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

АВТОРЕФЕРАТ

на 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

Дисертационният труд е **147** стандартни машинописни страници, съдържа **26** таблици и **141** фигури. Литературната справка включва **212** заглавия – **14** на кирилица и **198** на латиница.

Изследванията, свързани с дисертацията, и проследяването на пациентите са извършени в Клиниката по пропедевтика на вътрешните болести на УМБАЛ „Александровска“ при МУ – София.

Дисертантът е лекар и асистент в КПВБ на УМБАЛ „Александровска“, МУ – София.

Дисертационният труд е обсъден и насрочен за защита от Катедрения съвет на Катедра „Пропедевтика на вътрешните болести” – МУ – София.

Научно жури:

1. Проф. д-р Арман Шнорк Постаджиян, дм – вътрешен член за МУ – София
2. Проф. д-р Диана Крумова Трендафилова-Лазарова, дм – вътрешен член за МУ – София
3. Проф. д-р Младен Владимиров Григоров, дмн – външен член за МУ – София
4. Проф. д-р Мария Христова Миланова, дмн – външен член за МУ – София
5. Проф. д-р Иван Томов Груев, дм – външен член за МУ – София

Резервни членове:

1. Проф. д-р Пламен Маринов Гацов, дмн
2. Доц. Стефан Найденов Найденов, дм – вътрешен член за МУ – София

Защитата на дисертационния труд ще се състои **09.04.2020 година** от **12 часа** в залата на КПВБ при МУ – София.

Материалите по защитата са на разположение в Канцеларията на КПВБ при МУ – София.

СЪДЪРЖАНИЕ

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-proBPN	– N-терминален тип В натриуретичен пептид
TRV	– пикова скорост на трикуспидална регургитация

1. 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 по-високорисковия профил на нашата популация.

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. На всеки пациент по време на първата хоспитализации и при рехоспитализациите е проведено пълно ехокардиографско изследване. Диагнозата клапна сърдечна болест (КСБ) е поставена съгласно препоръките на Европейското дружество по кардиология за КСБ. 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.

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, кардио-торакален 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).

Трансторакалната ехокардиография е проведена в ляво странично положение на пациента с приложение на стандартна M-mode и двуразмерна ехокардиография (2D – B-mode). 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 a. 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.

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

1. Изчисляване на площта под ROC кривите (AUROC, Area under the ROC curve).

2. 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

1. Каплан-Майер (КМ) 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.

2. 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 1. Сравнителна оценка на клинични показатели, рискови фактори, етиология, придружаващи заболявяния при пациентите със СНзФИ, СНмФИ и СНрФИ

	СНзФИ – брой (%)	**СНмФИ – брой (%)**	**СНрФИ – брой (%)**	**p-стойност**
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 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 3 показва сравнение на приложената терапия при различните подгрупи СН.

Таблица 2. Сравнителна оценка на ехокардиографските показатели при пациентите със СНзФИ, СНмФИ и СНрФИ

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

Таблица 3. Приложена терапия при пациентите със СНзФИ, СНмФИ и СНрФИ

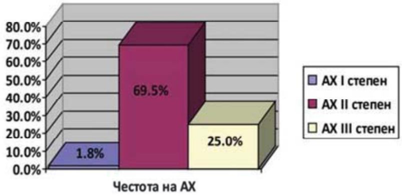
	СНзФИ - брой (%)	**СНмФИ – брой (%)**	**СНрФИ – брой (%)**	**Р – стойност**
Диуретик	497 (81.6%)	126 (88.1%)	122 (89.7%)	$p < 0.001$
Бета блокер	424 (69.0%)	100 (70.4%)	110 (80.9%)	$p < 0.001$
АСЕ инхибитор	217 (35.6%)	53 (37.1%)	51 (37.5%)	0.215
АРБ	210 (34.5%)	34 (23.8%)	34 (25.0%)	$p < 0.01$
МРА	54 (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

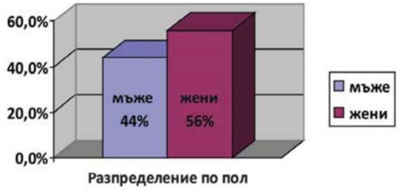
В групата със СНзФИ са включени 609 пациенти на средна възраст 67.3 ± 11.3 г., от които 268 (44%) са мъже и 340 (56%) жени (фиг. 2). Средната ФИ е 62.5 ± 6.2%. В тази група 586 пациенти са с артериална хипертония (АХ, 96.2%), като 1.8% от тях са с хипертония I степен, 69.5% – II степен и 25.0% с III степен (фиг. 1). 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. 3). 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. 4). От всички пациенти със СНзФИ 342 (56.2%) имат ехокардиографски данни за повишено систолно пулмонално налягане (> 40 mm Hg) (табл. 5). 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. 5). 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.

При всички тези пациенти е изследвана и щитовидна функция, като при 23 (3.8%) е установена хиперфункция, а при 80 (13.1%) – хипофункция.

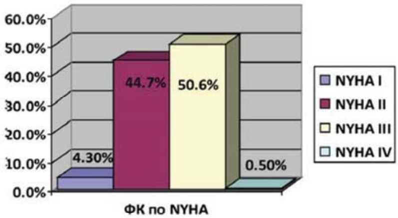
Съпътстваща ХОББ са имали 104 (17.1%). Анемия, дефинирана като хемоглобин (Хб) < 130 g/l за мъже и Хб < 120 g/l за жени, е налице при 221 (36.3%) от пациентите (табл. 4).



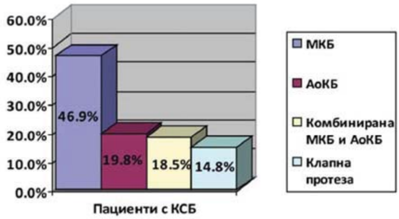
Фиг. 1. Честотата на АХ при пациентите със СНзФИ



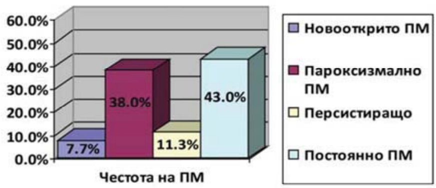
Фиг. 2. Разпределение на пациентите със СНзФИ по пол



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

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-блокер – 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-блокер – 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 табл. 6.

Таблица 4. Клинични показатели, рискови фактори и придружаващи заболявания на пациентите със СНзФИ

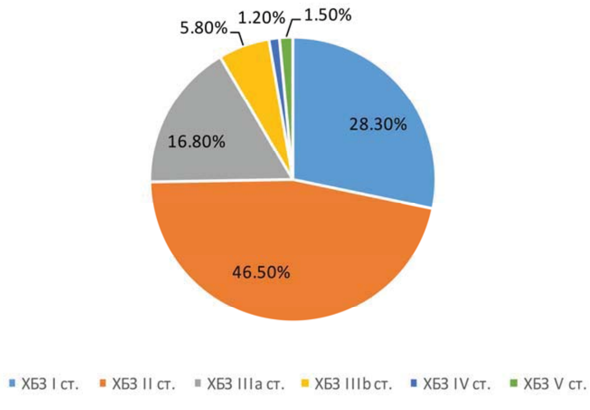
	Живи – бр. (%)	**Починали – бр. (%)**	**р-стой ност**
Възраст (години)	65.2 ± 11.0	71.3 ± 10.8	0.000
Женски пол	226 (56.8%)	115 (54.5%)	0.589
Артериална хипертония	379 (95.2%)	207 (98.1%)	0.082
Захарен диабет тип 2	90 (22.7%)	51 (24.2%)	0.676
ИБС	182 (35.0%)	74 (45.7%)	0.025
МСБ	59 (14.8%)	52 (24.7%)	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 5. 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)	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
E	0.62 ± 0.16	0.78 ± 2.44	0.116
A	0.75 ± 0.18	0.74 ± 0.15	0.551
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 6. 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
CPK	110.3 ± 64.6	110.4 ± 85.3	0.158
CPK-MB	11.6 ± 6.3	12.3 ± 11.3	0.874
Тропонин T	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. 6. 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 рехоспитализация, 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, $p < 0.05$); ЛП парастернален размер > 44 mm (чувствителност 57%, специфичност 59%, AUC 0.57, $p < 0.01$); дължина на ЛП над 52 mm (чувствителност 55%, специфичност 54%, AUC

0.55, $p < 0.05$); хемоглобин под 129 g/l за мъже и под 117 за жени (чувствителност 54%, специфичност 61%, AUC 0.60, $p < 0.01$); пулмонално налягане > 40 mm Hg (чувствителност 58%, специфичност 65%, AUC 0.56, $p < 0.01$).

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%, $p < 0.05$);
- ЛП парастернален размер > 44 mm (61.8% спрямо 38.2%, $p < 0.05$).

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; $p < 0.05$); .

Смъртност при СНзФИ

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

Таблица 7. 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:

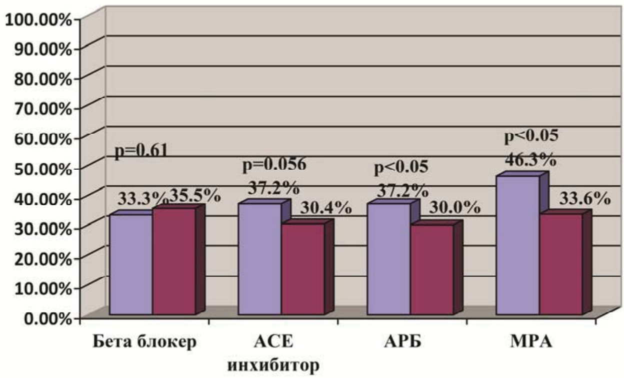
- ФИ < 62% (чувствителност 65%, специфичност 70%, AUC 0.72, $p < 0.01$);
- ДК > 28 (чувствителност 69%, специфичност 69%, AUC 0.75, $p < 0.01$);
- e’ < 0.05 (чувствителност 90%, специфичност 81%, AUC 0.91, $p < 0.01$);
- МКП > 13 (чувствителност 59%, специфичност 60%, AUC 0.57, $p < 0.01$);
- ЗСЛК > 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, $p < 0.01$);
- Размер на ЛП в парастернална позиция > 44 mm (чувствителност 65%, специфичност 66%, AUC 0.70, $p < 0.01$);
- 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, $p < 0.01$);
- Хб < 128 g/l за мъже и Хб < 118 g/l за жени (чувствителност 61%, специфичност 73%, AUC 0.67, $p < 0.01$).

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/мин., корелира с по-висока смъртност при пациентите със СНзФИ (чувствителност 60%, специфичност 59%, AUC 0.58, $p < 0.05$).
- С ROC анализ беше установено, че стойността CHA_2DS_2-VASc score > 3 е свързана с нарастване на смъртността (чувствителност 75%, специфичност 53%, AUC 0.68, $p < 0.01$).



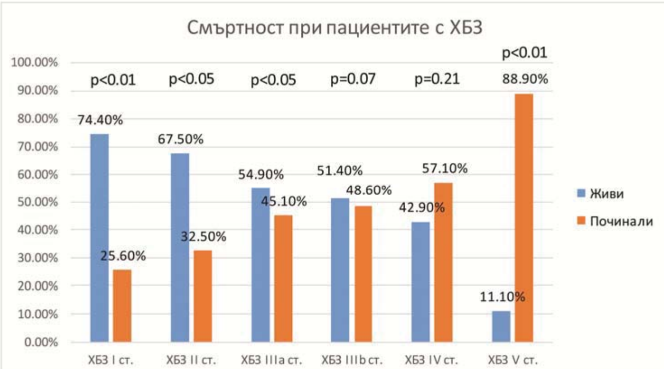
Фиг. 7. Смъртност при лечение с различните класове прогноза-променящи медикаменти

Анализът на смъртността за периода на проследяване при пациентите със СНзФИ показва несигнификантна разлика при лечение с бета-блокери и АСЕ инхибитори в изследваната от нас популация. Терапията с АРБ и МРА обаче е свързана със значителна редукция на смъртността при нашите пациенти (фиг. 7).

От проведения корелационен анализ се вижда, че по-високата 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 преживян ИМИ, 44.3% на тези с преживян 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-блокер 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 по-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%, $p < 0.01$);
- $CHA_2DS_2VASc > 3$ (39.1% спрямо 16.7%, $p < 0.01$);



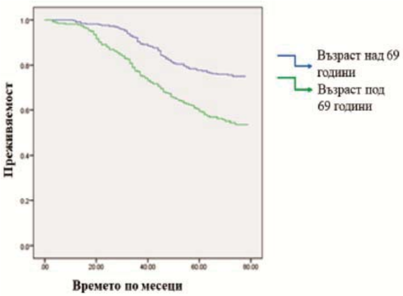
Фиг. 8. Смъртност в различните степени на ХБЗ при пациентите със СНзФИ

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. 8).

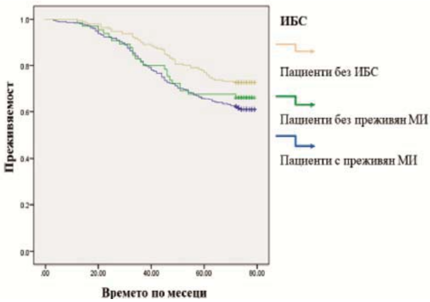
Каплан-Майер криви за преживяемост при СНзФИ

Преживяемостта бе изразена с Каплан-Майер (КМ) кривите фиг. 9-22. 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-блокер. CHA_2DS_2-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 ml/min и тези с високи триглицериди > 1.8 mmol/l имат по-ниска преживяемост.

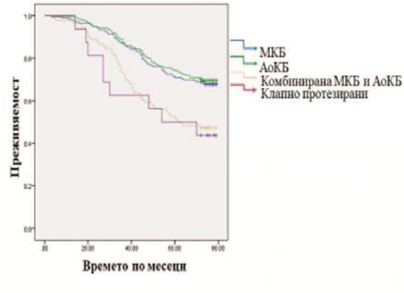
Установява се и че смъртността нараства с напредване на стадия ХБЗ: ХБЗ 2 ст.: 1.29 (0.89 to 1.95); ХБЗ 3А ст.: 1.71 (1.09 to 3.54); ХБЗ 3В ст.: 2.56 (1.20 to 4.44); ХБЗ 4 ст.: 2.95 (1.27 to 5.07); and ХБЗ 5 ст.: 4.45 (2.53 to – 5.47), в сравнение с тези с ХБЗ 1 ст.



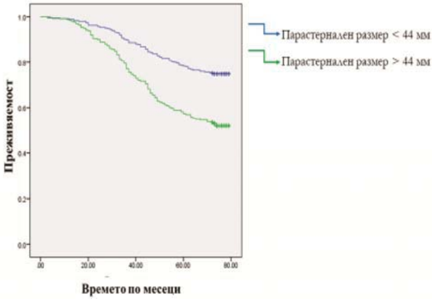
Фиг. 9. Зависимост на преживяемостта при СНзФИ от възрастта на пациента



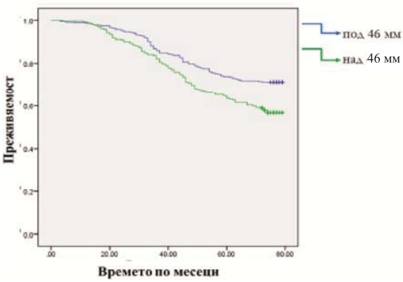
Фиг. 10. Зависимост на преживяемостта при СНзФИ от наличието на ИБС



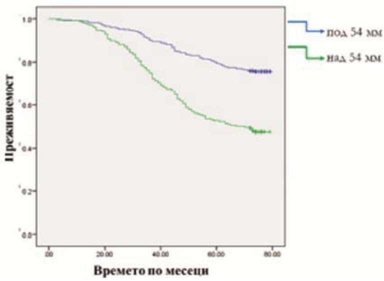
Фиг. 11. Зависимост на преживяемостта при пациенти със СНзФИ от наличието на КСБ



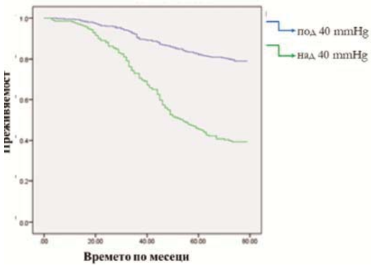
Фиг. 12. Зависимост на преживяемостта при СНзФИ от парастерналния размер на ЛП



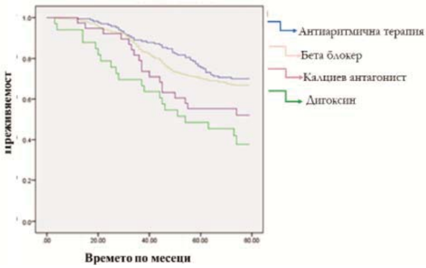
Фиг. 13. Зависимост на преживяемостта при СНзФИ от ширината на ЛПв апикална позиция



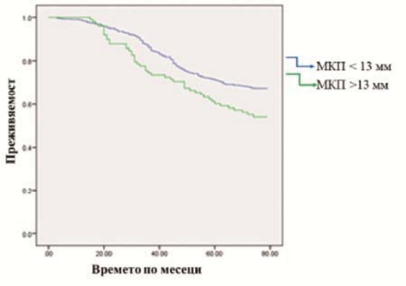
Фиг. 14. Зависимост на преживяемостта при СНзФИ от дължината на ЛПв апикална позиция



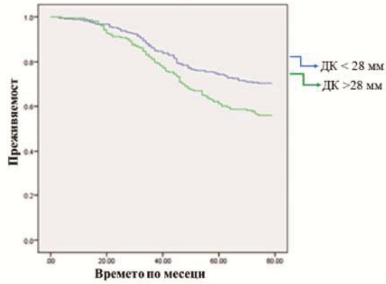
Фиг. 15. Зависимост на преживяемостта при СНзФИ от систолното пулмонално налягане



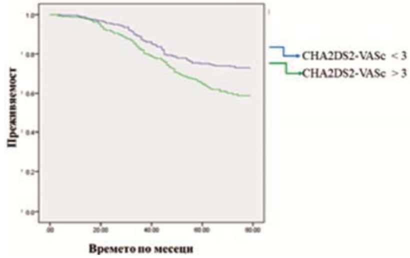
Фиг. 16. Зависимост на преживяемостта при пациентите с ПМ и СНзФИ, приемат терапия за контрол на сърдечната честота от вида медикамент



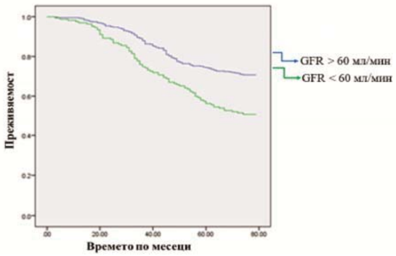
Фиг. 17. Връзка между преживяемостта при пациентите със СНзФИ и дебелината на междукамерния септум



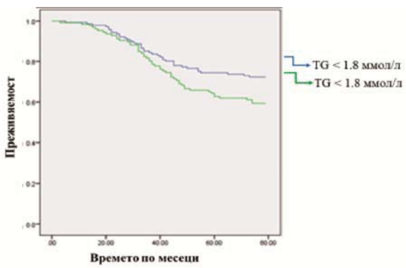
Фиг. 18. Връзка между преживяемостта при пациентите със СНзФИ и размера на ДК



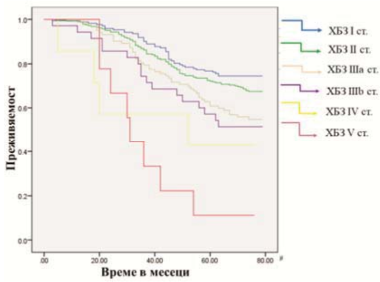
Фиг. 19. Връзка между преживяемостта при пациенти със СНзФИ и CHA_2DS_2-VASc score



Фиг. 20. Връзка между преживяемостта при пациенти със СНзФИ и бъбречната функция



Фиг. 21. Връзка между преживяемостта при пациенти със СНзФИ и хипертриглицеридемията



Фиг. 22. Преживяемост при различните степени на ХБЗ

Проведе се мултивариационен Cox-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 ml/min (HR 1.94; 95% CI, 1.39-2.71; $p<0.01$), МКП > 13 mm (HR 1.73; 95% CI, 1.11-2.69; $p < 0.05$), ЛП парастернален размер > 44 mm (HR 1.77; 95% CI, 1.25-2.50; $p < 0.01$), ЛП дължина > 57 mm (HR 1.68; 95% CI, 1.19-2.38; $p < 0.01$), ЛП ширина > 46 mm (HR 1.56; 95% CI, 1.09-2.22; $p < 0.05$) и пулмонално налягане > 40 mm Hg (HR 2.48; 95% CI, 1.82-3.40; $p < 0.01$).

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. 8).

Таблица 8. Независимите предиктори на обща смъртност и рехоспитализации от проведения мултивариационен Cox регресионен анализ.

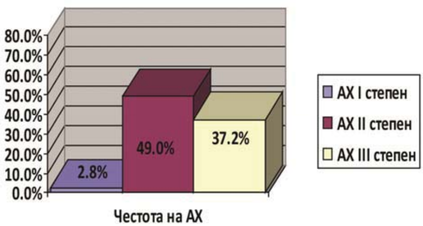
Обща смъртност и рехоспитализации	HR	95% CI	p
Възраст > 67 години	1.538	1.186-2.010	0.049
МСБ	1.516	1.310-1.858	0.011
ХОББ	1.600	1.439-1.820	0.001
Перманентно ПМ	1.582	1.408-1.830	0.003
Анемия	1.760	1.592-1.975	0.031
ЛП парастернален размер > 44 mm	1.688	1.513-1.922	0.012
ЛП ширина > 46 mm	1.518	1.111-2.074	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

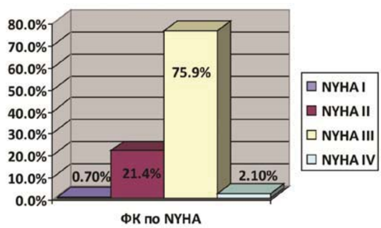
В нашето проучване пациентите със СНмФИ са 145 на средна възраст 68.2 ± 11.7 г., от които 88 (60.7%) – мъже и 57 (39.3%) – жени. Средната ФИ на пациентите е 45.9 ± 3.8 %. (таблица 10) От тях: 130 (89.7%) имат АХ (фиг. 23), ЗД е налице при 51 (35.2%), 76 (52.4%) имат ИБС, като 32 (22.1%) са с преживян 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. 26). 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. 24). ПМ се установява при 102 (70.3%) пациенти, като 3-ма (2.1%) са с новооткрито ПМ, 20 (13.8%) – с пароксизмално ПМ, 4 (2.8%) – с персистиращо ПМ, и 75 (51.7%) са с перманентно ПМ (фиг. 25). От пациентите с ПМ 76 (52.3%) са провеждали антикоагулантна профилактика, като 64 (44.1%) са на терапия със синтром, 13 (8.2%) – на терапия с НОАК. От пациентите с ПМ 27 (26.5%) са провеждали антиаритмична терапия за поддържане на синусов ритъм с амиодарон. Останалите 75 (73.5%) са лекувани с медикаменти за контрол на сърдечната честота. Нарушения във функцията на щитовидната жлеза са диагностицирани при 18 (12.4%), като 5 (3.4%) са с хиперфункция, а останалите 13 (9.0%) – с хипофункция. От пациентите със СНмФИ 47 (32.4%) са имали съпътстваща анемия (табл. 9). Постоянен електрокардиостимулатор по повод на симптоматична брадикардия е бил имплантиран при 7 (4.8%). ХОББ е установена при 25 (17.5%) от пациентите със СНмФИ. От ЕКГ промените: 17 (11.9%) са имали ДББ, 14 (9.8%) – ЛПХБ, а 18 (22.6%) – ЛББ. По отношение на терапията за СН 126 (88.1%) са лекувани с диуретик, 100 (69.9%) – с бета-блокер, 53 (37.1%) – с ACE инхибитор, 34 (23.8%) – с АРБ, и 31 (21.7%) – с МРА.

Таблица 9. Клинични показатели, рискови фактори и придружаващи заболявания на пациентите със СНмФИ

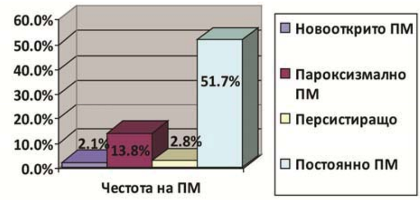
	Живи – брой (%)	Починали – брой (%)	Р – стойност
Възраст (години)	64.5 ± 12.7	71.0 ± 9.9	0.000
Мъже	51 (57.8%)	37 (63.0%)	0.528
Артериална хипертония	58 (90.6%)	72 (88.9%)	0.133
Захарен диабет тип 2	20 (31.3%)	31 (38.3%)	0.379
ИБС	31 (48.5%)	45 (55.5%)	0.439
МСБ	10 (15.6%)	18 (22.2%)	0.551
Стенози по 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/мин)	83.5 ± 25.8 ml/мин	68.7 ± 27.9 ml/мин	0.001



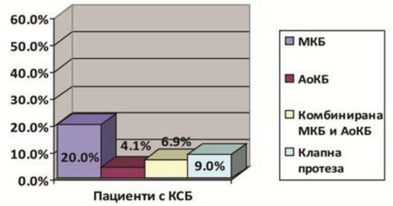
Фиг. 23. Честота на АХ при пациенти със СНмФИ



Фиг. 24. Разпределение на пациентите със СНмФИ по ФК по NYHA



Фиг. 25. Честота на ПМ при пациентите със СНмФИ



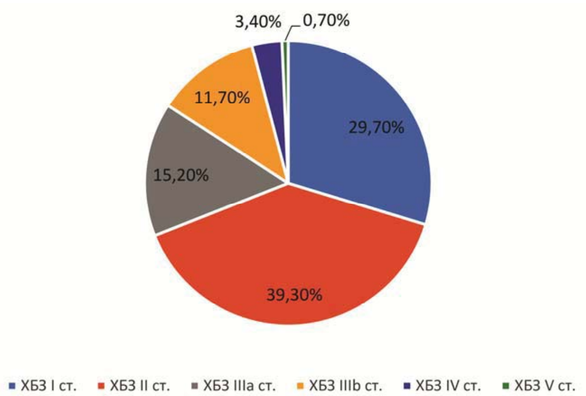
Фиг. 26. Честота на КСБ при пациентитесъс СНмФИ

Таблица 10. 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 (mm Hg)	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 11. Лабораторни показатели на пациентите със СНмФИ

	Живи – средна стойност (SD)	Починали – средна стойност (SD)	P – 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. 27. 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.

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

Проведения 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., $p < 0.05$);
- 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, 1.2211.41; $p < 0.05$); 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, 2.494.27; $p < 0.01$); пулмонално налягане > 45 mm Hg (OR 3.16; 95% CI, 1.054.52; $p < 0.05$).

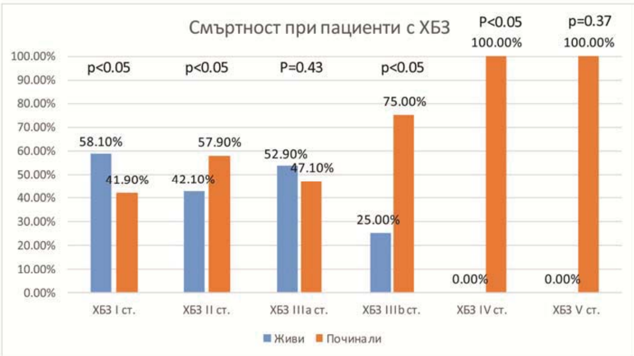
Смъртност при СНмФИ

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

Таблица 12. 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%

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, $p < 0.01$), ЛП дължина апикално > 58 mm (чувствителност 63%, специфичност 60%, AUC 0.65, $p < 0.01$), ЛП ширина апикално > 47 mm (чувствителност 72%, специфичност 66%, AUC 0.64, $p < 0.01$), ДК > 28 mm (чувствителност 59%, специфичност 69%, AUC 0.61, $p < 0.05$); пулмонално налягане > 45 mm Hg (чувствителност 64%, специфичност 70%, AUC 0.75, $p < 0.01$), CHA_2DS_2VASc score > 3 точки (чувствителност 62%, специфичност 54%, AUC 0.60, $p < 0.05$); GFR < 60 ml/min (чувствителност 62%, специфичност 71%, AUC 0.65, $p < 0.01$).



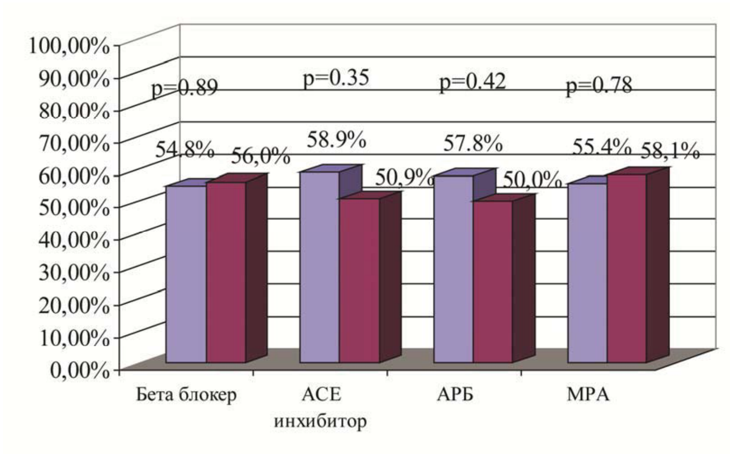
Фиг. 28. Смъртност в различните степени на ХБЗ при пациентите със СНмФИ

При пациентите със СНмФИ смъртността се увеличава значимо с нарастване на степента на ХБЗ (фиг. 28), като изключение прави само IIIa ст. (вероятно свързано с малкия брой пациенти в тази подгрупа).

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%, $p < 0.01$);
- Пулмонално налягане > 45 mm Hg (73.6% спрямо 29.3%, $p < 0.01$).

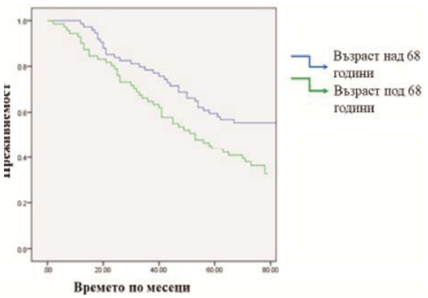


Фиг. 29. Смъртност при лечение с различните класове медикаменти

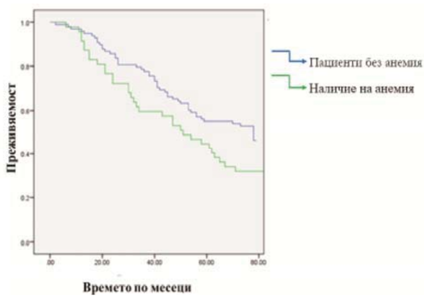
При пациентите със СНмФИ терапията с бета-блокери и/или ACE инхибитори или АРБ и/или МРА не показва значима асоциация със смъртността (фиг. 29).

Каплан-Майер криви за преживяемост при СНмФИ

Преживяемостта при пациенти със СНмФИ се представи с КМ кривите (фиг. 30-38). 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 съм 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.

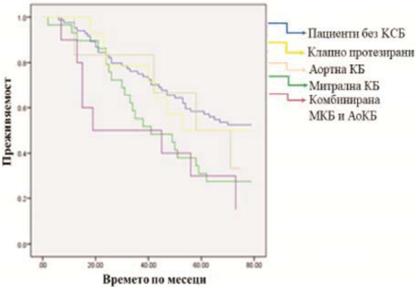


Фиг. 30. Зависимост на преживяемостта при СНмФИ от възрастта на пациента

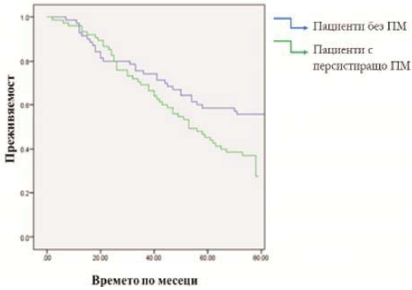


Фиг. 31. Зависимост на преживяемостта при СНмФИ от наличието на анемия

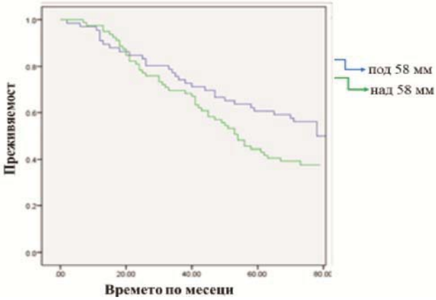
С мултивариационен Cox-регресионен анализ се генерира модел от фактори, свързани с по-ниска преживяемост при пациентите със СНмФИ: възраст > 68 години (HR 1.59; 95% CI, 1.37-1.92; $p < 0.05$); ширина на ЛП > 47 mm (HR 1.55; 95% CI, 1.31-1.97; $p < 0.05$) и пулмонално налягане > 45 mm Hg (HR 1.38; 95%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



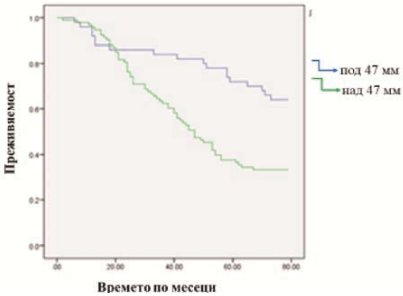
Фиг. 32. Зависимост на преживяемостта при СНмФИ от наличието на КСБ



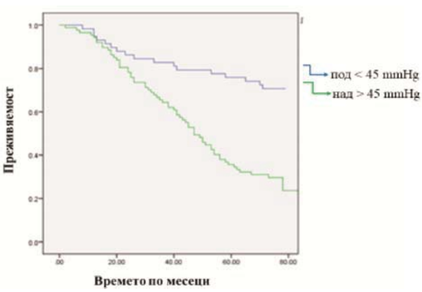
Фиг. 33. Зависимост на преживяемостта при СНмФИ от наличието на персистиращо ПМ



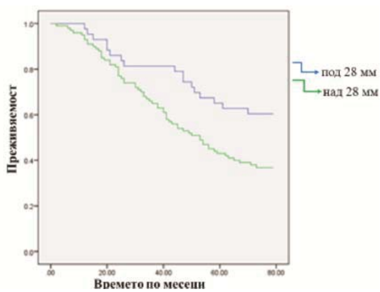
Фиг. 34. Връзка между преживяемостта при пациенти със СНмФИ и дължината на ЛП в апикална позиция



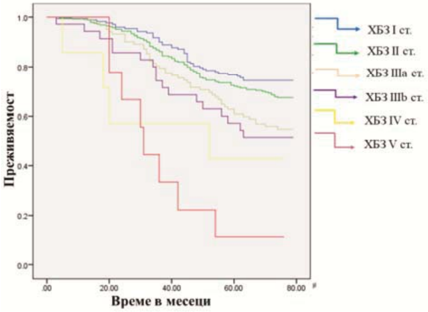
Фиг. 35. Връзка между преживяемостта при пациенти със СНмФИ и ширината на ЛП в апикална позиция



Фиг. 36. Връзка между преживяемостта при СНмФИ систолното пулмонално налягане



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



Фиг. 38. 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 Cox-регресионен анализ се установиха факторите, асоциирани с нарастване на комбинирания показател смъртност/рехоспитализации при пациенти със СНмФИ (табл. 13).

Таблица 13. Независими предиктори от мултивариационния Cox 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
ЛП парастернален размер > 46 mm	2.506	1.494-4.203	0.000
ЛП 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., от които 81 (59.6%) са мъже. Средната ФИ с тази група е

32.4 ± 5.3 % (табл. 15). Пациентите от тази група имат следните придружаващи заболявания: 121 (88.9%) – АХ (фиг. 40), 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. 41). 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%) 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. 44). 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. 42). ПМ е диагностицирано при 91 (66.9%) пациенти, като 2-ма (1.5%) са с новооткрито ПМ при хоспитализацията, 28 (20.6%) – с пароксизмално, 7 (5.1%) – с персистиращо и 53 (39.0%) с перманентно ПМ (фиг. 43). 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-ма (3.7%) от пациентите е имплантирана CRT система. Анемия е установена при 55 (41.2%) от пациентите със СНрФИ. При 16 (11.8%) са диагностицирани заболявания на щитовидната жлеза: при 2 (1.5%) – хиперфункция, а при останалите 14 (10.3%) – хипофункция (табл. 14). 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 лекувани 122 (89.7%) от пациентите, 51 (37.5%) – с АСЕ инхибитор, 34 (25.0%) – с АРБ, с МРА – 51 (37.5%), а бета-блокер са приемали 110 (80.9%). Лабораторните показатели на пациентите със СНрФИ са представени в таблица 16.

Таблица 14. Клинични показатели, рискови фактори и придружаващи заболявания на пациентите със СНрФИ

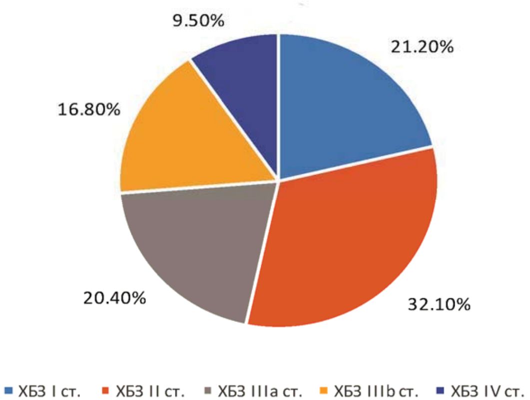
	Живи – брой (%)	Починали – брой (%)	Р – стойност
Възраст (години)	67.1 ± 11.0	69.3 ± 10.3	0.303
Мъже	27 (55.1%)	54 (62.1%)	0.427
Артериална хипертония	47 (95.9%)	83 (95.4%)	0.334
Захарен диабет тип 2	21 (28.6%)	26 (37.9%)	0.271
ИБС	27 (55.1%)	54 (62.1%)	0.129
МСБ	12 (24.4%)	11 (12.8%)	0.220
Стенози по 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**

Таблица 15. Ехокардиографките характеристики на пациентите със СНрФИ

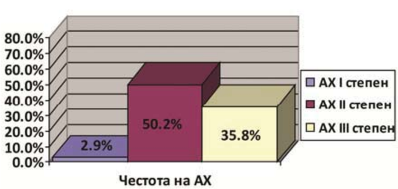
	Живи – средна стойност (SD) mm	Починали – средна стойност (SD) mm	Р стой-ност
ФИ	33.1 ± 4.6 %	32.0 ± 5.6 %	0.418
ТСО (ml)	129.1 ± 52.1 ml	126.8 ± 54.2 ml	0.507
ТДО (ml)	185.3 ± 53.3 ml	186.7 ± 66.9 ml	0.936
ТСР (mm)	47.0 ± 10.6 mm	48.6 ± 12.6 mm	0.485
ТДР (mm)	60.5 ± 8.9 mm	61.1 ± 10.7 mm	0.930
ДК (mm)	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 пулмонални артериал-но налягане (mm Hg)	**42.5 ± 7.6 mmHg**	**52.5 ± .10.9 mmHg**	**0.000**

Таблица 16. Лабораторните показатели при пациентите със СНрФИ

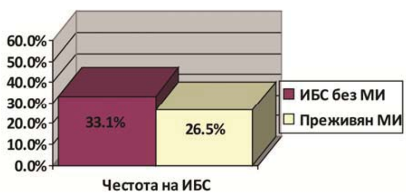
	Живи – средна стойност (SD)	Починали – средна стойност (SD)	P – стойност
Креатинин	**96.3 ± 47.3**	**118.6 ± 41.8**	**0.005**
Калий	**4.5 ± 0.5**	**4.8 ± 0.6**	**0.005**
CPK	157.6 ± 165.1	130.5 ± 141.4	0.441
CPK-MB	14.4 ± 9.6	13.2 ± 8.6	0.491
Тропонин Т	0.033 ± 0.032	0.074 ± 0.232	0.210
Общ холестерол	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



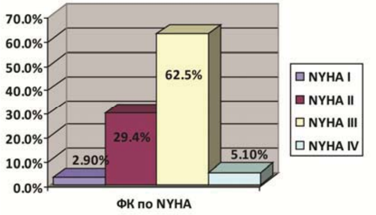
Фиг. 39. Разпределение на пациентите със СНрФИ по тежест на ХБЗ



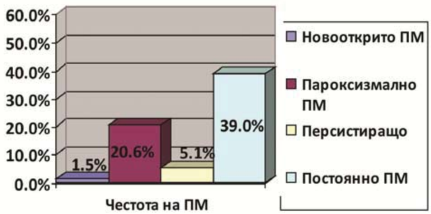
Фиг. 40. Честотата на АХ при пациентите със СНрФИ



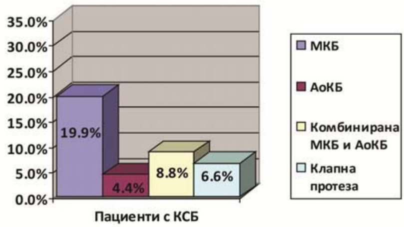
Фиг. 41. Честотата на ИБС при пациентите със СНрФИ



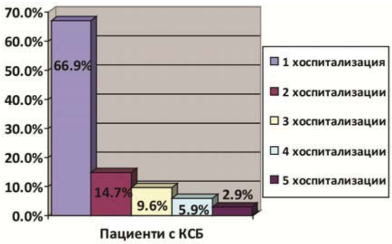
Фиг. 42. Разпределение на пациентите със СНрФИ по ФК по NYHA



Фиг. 43. Честота на ПМ пациентите със СНрФИ



Фиг. 44. Честота на КБС при пациентите със СНрФИ



Фиг. 45. Брой хоспитализации при пациентите със СНрФИ в рамките на една година

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. 45).

С ROC-анализ се установиха стойностите, свързани с по-висока честота на рехоспитализации: възраст > 69 години (чувствителност 60%, специфичност 62%, AUC 0.64, $p < 0.01$); хемоглобин < 130 g/l за мъже и < 118 g/l за жени (чувствителност 60%, специфичност 67%, AUC 0.67, $p < 0.01$); ЛП парастернален размер > 50 mm (чувствителност 60%, специфичност 70%, AUC 0.72, $p < 0.01$); ЛП дължина > 59 mm (чувствителност 58%, специфичност 56%, AUC 0.68, $p < 0.01$); пулмонално налягане > 52 mm Hg (чувствителност 78%, специфичност 89%, AUC 0.89, $p < 0.01$); GFR < 60 ml/min (чувствителност 58%, специфичност 75%, AUC 0.66, $p < 0.01$); САН < 115 mm Hg (чувствителност 69%, специфичност 53%, AUC 0.62, $p < 0.05$); ДАН < 73 mm Hg (чувствителност 62%, специфичност 65%, AUC 0.62, $p < 0.05$);

$CHA_2DS_2VASc > 3$ точки (чувствителност 69%, специфичност 53%, AUC 0.62, $p < 0.05$).

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%, $p < 0.01$);
- $CHA_2DS_2VASc > 3$ 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 17. 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**
СНрФИ	4.4%	16.8%	14.6%	11.7%	7.3%	5.8%

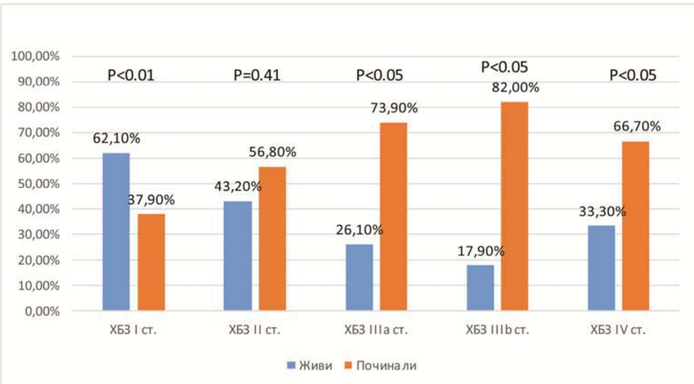
Проведен беше ROC анализ, с който се установиха показателите, свързани с по-висока смъртност при пациенти със СНрФИ при определени cut-off стойности: Хб < 128 g/l за мъже и < 116 g/l за жени (чувствителност 58%, специфичност 77%, AUC 0.60, $p < 0.05$); ЛП парастернален размер > 48 mm (чувствителност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

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, 67.7% с комбинирана МКБ и АоКБ, 66.7% с клапна протеза, $p < 0.01$);

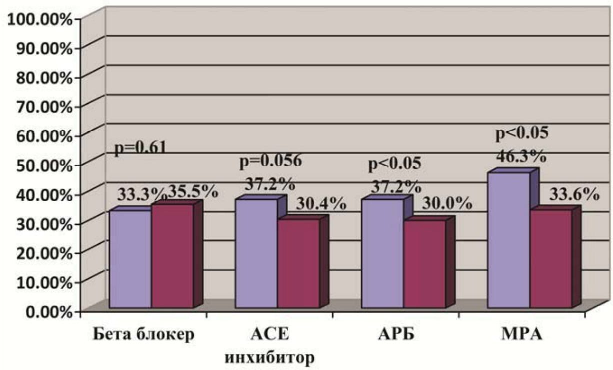
- Наличие на ПМ (43.3% в синусов ритъм спрямо 50.0% с новооткрито ПМ, 53.6% с пароксизмално ПМ, 85.7% с персистиращо ПМ и 75.5% с перманентно ПМ, $p < 0.05$);
- GFR < 60 ml/min (57.1% спрямо 28.8%, $p < 0.01$);
- Стойности на САН < 115 mm Hg (45.2% спрямо 23.1%, $p < 0.01$);
- Стойности на ДАН < 75 mm 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%, $p < 0.01$);
- Пулмонално налягане > 48 mm Hg (84.8% спрямо 44.3%, $p < 0.01$).

При пациентите със СНрФИ значима асоциация с по-висока смъртност се установява при подгрупите с ХБЗ IIIa, IIIb и IV ст. (фиг. 46).



Фиг. 46. Смъртност при пациенти с ХБЗ и СНрФИ

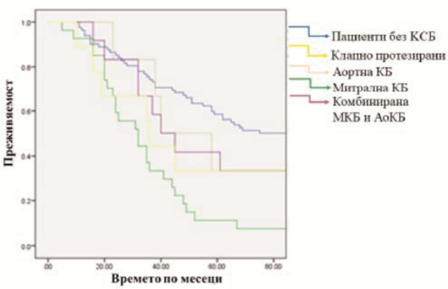
Очаквано при пациентите със СНрФИ терапията с бета-блокери и/или АСЕ инхибитори или АРБ и/или МРА се асоцира със значително по-ниска смъртност. Тези резултати отново доказват кардиопротективния ефект на тази група медикаменти (фиг. 47).



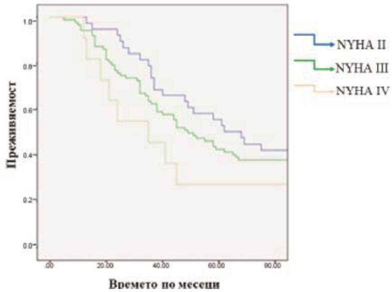
Фиг. 47. Смъртност при лечение с различните класове прогноза-променящи медикаменти

Каплан-Майер криви за преживяемост при СНрФИ

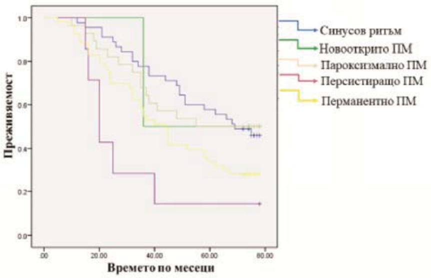
С КМ кривите се представи зависимостта на преживяемостта при пациенти със СНрФИ от определени фактори (фигури 48-60). От тези криви се вижда, че смъртността е сигнификантно по-висока при съпътстваща КСБ, като най-ниска преживяемост имат тези с МКБ, следвани от клапно протезираните болни. Приблизително 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. 52).



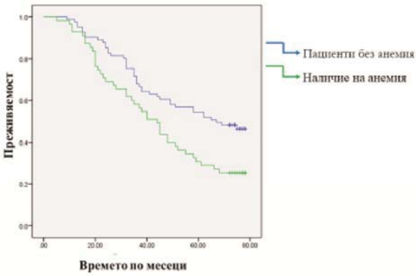
Фиг. 48. Зависимост на преживяемостта при СНрФИ от наличието на КСБ



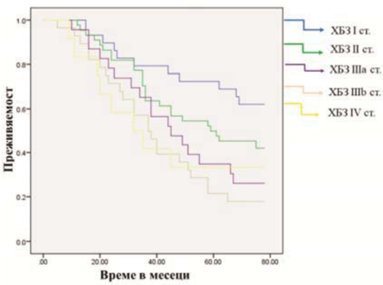
Фиг. 49. Зависимост на преживяемостта при СНрФИ от ФК по NYHA



Фиг. 50. Зависимост на преживяемостта при СНрФИ от наличието на ПМ

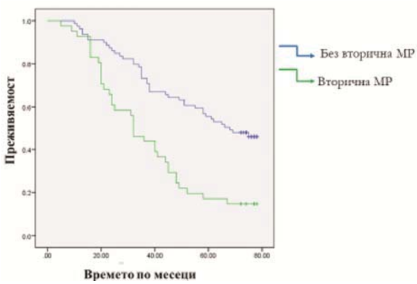


Фиг. 51. Зависимост на преживяемостта при СНрФИ от наличието на анемия

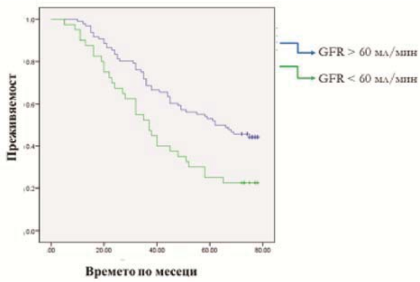


Фиг. 52. Преживяемост при различните степени ХБЗ при пациентите със СНрФИ

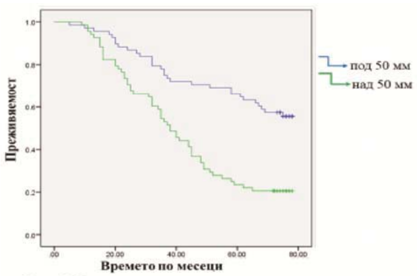
С мултивариационен Cox-регресионен анализа се генерира модел от фактори, асоциирани с по-ниска преживяемост при пациенти със СНрФИ: вторична митрална регургитация (HR 1.35; 95% CI, 1.04-1.74; $p < 0.05$); наличие на ПМ (HR 2.28; 95% CI, 0.929-5.57; $p < 0.05$); САН < 115 mm Hg (HR 1.85; 95% CI, 1.15-2.97; $p < 0.05$); 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; $p < 0.01$).



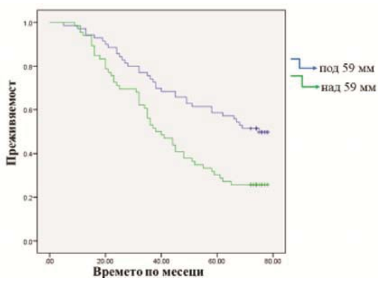
Фиг. 53. Зависимост на преживяемостта при СНрФИ от наличието на вторична МР



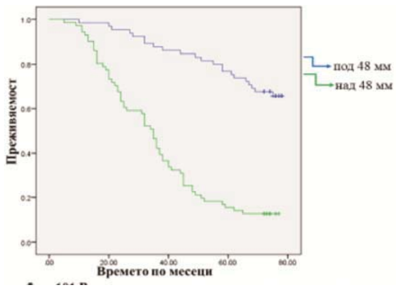
Фиг. 54. Зависимост на преживяемостта при СНрФИ от GFR



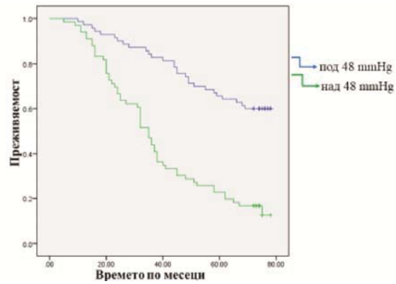
Фиг. 55. Връзка между преживяемостта при пациенти със СНрФИ и ширината на ЛП в апикална позиция



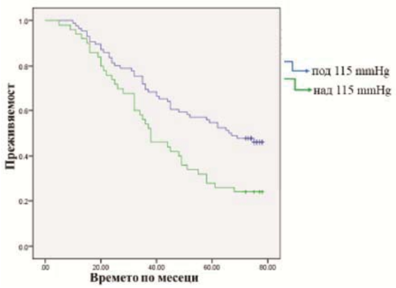
Фиг. 56. ръзка между преживяемостта при пациенти със СНрФИ и дължината на ЛП в апикална позиция



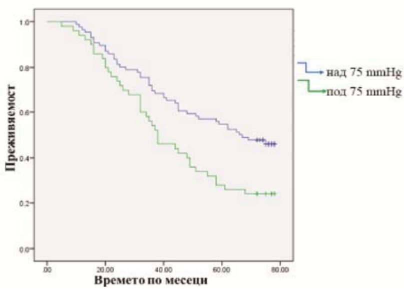
Фиг. 57. Връзка между преживяемостта при пациенти със СНрФИ и размера на ЛП в парастернална позиция



Фиг. 58. Връзка между преживяемостта при пациенти със СНрФИ и систолното пулмонално налягане



Фиг. 59. Връзка между преживяемостта при пациенти със СНрФИ и САН



Фиг. 60. Връзка между преживяемостта при пациенти със СНрФИ и ДАН

Комбиниран показател: обща смъртност и рехоспитализации

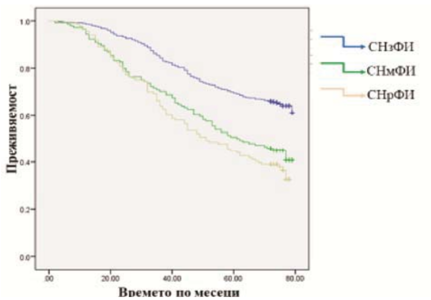
За периода на проследяване честотата на комбинирания показател обща смъртност/рехоспитализации е 63.2%. С мултивариационен Cox-регресионен анализ се установиха независимите предиктори за обща смъртност и рехоспитализации (табл. 18).

Таблица 18. Независими предиктори от проведения мултивариационен Cox-регресионен анализ на комбинирания показател обща смъртност и рехоспитализации

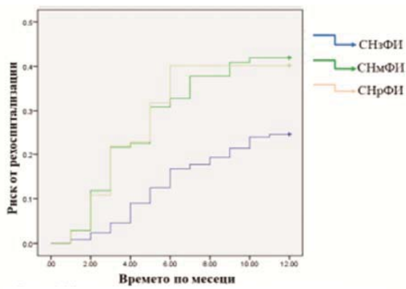
Обща смъртност и рехоспитализации	HR	95% CI	P
Анемия	1.837	0.281-0.681	0.000
GFR < 60 ml/min	2.02	1.562-2.689	0.003
ДАН < 73 mm Hg	1.521	0.987-2.124	0.013
Клапна протеза	1.430	0.158-0.817	0.015
ЛП парастернален размер > 50 mm	1.684	0.244-0.602	0.000
Пулмонално налягане > 52 mm Hg	2.189	0.117-0.304	0.000

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

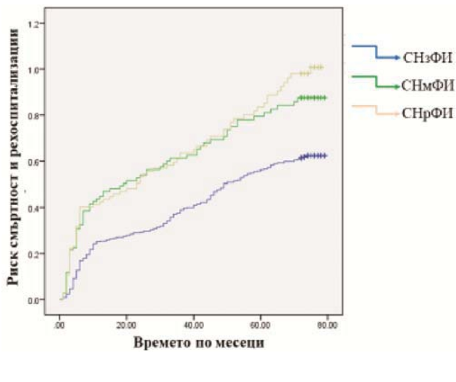
Като допълнение, направихме КМ кривите, изобразяващи преживяемостта, риска от повторни хоспитализации и риска от смъртност/рехоспитализации при трите групи СН. От тях се установява, че прогнозата при пациентите със СНмФИ и СНрФИ е сходна, а тази при СНзФИ – значително по-благоприятна (фигури 61-63).



Фиг. 61. Преживяемост при пациентите със СН



Фиг. 62. Риск от рехоспитализации при пациентите със СН



Фиг. 63. Риск от смърт и/или рехоспитализации при пациентите със СН

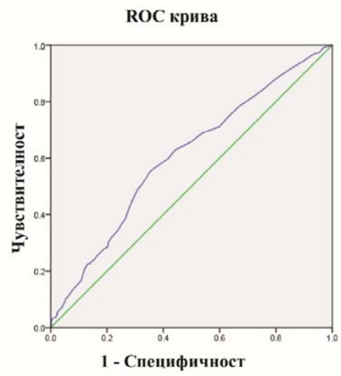
Рискът от смъртност при СНрФИ е по-голям от този при СНзФИ (HR 3.67; 95% CI, 1.74-5.56; $p < 0.01$), по-висок е рискът и при СНмФИ спрямо СНзФИ (HR 2.96; 95% CI, 1.484.76; $p < 0.01$). Пациентите със СНрФИ имат по-ниска преживяемост от пациентите със СНмФИ (HR 1.72; 95% CI,1.49-2.48; $p = 0.125$), като 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 = 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 19)

Таблица 19. 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% (фиг. 64).



Фиг. 64. ROC крива за ФИ, под която честотата на смъртност и рехоспитализации значимо нараства

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

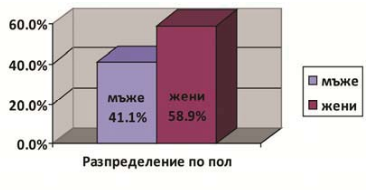
В отделна група разгледахме и пациентите с КСБ заради високия процент смъртност и рехоспитализации при тях. Нашите пациенти с КСБ са 271, със средна възраст 71.5 ± 10.7 г., 159 (58.9%) са жени (фиг. 65). Средната ФИ в тази група е 52.2 ± 12.8%. (табл. 21). От пациентите с КСБ – 131 (48.3%) са с МКБ, 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. 66), 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. 20). 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. 67). От пациентите с КСБ 62 (22.9%) са били 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. 68). 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-ма (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%) е имало поставен електрокардиостимулатор по повод на симптоматична брадикардия. Щитовидна патология е установена при 36 (13.3%) пациенти, от които 8 (22.2%) са имали хиперфункция на щитовидната жлеза, а 28 (77.8%) – хипофункция.

Таблица 20. Клинични показатели, рискови фактори и придружаващи заболявания на пациентите с КСБ

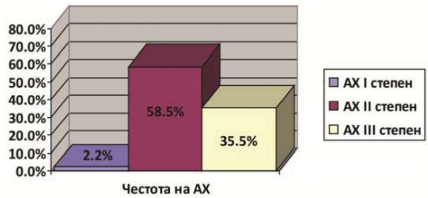
	Живи – брой (%)	**Починали – брой (%)**	**P – стойност**
Възраст (години)	69.3 ± 11.2	74.0 ± 9.7	**0.000**
Жени	68 (60.2%)	91 (57.6%)	0.670
Артериална хипертония	103 (91.2%)	144 (91.1%)	0.258
Захарен диабет тип 2	22 (19.5%)	39 (24.7%)	0.311
Анемия	**39 (34.5%)**	**78 (49.4%)**	**0.015**
ИБС	35 (32.0%)	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 21. Ехокардиографски характеристики на пациентите с КСБ

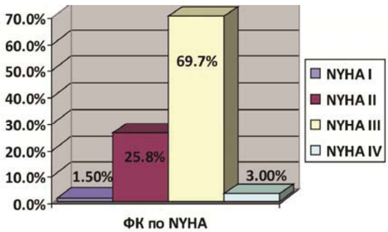
	Живи – средна стойност (SD) mm	Починали – средна стойност (SD) mm	P-стойност
ФИ	55.8 ± 11.5%	48.2 ± 13.1%	0.000
Размер на ЛП в парастернална позиция (mm)	46.9 ± 7.8 mm	48.9 ± 9.5 mm	0.021
ЛП ширина апикално (mm)	47.9 ± 6.0 mm	50.6 ± 8.2 mm	0.007
ЛП дължина апикално (mm)	57.8 ± 8.1 mm	60.8 ± 10.2 mm	0.001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



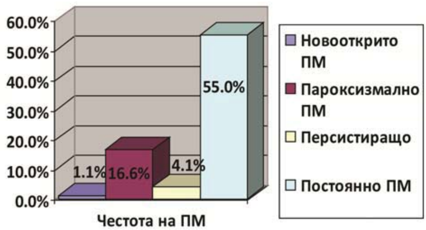
Фиг. 65. Разпределение на пациентите с КСБ по пол



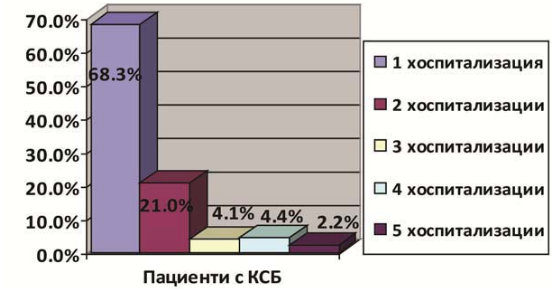
Фиг. 66. Честота на АХ при пациентите с КСБ



Фиг. 67. Разпределение на пациентите с КСБ по ФК по NYHA



Фиг. 68. Честота на ПМ при пациентите с КСБ



Фиг. 69. Брой хоспитализации при пациентите с КСБ в рамките на една година

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. 69).

С ROC анализ се установиха стойностите, свързани с по-висока честота на рехоспитализации: възраст > 72 години (чувствителност 64%, специфичност 62%, AUC 0.64, $p < 0.01$); ФИ < 52% (чувствителност 58%, специфичност 62%, AUC 0.71, $p < 0.01$); CHA_2DS_2VASc > 3 точки (чувствителност 60%, специфичност 73%, AUC 0.60, $p < 0.01$); GFR < 60 ml/min (чувствителност 59%, специфичност 61%, AUC 0.60, $p < 0.01$).

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

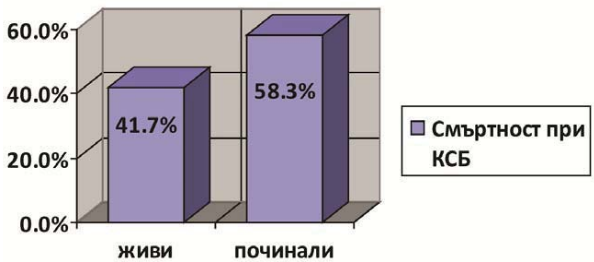
- Пациенти на възраст > 72 години (43.3% спрямо 21.5%, $p < 0.01$);
- Пациенти с ФИ < 52% (42.4% спрямо 20.5%, $p < 0.01$);
- Наличие на ПМ (19.4% от пациентите в синусов ритъм имат рехоспитализации, спрямо 33.3% с новооткрито ПМ, 44.4% с пароксизмално ПМ, 72.7% с персистиращо ПМ и 29.5% с перманентно 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 пропафенон, 40.6% на Сотадол и 56.7% на терапия с Кордарон);
- $CHA_2DS_2VASc > 4$ 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. 70, табл. 22).



Фиг. 70. Смъртност при пациентите с КСБ

Таблица 22. 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, $p < 0.01$); възраст > 72 години (чувствителност 64%, специфичност 61%, AUC 0.66, $p < 0.01$); ЛП парастернален размер > 45 mm (чувствителност 62%, специфичност 56%, AUC 0.63, $p < 0.01$); ЛП дължина > 57 mm (чувствителност 64%, специфичност 61%, AUC 0.64, $p < 0.01$); ЛП ширина > 48 mm (чувствителност 60%, специфичност 64%, AUC 0.65, $p < 0.01$); пулмонално налягане > 45 mm Hg (чувствителност 60%, специфичност 72%, AUC 0.70, $p < 0.01$); CHA_2DS_2VASc > 4 точки (чувствителност 54%, специфичност 62%, AUC 0.61, $p < 0.01$); GFR < 60 ml/min (чувствителност 64%, специфичност 62%, AUC 0.66, $p < 0.01$).

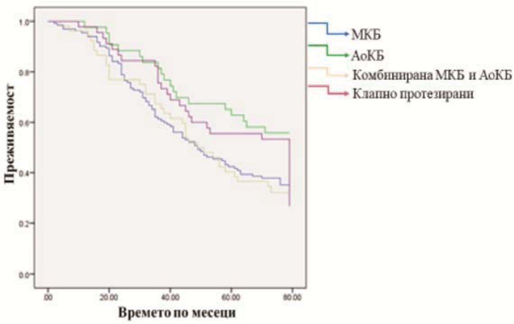
С корелационен анализ се установи, че смъртността при пациенти с КСБ е свързана със:

- 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 mm Hg (75.0% спрямо 43.4% с пулмонално налягане < 45 mm Hg, $p < 0.01$);
- Наличие на вторична трикуспидална регургитация (55.8% спрямо 39.5%, $p < 0.01$);
- GFR < 60 ml/min (52.8% спрямо 28.3%, $p < 0.01$);
- CHA_2DS_2VASc > 4 точки (66.7% спрямо 52.8%, $p < 0.05$).

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 крива. Най-ниска 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. 71).



Фиг. 71. Смъртност при пациентите с КСБ

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. 23).

Таблица 23. 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 (Farré N et al., 2017). 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%). Исхемичната 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 пациенти 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 (Pancheva R. et al., 2015). 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 ≥ 45%, честотата на рехоспитализация за едногодишен период е 21.3%, която е сходна с тези със СНзФИ (Ангелов А. и др., 2013). 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% (Витлянова К.). В ESC-HF-LT Registry (Crespo-Leiro MG et al., 2016) 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 (Crespo-Leiro MG et al., 2016).

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 (Lam CSP et al., 2011, Varadarajan P, 2003). Данните за 5-годишна смъртност варират между 22% и 65% (Owan TE et al., 2006, Varadarajan P et al., 2003). Тези резултати са значително повлияни от типа на проучването и хетерогенността на популацията. Епидемиологични проучвания показва сходна прогноза в двете групи СН (Owan TE et al., 2006, Gottdiener JS et al., 2002). 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 ($p = 0.07$) (Crespo-Leiro MG, et al., 2016). По-късно Quiroz et al. също не установяват статистически значима разлика в едногодишната смъртност между СНзФИ и СНрФИ (17.1% и 18.2%, $p = 0.34$) (Quiroz R, et al., 2014).

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 (MAGGIC, 2012). 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 (Somaratne JB et al., 2009). Gottdiener et al. установяват 6-годишна смъртност от 54% при СНрФИ и 43% при СНзФИ (Gottdiener JS et al., 2002). Една от вероятните причини за тези разлики е, че в тези проучвания са включени по-възрастни пациенти с по-напреднал стадий СН. Трябва да се подчертае, че разликата в смъртността намалява с напредване на възрастта (Rickenbacher P et al., 2017).

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.

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 (Zile MR et al., 2002). 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. 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, $p = 0.22$) (Kerzner R, et al., 2003). 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 (Wang TJ., 2003, Farré N, et al., 2017, Somaratne JB et al., 2009, Anand I. et al. 2004, McCullough P. et al., 2013, Hosoda J. et al., 2012). 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 несърдечносъдови причини (Baumgartner H. et al., 2009, Kerzner R et al., 2003). Специфични сърдечносъдови 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 популa-**

ции. 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) (Fonarow GC, et al., 2007, Lenzen MJ, et al., 2004). 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 (Owan TE, et al., 2006, Reddy YNV, et al., 2018, Fonarow GC, et al., 2007). 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 (Solomon SD et al., 2007). Експериментални проучвания показват,че ЗД също е рисков фактор за диастолна дисфункция (Tsutsui, H et al., 2010). 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 (O'Meara E et al., 2006). Подгруповият анализ на проучването CHARM показва, че по-ниските стойности на хемоглобина се свързани с по-висока ФИ (O'Meara E et al., 2006). Предполага се, че за тази асоциация роля имат повишеният сърдечен дебит и пониското периферно съдово съпротивление, водещо до намаляване на следнатоварването (O'Meara E et al., 2006, Katz SD, et al., 1994). 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 (Hamaguchi S et. al., 2009). 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%) (Hamaguchi S et. al., 2009). 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%) спря-**

мо тези в EuroHF Survey (25%) и OPTIMIZE – HF регистъра (33%), но по-ниска от Swedish HF регистъра (65%) при сходен CHA_2DS_2VASc score (Tsutsui, H, et al., 2010, O'Meara E, et al., 2006). 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%) (Katz SD et al., 1994). Друг скорошен анализ показва, че ПМ е свързано със значителна болестност и смъртност, особено когато е в комбинация с напреднала възраст (Hamaguchi S et. al., 2009). 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 с 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 СНрФИ (Lam CSP et al., 2001). 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 мъждене 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 CHA_2DS_2VASc 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% (Yancy CW et al., 2013). През 2016 в Препоръките на Европейското дружество по Кардиология се отделя този тип СН с ФИ между 40 и 49% (Ponikowski P. et al., 2016). 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 (Lam CSP et al., 2003).

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 (Fonarow GC et al., 2007). Тези данни са в съответствие и с подобен анализ от ADHERE регистъра през 2008 г. (Sweitzer NK et al., 2008). По-късно подобно изследване е проведено и при над 40000 пациенти от Medicare, хоспитализирани със СН и включени в GWTG-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 (Cheng RK et al., 2014). 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 (Lee DS et al., 2009).

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 (Ponikowski P. et al., 2016, Gómez-Otero I. et al., 2017). **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 (Ponikowski P. et al., 2016). 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** (Crespo-Leiro MG, et al., 2016, Cheng RK, et al., 2014, Gómez-Otero I, et al., 2017, Farmakis D, et al., 2017), а според други до този **на СНрФИ** (Shah AM., 2013, Pascual-Figal DA, et al., 2017, Vedin O, et al., 2017). 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 лекува-

на ИБС, при която промените във ФИ се забавят (Gilman G et al., 2007). 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 предоминиране на мъжкия пол (66.9%), също както и при нашите пациенти (Farré N et al., 2017). В GWTG 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 (Crespo-Leiro MG et al., 2016, Cheng RK et al., 2014, Lee DS et al., 2009). 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% (Sweitzer NK et al., 2008), 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% (Cheng RK et al., 2014). **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%) (Desai AS et al., 2016).

5. **Смъртността при СНмФИ и СНзФИ е сходна, а при СНрФИ – по-висока спрямо тези две групи СН в OPTIMIZE-HF** регистъра (Fonarow GC et al., 2007), подобни са резултатите и в ADHERE (Sweitzer NK

et al., 2008). 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% (Cheng RK et al., 2014). Метаанализ на данни от почти 40000 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% (MAGGIC, 2012). Подобно, в CHARM се установява HR 1.31 за обща смъртност на всеки 10% редукция на ЛКФИ под 45% (Solomon SD et al., 2005). Сравнителен анализ на смъртността в групите СН < 40% и > 40% установява сходни предиктори за двете групи (Pocock SJ et al., 2013). 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 (Cheng RK et al., 2014). 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 (Lam CSP, et al., 2011). 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, ACE/АРБ и MPA е свързана с подобра прогноза (Ponikowski P et al., 2016). При СНмФИ вторичната дилатация на дясна камера също е фактор, увеличаващ смъртността, а подобно на СНзФИ исхемичната етиология определя почести 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 (Philbin EF et al., 1998), а в проучването на Berry et al. тази група пациенти са 25% от всички хоспитализирани (Berry C et al., 2001). 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 предоминантното засягане на женския пол** (58.9%), подобно на популацията във Framingham Heart Study, където делът на жените е 61.5% (Ho KK et al., 1993). Най-голяма е честотата на митралните пороци (48.3%), следвани комбинираните 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 показа най-висока смъртност през 2-та 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% (Pecini R, et al., 2011). The Framingham Heart Study също установява, че прогнозата при СН, дължаща се на КСБ, е по-лоша спрямо тази свързана с ИБС (Ho KK, et al., 1993). 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 (Berry C et al., 2001).

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 (Rezzoug N et al., 2016). Nkomo et al. потвърждават, че при възрастни пациенти КСБ са голям и независим предиктор за прогнозата (Nkomo VT et al., 2006). Още повече, прави впечатление и наличието на висок процент ПМ сред пациентите с КСБ (77.1%) спрямо другите пациенти със СН (Ho KK et al., 1993). 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 (Iung B et al., 2003).

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 откроябат 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 по-ниска 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 по-висока смъртност спрямо лечението с бета-блокер.

6. Пациентите със СНмФИ имат сходни клинични и ЕхоКГ характеристики с тези със СНрФИ, а също така и съизмерим риск от рехоспитализации през 1-та 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: наличи-

ето 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

3. 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.**

4. 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

5. 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.

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

7. 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.**

8. **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.