеличаващ смъртността, а подобно на СНзФИ исхемичната етиология определя по-чести рехоспитализации.

КСБ и СН

Органичните клапни заболявания могат да причинят СН или да влошат клиничното протичане на съществуваща вече СН. От друга страна, застойна СН може да се развие като сериозно усложнение и при пациенти след клапна хирургия. Пациентите със СН и КСБ са с повишен риск от неблагоприятни събития, включително и внезапна сърдечна смърт. Philbin et al. съобщават, че 21% от хоспитализираните със СН пациенти са с придружаваща КСБ,²⁰⁷ а в проучването на Berry et al тази група пациенти са 25% от всички хоспитализирани.²⁰⁸ Този процент сред нашата популация е доста по-висок, вероятно поради недостатъчните доболнични грижи за пациента и късното търсене на медицинска помощ от негова страна. **Прави впечатление средната възраст на тази група пациенти -71.5 ± 10.7 години, която е по-голяма спрямо другите групи пациенти със СН. Редица проучвания установяват свързано с възрастта нарастване на честотата на КСБ.**

Друго характерно за изследваните от нас групи пациенти с **КСБ е преобладаването на женския пол (58.9%)**, подобно на популацията във Framingham Heart Study, където делът на жените е 61.5%.⁶⁶ Най-голяма е честотата на митралните пороци (48.3%), следвани комбинирани аортен с митрален клапен порок (19.2%), клапно протезираните (16.6%) и най-малка на аортните клапни пороци (15.9%).

От особен интерес за нас беше изследването на **честотата на рехоспитализации и смъртност при пациентите с КСБ и СН независимо от глобалната ФИ.** При нашите пациенти с КСБ и СН анализът показва

най-висока смъртност през 2-рата година (15.4%), като се задържа висока в съизмерима степен през третата и четвъртата година от проследяването (12.9%). В датско проучване Pecini R. et al. установяват, че прогнозата при пациентите със СН и съпътстваща КСБ е най-неблагоприятна спрямо тази при други етиологии на СН (HR 1.7, 95% CI 1.3–2.2, $p < 0.0001$). Най-висока смъртност в това проучване се отчита през първите две години: съответно 29.9% и 21.1%.²⁰⁹ The Framingham Heart Study също установява, че прогнозата при СН, дължаща се на КСБ, е по-лоша спрямо тази свързана с ИБС.⁶⁶ Това сходство между описаните две проучвания е важно, тъй като те имат различен дизайн и са проведени в различен времеви интервал. Въпреки подобрението в лечението на пациентите със СН, тези резултати помрачават прогнозата при пациентите със СН и КСБ. В същото датско проучване се установява, че СНзФИ, дължаща се на КСБ, е с по-висока смъртност спрямо тази в резултат на артериална хипертония. При нашите пациенти наличието на КСБ е един от факторите, увеличаващ смъртността както при СНзФИ, така и в другите две групи.²⁰⁹

Освен това, Rezzoug N. et al. установяват, че КСБ увеличава с 40% общата смъртност и 2.1 пъти сърдечно-съдовата смъртност, като тази група пациенти има и по-чести хоспитализации.²¹⁰ Nkomo et al. потвърждават, че при възрастни пациенти КСБ са голям и независим предиктор за прогнозата.²¹¹ Още повече, прави впечатление и наличието на висок процент ПМ сред пациентите с КСБ (77.1%) спрямо другите пациенти със СН.⁵⁷ Тези данни показват ползите от усилията на медицинските специалисти не само за намаляване на усложненията от КСБ, но за ранното им откриване, стриктно проследяване и своевременното изпращане за реконструктивна или протезна клапна хирургия, което вероятно е ключът към подобряване на прогнозата. Докато забавянето на диагнозата има относително по-малки последици при млади пациенти, то при възрастните нараства рискът от отказ за адекватно лечение поради напредналата възраст и коморбидности. The Euro Heart Survey и други проучвания установяват, че около 50% от

пациентите, приети за клапна хирургия, имат III или IV ФК по NYHA, което значително увеличава риска от постоперативни усложнения и повишена смъртност.²¹²

В заключение, нашите данни показват, че въпреки високата честота на рехоспитализации и смъртност, пациентите със СНзФИ имат по-благоприятна прогноза спрямо останалите две групи СН. Сред факторите, предсказващи преживяемостта и риска от повторни хоспитализации, се открояват и несърдечно-съдови фактори като анемия, бъбречна недостатъчност и МСБ, което налага повишено внимание на пациентите с тези заболявания. Терапията с АРБ води до значимо намаляване на честотата на рехоспитализации при СНзФИ. СНмФИ заема междинно положение спрямо останалите две групи, но с по-близки клинични и ЕхоКГ характеристики до тези със СНрФИ. Рискът от повторни хоспитализации е съизмерим при СНмФИ и СНрФИ и значително по-висок от този при СНзФИ. Смъртността при СНрФИ в изследваната от нас популация е почти два пъти по-висока спрямо СНзФИ, а в сравнение със СНмФИ тя започва да нараства след втората година, но не достига сигнификантна разлика за 5-годишен период на проследяване. Анемията, ПМ, бъбречната недостатъчност, левопредсърдната дилатация и повишеното пулмонално налягане са общи за трите групи фактори, влошаващи прогнозата. Това налага стриктно мониториране на тези пациенти с особено внимание към придружаващите заболявания.

5. ИЗВОДИ

1. Данните от изследваната от нас популация със СН показват, че честотата на рехоспитализации за 1-годишен период на проследяване е значимо пониска при СНзФИ (22.3%) спрямо другите две групи – СНмФИ и СНрФИ, които показват сходни резултати: 33.1% и 33.7%, съответно. Терапията с АРБ при СНзФИ редуцира риска от повторни хоспитализации с 50%.

2. Смъртността за среден период 5.8 години е сигнификантно повисока при СНрФИ (64%) спрямо СНзФИ (34.6%), докато при СНмФИ е 55.9%. Разликата в смъртността между СНмФИ и СНрФИ се увеличава след 2-та година, но без да достига статистически значима разлика.

3. Специфични сърдечно-съдови фактори за пациентите със СНзФИ, обуславящи по-неблагоприятна прогноза, са: хипертрофията на лява камера >13 mm, дилатацията на дясна камера, наличието на вторична трикуспидална регургитация и ЛББ от ЕКГ.

4. Сред факторите, предсказващи риска от повторни хоспитализации и преживяемостта при СНзФИ, се открояват и несърдечносъдови фактори като: анемия, бъбречна недостатъчност, мозъчносъдова болест, което налага особено внимание към пациентите с тези придружаващи заболявания.

5. Предсърдното мъждене е честа находка при нашите пациенти със СНзФИ (55.3%). Терапията за контрол на сърдечната честота при постоянно ПМ с дигоксин и калциев антагонист е свързана със сигнификантно повисока смъртност спрямо лечението с бета-блоккер.

6. Пациентите със СНмФИ имат сходни клинични и ЕхоКГ характеристики с тези със СНрФИ, а също така и съизмерим риск от рехоспитализации през 1-вата година след изписването.

7. Преживяемостта при СНмФИ намалява сигнификантно с напредване на възрастта (> 69 години), както и при наличието на КСБ, персистиращо ПМ, увеличени размери на ЛП и ДК с пулмонална хипертония, анемия.

8. При пациентите със СНрФИ се установяват някои специфични само за тази група фактори, които са свързани както с по-висока честота на рехоспитализации, така и с намалена продължителността на живота: наличието на вторична митрална регургитация, артериална хипотония и напреднал ФК клас по NYHA.

9. При нашите пациенти с КСБ и СН (независимо от глобалната ФИ) смъртността е най-висока през 2-та година (15.4%), като се задържа висока в съизмерима степен (12.9%) през третата и четвъртата година от проследяването. Най-неблагоприятна е прогнозата при пациентите с комбинирана МКБ и АоКБ и изолирана МКБ, следвани от тези с АоКБ и клапно протезираните пациенти.

10. Наличието на анемия, предсърдно мъждене, бъбречна недостатъчност, дилатация на ляво предсърдие и пулмонална хипертония са фактори, увеличаващи смъртността и при трите групи пациенти със СН.

6. ПРИНОСИ

6.1. С научно-теоретичен характер

1. Това е първото проучване у нас, в което се анализират рисковите фактори, етиологията, клиничните и ехокардиографските характеристики при три отделни групи пациенти със СН – със запазена, междинна и редуцирана ФИ.

2. За първи път у нас се установяват данни за факторите, свързани с честотата на **рехоспитализации** за 1-годишен период **и на смъртността** след 5.8 - годишно проследяване при пациенти със СНзФИ, СНмФИ и СНрФИ.

6.2. С научно-приложен характер

1. Доказва се, че в прогностичен план (по отношение на рехоспитализации и смъртност) пациентите от изследваната популация могат да бъдат разделени на две групи: с ФИ под и над 50%, което налага **и сходно поведение при пациентите със СНмФИ и СНрФИ.**

2. Създадени са прогностични модели от клинични и ехокардиографски показатели, **предсказващи повишен риск от рехоспитализации и смърт** при пациентите със СНзФИ, СНмФИ и СНрФИ, както и при тези с КСБ и СН независимо от глобалната ФИ.

6.3. С потвърдителен характер

1. Потвърждава се, че при пациенти със СНзФИ смъртността нараства при наличието на КСБ, $GFR < 60$ мл/мин, постоянно предсърдно мъждене при контрол на сърдечната честота с дигоксин и пулмонална хипертония.

2. Прогнозата при пациентите със СНзФИ се определя в значителна степен от тежестта на придружаващите несърдечни заболявания: анемия, хронично бъбречно заболяване, мозъчносъдова болест.

3. Потвърждава се, че пациентите с КСБ (особено комбинирана МКБ и АоКБ) и СН (независимо от ФИ) са високорискова група с най-неблагоприятна прогноза по отношение на рехоспитализации и смъртност.

4. Предсърдното мъждене, дилатацията на ЛП и повишеното систолно пулмонално налягане са фактори, влошаващи прогнозата и при трите изследвани групи СН – със запазена, междинна и редуцирана ФИ.

7. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В КОНГРЕСИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Публикации в научни списания

1. *Ralitsa Pancheva*, Nikolay Runev, Emil Manov, Evgeni Dimchovski, Blagovest Stoimenov, Vasil Kolev, Dobrin Vassilev. Which patients with heart failure and preserved ejection fraction in Bulgaria are more likely to be rehospitalized and have higher mortality rate? *Acta Medica Mediterranea*, 2019, 35: 2575.

2. *Р. Панчева*, Е. Манов, Бл. Стоименов, В. Колев, Н. Рунев. Има ли разлика в честотата на рехоспитализации и прогнозата при сърдечна недостатъчност с междинна спрямо редуцирана фракция на изтласкване? *Обща медицина*, 2019, 22(5): 58-63.

3. *Р. Панчева* и Д. Василев. Стратегии за лечение на предсърдно мъждене при пациенти със сърдечна недостатъчност. *Българска кардиология*, 2015, 21(4):25-33.

Участия в конгреси

4. **P1006.** R Pancheva; N Runev; E Manov; B Stoimenov; D Vassilev. Predictors of mid-term rehospitalization and mortality rates in Bulgarian patients with heart failure and preserved ejection fraction: a single-center study. Heart Failure Association – ESC, World Congress on Acute Heart Failure, 26-29 May 2018 Vienna, Austria.

5. **P2154.** R Pancheva; N Runev; E Manov; B Stoimenov; E Dimchovski; D Vassilev. Predictors of mid-term rehospitalization and mortality rates in Bulgarian patients with heart failure and mid-range ejection fraction: a single-center study. Heart Failure Association – ESC, World Congress on Acute Heart Failure, 26-29 May 2018 Vienna, Austria.

8. БИБЛИОГРАФИЯ

1. Ponikowski P, Voors A., Anker S. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* (2016) 37, 2129-2200
2. Wang TJ. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation* 2003;108:977-982.
3. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685-691.
4. Butler J, Fonarow GC, Zile MR, et al. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. *JACC Heart Fail* 2014;2:97-112.
5. McMurray JJ V, Adamopoulos S, Anker SD, et. al. Guidelines ESCC for P, Reviewers D. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart. *Eur J Heart Fail* 2012;14:803-869.
6. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93:1137-1146.
7. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, 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.
8. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J England*; 2004;25:1614-1619.
9. Ceia F, Fonseca C, Mota T, et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail* 2002;4:531–539.

10. van Riet EES, Hoes AW, Limburg A, et al. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *Eur J Heart Fail* 2014;16:772–777.
11. Filippatos G, Parissis JT. Heart failure diagnosis and prognosis in the elderly: the proof of the pudding is in the eating. *Eur J Heart Fail* 2011;13:467-471.
12. Rutten FH, Cramer M-JM, Grobbee DE, et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J* 2005;26:1887–1894.
13. Boonman-de Winter LJM, Rutten FH, Cramer MJM, et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2012;55:2154-2162.
14. Van Riet EES, Hoes AW, Wagenaar KP, et al. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail* 2016.
15. Abhayaratna WP, Smith WT, Becker NG, et al. Prevalence of heart failure and systolic ventricular dysfunction in older Australians: the Canberra Heart Study. *Med J Aust* 2006;184:151-154.
16. Tiller D, Russ M, Greiser KH, et al. Prevalence of symptomatic heart failure with reduced and with normal ejection fraction in an elderly general population – the CARLA study. *PLoS One* 2013;8:e59225.
17. Mureddu GF, Agabiti N, Rizzello V, et al. Prevalence of preclinical and clinical heart failure in the elderly. A population-based study in Central Italy. *Eur J Heart Fail* 2012;14:718-729.
18. Badano LP, Albanese MC, De Biaggio P, et al. Prevalence, clinical characteristics, quality of life, and prognosis of patients with congestive heart failure and isolated left ventricular diastolic dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:253-261.
19. Philbin EF, Rocco TA, Lindenmuth NW, et al. Systolic versus diastolic heart failure in community practice: clinical features, outcomes, and the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Med* 2000;109:605-613.

20. Magaña-Serrano JA, Almahmeed W, Gomez E, et al. Prevalence of heart failure with preserved ejection fraction in Latin American, Middle Eastern, and North African Regions in the I PREFER study (Identification of Patients With Heart Failure and PREserved Systolic Function: an epidemiological regional study. *Am J Cardiol* 2011;108:1289-1296.
21. Peyster E, Norman J, Domanski M. Prevalence and predictors of heart failure with preserved systolic function: community hospital admissions of a racially and gender diverse elderly population. *J Card Fail* 2004;10:49-54.
22. Hellermann JP, Jacobsen SJ, Reeder GS, et al. Heart failure after myocardial infarction: prevalence of preserved left ventricular systolic function in the community. *Am Heart J* 2003;145:742-748.
23. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med* 2015;175:996-1004.
24. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006;355:251-259.
25. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 2012;33:1750–1757.
26. Lam CSP, Solomon SD. The middle child in heart failure: heart failure with midrange ejection fraction (40–50%). *Eur J Heart Fail* 2014;16:1049-1055.
27. Hellermann JP, Goraya TY, Jacobsen SJ et al. Incidence of heart failure after myocardial infarction: is it changing over time? *J Epidemiol* 2003;157:1101-1107.
28. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the FraminghamHeart Study. *Circulation* 2002;106:3068-3072.
29. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: findings from OPTIMIZE-HF. *Arch Intern Med* 2008;168:847–854.

30. Velagaleti RS, Pencina MJ, Murabito JM, et al. Long-term trends in the incidence of heart failure after myocardial infarction. *Circulation* 2008;118:2057-2062.
31. Goldberg RJ, Spencer FA, Yarzebski J et al. A 25-year perspective into the changing landscape of patients hospitalized with acute myocardial infarction (the Worcester Heart Attack Study). *Am J Cardiol* 2004;94:1373-1378.
32. Spencer FA, Meyer TE, Goldberg RJ, et al. Twenty year trends (1975–1995) in the incidence, in-hospital and long-term death rates associated with heart failure complicating acute myocardial infarction: a communitywide perspective. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1378-1387.
33. Ezekowitz JA, Kaul P, Bakal JA, et al. Declining in-hospital mortality and increasing heart failure incidence in elderly patients with first myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:13-20. [PubMed:19118718]
34. Pancheva R. and D. Vassilev. Treatment strategies of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Bulgarian Cardiology XXI*, 2015, № 4.
35. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996;275:1557–1562.
36. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population; The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 1999;20:447–455.
37. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997;277:739–745.
38. Chapman N, Neal B. Prospectively designed overviews of recent trials comparing antihypertensive regimens based on different drug classes. *Curr Hypertens Rep* 2001;3:340–349.
39. Ingelsson E, Sundström J, Arnlöv J, et al. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA* 2005;294:334–341.
40. Kannel WB. Incidence and epidemiology of heart failure. *Heart Fail Rev* 2000;5:167–173.

41. Bibbins-Domingo K, Lin F, Vittinghoff E, Barrett-Connor E, et al. Predictors of heart failure among women with coronary disease. *Circulation* 2004;110:1424–1430.
42. From AM, Leibson CL, Bursi F, et al. Diabetes in heart failure: prevalence and impact on outcome in the population. *Am J Med* 2006;119:591–599.
43. Kannel WB, Ho K, Thom T. Changing epidemiological features of cardiac failure. *Br Heart J* 1994;72:S3-S9.
44. Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1628-1637.
45. Kronmal RA, Cain KC, Ye Z, Omenn GS. Total serum cholesterol levels and mortality risk as a function of age. A report based on the Framingham data. *Arch Intern Med* 1993;153:1065-1073.
46. Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, et al. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail* 1997;3:249-254.
47. Hoffman RM, Psaty BM, Kronmal RA. Modifiable risk factors for incident heart failure in the coronary artery surgery study. *Arch Intern Med* 1994;154:417-423.
48. Suskin N, Sheth T, Negassa A, Yusuf S. Relationship of current and past smoking to mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1677-1682.
49. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:305-313.
50. Goldberg RJ, Spencer FA, Farmer C, et al. Incidence and hospital death rates associated with heart failure: a community-wide perspective. *Am J Med* 2005;118:728-734.
51. Curtis JP, Selter JG, Wang Y, et al. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med* 2005;165:55-61.

52. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, et al. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1439-1444.
53. Bibbins-Domingo K, Lin F, Vittinghoff E et al. Renal insufficiency as an independent predictor of mortality among women with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1593-1600.
54. Schocken DD, Benjamin EJ, Fonarow GC, et al. Prevention of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2008;117:2544-2565.
55. Zarrinkoub R, Wettermark B, Wandell P, et al. The epidemiology of heart failure, based on data for 2.1 million inhabitants in Sweden. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(9):995–1002.
56. Schocken DD, Arrieta MI, Leaverton PE, et al. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20(2):301-6.
57. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, et al. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(4 Suppl A):6A-13A.
58. Ohlmeier C, Mikolajczyk R, Frick J, et al. Incidence, prevalence and 1-year all-cause mortality of heart failure in Germany: a study based on electronic healthcare data of more than six million persons. *Clin Res Cardiol.* 2015;104(8):688–96.
59. Gomez-Soto FM, Andrey JL, Garcia-Egido AA, et al. Incidence and mortality of heart failure: a communitybased study. *Int J Cardiol.* 2011;151(1):40-5.
60. Ni H. Prevalence of self-reported heart failure among US adults: results from the 1999 National Health Interview Survey. *Am Heart J.* 2003;146(1):121-8.
61. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(3):317-27.

62. Bursi F, Weston SA, Redfield MM, et al. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA*. 2006;296(18):2209-16.
63. Goyal P, Almarzooq ZI, Horn EM, et al. Characteristics of hospitalizations for heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Med*. 2016;129(6):635 e15-26.
64. Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, et al. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *Eur Heart J*. 2013;34(19):1424-31.
65. Wenger NK, Speroff L, Packard B. Cardiovascular health and disease in women. *N Engl J Med*. 1993;329 (4):247-56.
66. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, et al. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation*. 1993;88 (1):107-115.
67. Vaartjes I, Hoes AW, Reitsma JB, et al. Age- and gender-specific risk of death after first hospitalization for heart failure. *BMC Public Health*. 2010;10:637.
68. Martinez-Selles M, Doughty RN, Poppe K, et al. Meta-Analysis Global Group In Chronic Heart F. Gender and survival in patients with heart failure: interactions with diabetes and aetiology. Results from the MAGGIC individual patient meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(5):473-9.
69. O'Meara E, Clayton T, McEntegart MB, et al. Sex differences in clinical characteristics and prognosis in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation*. 2007; 115(24):3111-20.
70. Deswal A, Bozkurt B. Comparison of morbidity in women versus men with heart failure and preserved ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2006;97(8):1228-31.
71. Lam CS, Carson PE, Anand IS, et al. Sex differences in clinical characteristics and outcomes in elderly patients with heart failure and preserved ejection fraction: the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) trial. *Circ Heart Fail*. 2012;5(5):571-8.

72. Rodriguez F, Wang Y, Johnson CE, et al. National patterns of heart failure hospitalizations and mortality by sex and age. *J Card Fail.* 2013;19(8):542-9.
73. Parashar S, Katz R, Smith NL, et al. Race, gender, and mortality in adults > or \geq 65 years of age with incident heart failure (from the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol.* 2009;103 (8):1120-7.
74. Adams KF Jr, Sueta CA, Gheorghiade M, et al. Gender differences in survival in advanced heart failure. Insights from the FIRST study. *Circulation.* 1999;99(14):1816-21.
75. Martinez-Selles M, Dominguez M, Martinez E, et al. Women with left ventricular ejection fraction \leq 20% have better prognosis than men. *Int J Cardiol.* 2007;120(2):276-8.
76. Ghali JK, Krause-Steinrauf HJ, Adams KF et al. Gender differences in advanced heart failure: insights from the BEST study. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(12):2128-34.
77. Hsich EM, Grau-Sepulveda MV, Hernandez AF, et al. Sex differences in in-hospital mortality in acute decompensated heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Am Heart J.* 2012;163(3):430-7-437 e1-3.
78. Nakada Y, Kawakami R, Nakano T, et al. Sex differences in clinical characteristics and long-term outcome in acute decompensated heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016;310(7):H813–20.
79. Zsilinszka R, Shrader P, DeVore AD, et al. Sex differences in the management and outcomes of heart failure with preserved ejection fraction in patients presenting to the emergency department with acute heart failure. *J Card Fail.* 2016;22(10):781–8.
80. Kajimoto K, Minami Y, Sato N, et al. Investigators of the Acute Decompensated Heart Failure Syndromes Registry. Gender differences in left ventricular ejection fraction and outcomes among patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol.* 2017;119:1623-30.
81. Chin MH, Goldman L. Gender differences in 1-year survival and quality of life among patients admitted with congestive heart failure. *Med Care.* 1998;36(7):1033-46.

82. Stewart S, Ekman I, Ekman T, et al. Population impact of heart failure and the most common forms of cancer: a study of 1 162 309 hospital cases in Sweden (1988 to 2004). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3(6):573-80.
83. Hoekstra T, Jaarsma T, van Veldhuisen DJ, et al. Quality of life and survival in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2013;15 (1):94-102.
84. Riegel B, Moser DK, Carlson B, et al. Gender differences in quality of life are minimal in patients with heart failure. *J Card Fail*. 2003;9(1):42-48.
85. Friedman MM. Gender differences in the health related quality of life of older adults with heart failure. *Heart Lung*. 2003;32(5):320-327.
86. Simon Msimo, Boutouyrie P, Narayanan K, et al. Sex disparities in ideal cardiovascular health. *Heart (British Cardiac Society)*. 2017;103:1595-1601.
87. Dunlay SM, Weston SA, Jacobsen SJ, et al. Risk factors for heart failure: a population-based case-control study. *Am J Med*. 2009;122(11):1023-1028.
88. Hsich EM, Pina IL. Heart failure in women: a need for prospective data. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(6):491-498.
89. Azad N, Kathiravelu A, Minoosepeher S, et al. Gender differences in the etiology of heart failure: a systematic review. *J Geriatr Cardiol*. 2011;8 (1):15-23.
90. Galvao M, Kalman J, DeMarco T, et al. Gender differences in in-hospital management and outcomes in patients with decompensated heart failure: analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Card Fail*. 2006;12 (2):100-107.
91. Frazier CG, Alexander KP, Newby LK, et al. Associations of gender and etiology with outcomes in heart failure with systolic dysfunction: a pooled analysis of 5 randomized control trials. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49 (13):1450-1458.
92. Petrie MC, Dawson NF, Murdoch DR, et al. Failure of women's hearts. *Circulation*. 1999;99 (17):2334-2341.
93. Van Deursen VM, Urso R, Laroche C, et al. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(1):103-111.

94. Pitt B. Male gender, diabetes, COPD, anemia, and creatinine clearance < 30 mL/min predicted hospitalization after heart failure diagnosis. *Ann Intern Med.* 2010;152(8): JC4-2-3.
95. Hopper I, Kotecha D, Chin KL, et al. Comorbidities in heart failure: are there gender differences? *Curr Heart Fail Rep.* 2016;13(1):1-12.
96. Gan SC, Beaver SK, Houck PM, et al. Treatment of acute myocardial infarction and 30-day mortality among women and men. *N Engl J Med.* 2000;343(1):8-15.
97. Berg J, Bjorck L, Nielsen S, et al. Sex differences in survival after myocardial infarction in Sweden, 1987–2010. *Heart.* 2017;103(20):1625-1630.
98. Meyer S, van der Meer P, van Deursen VM, et al. Neurohormonal and clinical sex differences in heart failure. *Eur Heart J.* 2013;34(32):2538-2547.
99. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a metaanalysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(9):1529-1538.
100. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme-inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart-failure (Vol 273, Pg 1450, 1995). *JAMA - J Am Med Assoc.* 1995;274(6):462–2.
101. Hudson M, Rahme E, Behloul H, et al. Sex differences in the effectiveness of angiotensin receptor blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors in patients with congestive heart failure – a population study. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(6-7):602-609.
102. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med.* 1996;334(21):1349–1355.
103. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al., Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study G. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;344(22):1651-1658.

104. Leizorovicz A, Lechat P, Cucherat M, et al. Bisoprolol for the treatment of chronic heart failure: a meta-analysis on individual data of two placebocontrolled studies – CIBIS and CIBIS II. *Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study. Am Heart J.* 2002;143(2):301–7.
105. Ghali JK, Pina IL, Gottlieb SS, et al, Group M-HS. Metoprolol CR/XL in female patients with heart failure: analysis of the experience in Metoprolol Extended-Release Randomized Intervention Trial in Heart Failure (MERITHF). *Circulation.* 2002;105 (13):1585-1591.
106. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364(1):11-21.
107. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med.* 1999;341(10):709-717.
108. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. Cardiac Resynchronization- Heart Failure Study I. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352(15):1539-1549.
109. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure I. *Cardiac Resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. N Engl J Med.* 2004;350(21):2140-2150.
110. Hsieh EM, Naftel DC, Myers SL, et al. Should women receive left ventricular assist device support?: findings from INTERMACS. *Circ Heart Fail.* 2012;5(2):234-240.
111. Sherazi S, Kuttyifa V, McNitt S, et al. Effect of gender on the risk of neurologic events and subsequent outcomes in patients with left ventricular assist devices. *Am J Cardiol.* 2017;119(2):297-301.
112. Meeteren JV, Maltais S, Dunlay SM, et al. Multi-institutional outcome analysis of patients undergoing left ventricular assist device implantation stratified by sex and race. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36 (1):64-70.
113. Morris AA, Pekarek A, Wittersheim K, et al. Gender differences in the risk of stroke during support with continuous-flow left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34(12):1570-1577.

114. Tsao CI, Chen RJ, Chou NK, et al. The influence of gender on survival after heart transplantation. *Transplant Proc.* 2008;40 (8):2634-2635.
115. Brucks S, Little WC, Chao T, et al. Contribution of left ventricular diastolic dysfunction to heart failure regardless of ejection fraction. *Am J Cardiol* 2005;95:603-606.
116. Tan YT, Wenzelburger F, Lee E, et al. The pathophysiology of heart failure with normal ejection fraction: exercise echocardiography reveals complex abnormalities of both systolic and diastolic ventricular function involving torsion, untwist, and longitudinal motion. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:36-46.
117. Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, et al. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:447-456.
118. Triposkiadis F, Pieske B, Butler J, et al. Global left atrial failure in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016;18: 1307–1320.
119. Von Roeder M, Rommel KP, Kowallick JT, et al. Influence of left atrial function on exercise capacity and left ventricular function in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;10:e005467.
120. Benedict CR, Weiner DH, Johnstone DE, et al. Comparative neurohormonal responses in patients with preserved and impaired left ventricular ejection fraction: results of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Registry. The SOLVD Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:146A153A.
121. Seravalle G, Quarti-Trevano F, Dell’Oro R, et al. Sympathetic and baroreflex alterations in congestive heart failure with preserved, midrange and reduced ejection fraction. *J Hypertens* 2019;37:443-448.
122. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2013;15:808817.
123. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539-2550.

124. Dokainish H, Nguyen JS, Bobek J, et al. Assessment of the American Society of Echocardiography-European Association of Echocardiography guidelines for diastolic function in patients with depressed ejection fraction: an echocardiographic and invasive haemodynamic study. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:857-864.
125. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:233-270.
126. Cohen GI, Pietrolungo JF, Thomas JD, et al. A practical guide to assessment of ventricular diastolic function using Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1753–1760.
127. Gilman G, Nelson TA, Hansen WH, et al. Diastolic function: a sonographer's approach to the essential echocardiographic measurements of left ventricular diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:199–209.
128. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:165–193.
129. Nishimura RA, Appleton CP, Redfield MM, et al. Noninvasive doppler echocardiographic evaluation of left ventricular filling pressures in patients with cardiomyopathies: a simultaneous Doppler echocardiographic and cardiac catheterization study. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1226–1233.
130. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler catheterization study. *Circulation* 2000;102:1788–1794.
131. Redfield MM. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2016;375:1868-1877.
132. Abbate A, Arena R, Abouzaki N, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: Refocusing on diastole. *Int J Cardiol* 2015;179:430-40.

133. Desai AS, Jhund PS. After TOPCAT: What to do now in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Eur Heart J* 2016;37:3135-3140.
134. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006; 355: 260-9.
135. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*, 2017.
136. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, et al. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 2018.pii:CIRCULATIONAHA.118.034646.
137. Borlaug BA, Lam CS, Roger et al. Contractility and Ventricular Systolic Stiffening in Hypertensive Heart Disease: Insights into the Pathogenesis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:410-418.
138. Shah AM. Ventricular Remodeling in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Curr Heart Fail Rep* 2013;10:341-349.
139. Ahmed A, Aronow WS, et al. Higher New York Heart Association classes and increased mortality and hospitalization in patients with heart failure and preserved left ventricular function. *Am Heart J* 2006;151:444-450.
140. Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, et al. Get With the Guidelines Scientific Advisory Committee and Investigators . Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation* 2012; 126: 65-75.
141. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. PRISMA Group . Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *Ann Intern Med* 2009; 151: 264-269.
142. Gomez-Otero I, Ferrero-Gregori A, Varela Roman A, et al. Mid-range ejection fraction does not permit risk stratification among patients hospitalized for heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2017; 70: 338–346.
143. Margolis G, Khoury S, Ben-Shoshan J, et al. Prognostic implications of mid-range left ventricular ejection fraction on patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2017; 120: 186-190.

144. Coles AH, Tisminetzky M, Yarzebski J, et al. Magnitude of and prognostic factors associated with 1-year mortality after hospital discharge for acute decompensated heart failure based on ejection fraction findings. *J Am Hear Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis* 2015; 4: e002303.
145. Rickenbacher P., Kaufmann B., Maeder M., et al. Heart failure with midrange ejection fraction: a distinct clinical entity? Insights from the Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF) *European Journal of Heart Failure* (2017) Dec;19(12):1586-1596
146. Lauritsen J., Gustafsson F. and Abdulla J. Characteristics and long-term prognosis of patients with heart failure and mid-range ejection fraction compared with reduced and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *ESC HEART FAILURE ESC Heart Failure* 2018; 5: 685-694
147. Piepoli M., Hoes A., Agewall S., et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). *Eur Heart J*, 2016; 37(29):2315-2381.
148. Рунев. Н. Инвазивна оценка на диастолната левокамерна функция. Монография, София, 2014, ISBN: 978-954-9318-30-2
149. Ташева, Р., Мл. Григоров, Н. Рунев, К. Витлиянова. Клинично значение на NT-proBNP за оценка на левокамерното налягане на пълнене при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване. *Българска кардиология*. № 3/2015, 33-38
150. Каназирев Б. Преживяемост и прогноза при пациенти със сърдечна недостатъчност и нарушена левокамерна систолна и сегментна функция. Автореферат
151. Великова, Ц., Т. Великов, Е. Красиминова, и сътр. Самооценка на здравето като аспект на качеството на живот при пациенти със сърдечно-съдови заболявания. *ССЗ*, №2, 2017.

152. Ангелов А. и Й. Йотов. Честотата и рискови фактори за рехоспитализация при болни със сърдечна недостатъчност. Българска кардиология, 2013, 19, № 2.
153. Рунев, Н., Ч. Панайотов, Ю. Джоргова, Ч. Начев. Диастолна функция на лява камера при исхемична дилатативна кардиомиопатия – инвазивна оценка. Българска кардиология. 1998, 2:38-42.
154. Рунев, Н., Е. Манов. Диастолна асинхронност и бързо пълнене на исхемична лява камера при запазена систолна функция – инвазивна оценка. Годишен медицински сборник на ИМАБ, том 6, No 1:100-105, 2000 г.
155. Великова, Ц., Е. Красиминова, Т. Великов, и сътр. Качество на живот, оценено чрез въпросник, при пациенти със сърдечно-съдови заболявания. Сърдечно-съдови заболявания. № 2/2017.
156. Вълва, Т., И. Даскалов, К. Рамшев. Иновативна стратегия за мониториране на терапевтичната ефективност при болни с остра левостранна сърдечна недостатъчност. Сърдечно-съдови заболявания. № 3/2018
157. Великова, Цв., Е. Красиминова, Р. Парапунова, и сътрудници. Влияе ли лекуващият лекар на качеството на живот при пациентите със сърдечно-съдови заболявания? Сърдечно-съдови заболявания № 3/2017.
158. Веков. Т. Икономическа оценка на здравни програми за лечение на сърдечна недостатъчност. Сърдечно-съдови заболявания. № 1/2013.
159. Витлиянова К. Хронична сърдечна недостатъчност. Автореферат.
160. Сомлева, Д., Е. Кинова, Н. Спасова, и сътрудници. Артериална ригидност при пациенти със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване. Сърдечно-съдови заболявания № 3/2017.
161. Найденов Ст. и Т. Донова. Предсърдно мъждене и сърдечна недостатъчност – клиничен и инструментален анализ. Сърдечно-съдови заболявания № 3/2011.
162. McMurray J., Adamopoulos S. Anker S., et al. 2012 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal (2012) 33, 1787-1847.

163. Baumgartner, H, Falk, V, Bax, JJ , et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease, *European Heart Journal*, Volume 38, Issue 36, 21 September 2017, Pages 2739–2791.
164. Mancia, G, Fagard, R, Narkiewicz, K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*, 2013;34:2159-2219.
165. Ryde'n, L, Grant, P, Anker S, et al. Diabetes, Pre-Diabetes and Cardiovascular Diseases developed with the EASD. *Eur Heart J*, 2013;34:3035-3087.
166. Victor Mor-Avi, Roberto M. Lang, Luigi P. Badano, et. al. Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications. March 2011 Volume 24, Issue 3, Pages 277–313.
167. Baumgartner H., Hung J., Bermejo J., et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *European Journal of Echocardiography*, Volume 10, Issue 1, January 2009, Pages 1–25.
168. Nagueh S., Appleton C., Gillebert T., et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *European Journal of Echocardiography* (2009) 10, 165–193.
169. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail*. 2016 Jun;18(6):613-25
170. Farré N, Lupon J, Roig E et al. Clinical characteristics, one-year change in ejection fraction and long-term outcomes in patients with heart failure with mid-range ejection fraction: a multicentre prospective observational study in Catalonia (Spain). *BMJ Open* 2017;7:e018719.
171. Lam CSP, D166onal E, Kraigher-Krainer E, et al. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2011;13:18e28.
172. Varadarajan P, Pai RG. Prognosis of congestive heart failure in patients with normal versus reduced ejection fractions: results from a cohort of 2,258 hospitalized patients. *J Card Fail* 2003;9:107-112.

173. Gottdiener JS, McClelland RL, Marshall R, et al. Outcome of congestive heart failure in elderly persons: influence of left ventricular systolic function. The Cardiovascular Health Study. *Ann Intern Med* 2002; 137: 631-639.
174. Quiroz R, Doros G, Shaw P, et al. Comparison of characteristics and outcomes of patients with heart failure preserved ejection fraction versus reduced left ventricular ejection fraction in an urban cohort. *Am J Cardiol* 2014; 113: 691-696.
175. Somaratne JB, Berry C, McMurray JJ, et al. The prognostic significance of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: a literature-based meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 855-862.
176. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group, *N. Engl. J. Med.* 316 (23) (1987) 1429-1435.
177. Rickenbacher P, Pfisterer M, Burkard T, et al. Why and how do elderly patients with heart failure die? Insights from the TIME-CHF study. *Eur J Heart Fail* 2012;14:1218-1229.
178. Cohn JN, Archibald D., Phil M. et al. „Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure“. *The New England Journal of Medicine.* 1986. 314(24):1547-52.
179. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I. Diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. 2002; 105: 1387–1393.
180. Kerzner R, Gage BF, Freedland KE, et al. Predictors of mortality in younger and older patients with heart failure and preserved or reduced left ventricular ejection fraction. *Am Heart J* 2003; 146: 286-90.
181. Anand I, McMurray J.J., Whitmore J., et al. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure, *Circulation* 110 (2) (2004) 149-154.
182. McCullough P., Barnard D., Clare R., et al., Anemia and associated clinical outcomes in patients with heart failure due to reduced left ventricular systolic function, *Clin. Cardiol.* 36 (10) (2013) 611-620.

183. Hosoda J., Ishikawa T., Matsushita K., et al. Impact of renal insufficiency on long-term clinical outcome in patients with heart failure treated by cardiac resynchronization therapy, *J. Cardiol.* 60 (4) (2012) 301–305.
184. Vergaro G., Ghionzoli N., Innocenti L., et al. Noncardiac Versus Cardiac Mortality in Heart Failure With Preserved, Midrange, and Reduced Ejection Fraction. *Journal of the American Heart Association.* 2019;8:e013441.
185. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, et al. OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. 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;50:768e777.
186. Lenzen MJ, Scholte op Reimer WJM, Boersma E, 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;25:1214e1220.
187. Solomon SD, Janardhanan R, Verma A et al. Effect of angiotensin receptor blockade and antihypertensive drugs on diastolic function in patients with hypertension and diastolic dysfunction: A randomised trial. *Lancet*, 2007; 369: 2079–2087.
188. Tsutsui, H, Tsuchihashi-Makaya, M, Kinugawa, S. Clinical characteristics and outcomes of heart failure with preserved ejection fraction: Lessons from epidemiological studies. *Journal of Cardiology* 2010;55:13-22.
189. O’Meara E, Clayton T, McEntegart MB et al. Clinical correlates and consequences of anemia in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Program. *Circulation* 2006;113: 986-994.
190. Katz SD, Rao R, Berman JW, et al. Pathophysiological correlates of increased serum tumor necrosis factor in patients with congestive heart failure. Relation to nitric oxide-dependent vasodilation in the forearm circulation. *Circulation* 1994;90:12-16.
191. Hamaguchi S, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, et. al, The JCARECARD Investigators. Anemia is an independent predictor of long-term adverse outcomes in patients hospitalized with heart failure in Japan—A report from the JCARE-CARD. *Circ J* 2009;73:1901-1908.

192. Kotecha, D, Lam, C, Veldhuisen, D, et al. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2016 Nov 15;68(20): 2217-2228.
193. Sartipy U, Dahlström U, Edner M, et. al. Predicting survival in heart failure: validation of the MAGGIC heart failure risk score in 51,043 patients from the Swedish heart failure registry. *Eur J Heart Fail.* 2014 Feb;16(2):173-179.
194. Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A et al. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction: Results from the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47: 1997–2004.
195. Rusinaru D, Leborgne L, Peltier M, et al. Effect of atrial fibrillation on longterm survival in patients hospitalised for heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*, 2008; 10: 566–572.
196. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 62:e147-239.
197. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, 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; 50:768-77.
198. Sweitzer NK, Lopatin M, Yancy CW, et al. Comparison of clinical features and outcomes of patients hospitalized with heart failure and normal ejection fraction (> or 55%) versus those with mildly reduced (40% to 55%) and moderately to severely reduced (<40%) fractions. *Am J Cardiol*, 2008; 101:1151–6.
199. Cheng RK, Cox M, Neely ML, et al. Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the Medicare population. *Am Heart J*, 2014; 168: 721-730.

200. Lee DS, Gona P, Vasan RS, et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the Framingham Heart Study of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*, 2009; 119:3070-3077.
201. Gómez-Otero I, Ferrero-Gregori A, Varela Román A, et al. Mid-range ejection fraction does not permit risk stratification among patients hospitalized for heart failure. *Rev Esp Cardiol* 2017;70:338-346.
202. Farmakis D, Simitsis P, Bistola V, et al. Acute heart failure with mid-range left ventricular ejection fraction: clinical profile, inhospital management, and short-term outcome. *Clin Res Cardiol* 2017;106:359-68.
203. Pascual-Figal DA, Ferrero-Gregori A, Gomez-Otero I, et al. Midrange left ventricular ejection fraction: Clinical profile and cause of death in ambulatory patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*, 2017; 240:265–70.
204. Vedin O, Lam CSP, Koh AS, et al. Significance of ischemic heart disease in patients with heart failure and preserved, midrange, and reduced ejection fraction: a nationwide cohort study. *Circ Heart Fail* 2017;10:e003875.
205. Solomon SD, Anavekar N, Skali H, et al. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation* 2005;112:3738-44.
206. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J* 2013;34:1404-13.
207. Philbin, E.F., T.G DiSalvo. The influence of race and gender on process of care, resource utilization, and hospital-based outcomes in congestive heart failure *pAm J Cardiol*, 82 (1998), pp. 76-81
208. Berry C1, Murdoch DR, McMurray JJ. Economics of chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2001 Jun;3(3):283-91.
209. Pecini R, Møllera DV, Torp-Pedersenb C, et al. Heart failure etiology impacts survival of patients with heart failure. June 2, 2011 Volume 149, Issue 2, Pages 211-215

210. Rezzoug N, Vaes B, Meester C, et al. The clinical impact of valvular heart disease in a population-based cohort of subjects aged 80 and older *BMC Cardiovasc Disord*, 16 (2016), p. 7
211. Nkomo VT., Gardin J., Skelton T., et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study *Lancet*, 368 (2006), pp. 1005-1011
212. Iung B., Baron G., Butchart EG., et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease *Eur Heart J*, 24 (2003), pp. 1231-1243.

9. ПРИЛОЖЕНИЯ

УНИВЕРСИТЕТСКА БОЛНИЦА АЛЕКСАНДРОВСКА
КЛИНИКА ПО ПРОПЕДЕВТИКА НА ВЪТРЕШНИТЕ БОЛЕСТИ

“ПРОФ. Д-Р СТОЯН КИРКОВИЧ”

Ръководител: *проф. д-р Огнян Георгиев, дмн*

ОТДЕЛЕНИЕ ПО КАРДИОЛОГИЯ

Началник: *доц. д-р Николай Рунев, дм*

Ул. “Св. Георги Софийски” № 1, София – 1431, тел.:02/92-30-461

ИНФОРМИРАНО СЪГЛАСИЕ

ЗА УЧАСТИЕ НА ПАЦИЕНТИ В ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИ ПРОЕКТ
на тема *„РЕХОСПИТАЛИЗАЦИИ И СМЪРТНОСТ ПРИ ХРОНИЧНА
СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ“*

Водещ изследовател: *д-р Ралица Димитрова Панчева*

Място на провеждане: *УМБАЛ „Александровска“ ЕАД, Катедра по
пропедевтика на вътрешните болести, Клиника по кардиология*

Адрес: *ул. „Георги Софийски” № 1, 1431 София*

Лице за контакт: *д-р Ралица Димитрова Панчева*

Служебен телефон: 02/923 05 05

Мобилен: + 359 883 589 866

e-mail: *ralitsa.panceva@abv.bg*

Това информирано съгласие е насочено към пациенти, посещаващи Клиниката по Кардиология към Катедра пропедевтика на вътрешните болести, УМБАЛ „Александровска“ ЕАД, които са поканени да участват в изсле-

дователски проект на тема „Рехоспитализации и смъртност при хронична сърдечна недостатъчност”.

Уважаеми господине/госпожо,

Моля, прочетете следните разяснения, чрез които да се запознате с целите, методите и ползите от настоящия проект. Прочете внимателно предоставената Ви информация и се запознайте със съдържанието ѝ. Ако след това у вас все още има неясноти, не се колебайте да се обърнете към някои от изследователите за допълнителни разяснения, за да сте сигурен, че сте разбрали напълно целта и методите на изследването.

При съгласие от Ваша страна ще Ви бъдат извършени следните процедури:

1. Събиране на информация относно вашите заболявания, включително сегашна анамнеза, коморбидност, фамилна обремененост и рискови фактори.

2. Физикален преглед:

а. Измерване на ръст, тегло, определяне на индекс на телесна маса.

б. Аускултация на бял дроб и сърце.

в. Измерване на артериално налягане.

д. Перкусия и палпация на корем.

е. Изследване на артериален пулс.

ф. Изследване на отоци по долни крайници.

3. Извършване на ЕКГ.

4. Ехокардиография.

5. Холтер ЕКГ.

6. Рентгенография на бял дроб и сърце.

7. Вземане на венозна кръв за изследване на: пълна кръвна картина; креатинин, електролити, чернодробни показатели, кръвна захар, липиден профил.

Всички проведени изследвания са напълно безвредни. На Вас няма да бъде провеждано лечение с неизпитани медикаменти.

Декларирам, че участвам напълно доброволно в изследователския проект на тема „Рехоспитализации и смъртност при хронична сърдечна недостатъчност”, ръководен от д-р Ралица Панчева.

Беше ми обяснено какви изследвания ще бъдат проведени по време на провежданото проучване. Разяснено ми беше, че участието ми е свързано със събиране на информация, която ще послужи в академичната работа на Медицински Университет, Медицински Факултет, град София.

Запознат/-а съм с целите, методите, институционалната принадлежност на изследователите и очакваните ползи от проучването.

Запознат/-а съм с необходимостта и начина на събиране на материалите за изследване, които трябва да се набавят: вземане на венозна кръв.

Запознат/-а съм с евентуалната вреда и минимален риск, който се изразява в рамките на рутинно еднократно взимане на венозна кръв чрез венепункция.

Запознат/-а съм с процедурите за събиране на лична информация и гарантиране на конфиденциалността ѝ.

Участването ми в проекта е напълно доброволно и няма да ми бъде запла-тено за него. Мога да се откажа от участие по всяко време, като за това няма да понеса административни или юридически санкции.

Личните данни и резултатите от изследването ще се съхраняват, обработват и представят в съответствие със Закона за защита на личните данни.

*Резултатите от проучването за всеки пациент по отделно ще се съхраняват в съответствие с действащия в момента **Кодекс на професионалната етика** — **Раздел IV** — **Лекарска тайна** — чл.51-чл.55.*

Име:.....

Подпис:.....

Дата:.....

Изследовател:.....

Подпис:.....

Дата:.....

Информация за пациента

Целта на настоящото проучване е да се анализират рисковите фактори, етиологията и придружаващите заболявания при пациенти със СНзФИ, СНмФИ, СНрФИ и да се установят факторите, асоциирани с честотата на рехоспитализации и смъртност в тези подгрупи СН.

За да изпълним поставените цели ще извършим следните изследвания: снемане анамнеза по отношение на настоящи оплаквания, коморбидност, фамилна обремененост и рискови фактори.

1. **Физикален преглед**, който ще включва — измерване на ръст, тегло, определяне на индекс на телесна маса, аускултация на бял дроб и сърце, измерване на артериално налягане, перкусия и палпация на корем, изследване на артериални пулсации, изследване на долни крайници за отоци .

2. **Извършване на ЕКГ, ехокардиография, рентгенография на бял дроб и сърце.**

3. **Вземане на венозна кръв** за изследване на пълна кръвна картина; креатинин, електролите, чернодробна функция, кръвна захар, липиден профил,

- Ползите от настоящето проучване са свързани с анализ на рисковите фактори, етиологията и придружаващите заболявания при пациенти със СНзФИ, СНмФИ, СНрФИ, както и пациентите с КСБ, анализ на честотата на рехоспитализации и смъртност в трите подгрупи, установяване на факторите, свързани с по-висока честота на смъртност и рехоспитализации. Поради липсата на национален регистър за пациенти със СН, тези данни биха допринесли за по-точното характеризиране на пациентите от всяка една група със СН, за сравняване с данните в литературата и ще имат клинично значение в определянето на лечебно-диагностичния подход. С данните за рехоспитализациите могат да се оценят възможностите на доболничната помощ за мониториране на тези пациенти и да се прецени тежестта, която представляват те за здравната система у нас.