



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН

ФАКУЛТЕТ „МЕДИЦИНА“

Катедра "Пропедевтика на вътрешните болести"

## **СТРЕС – ИНДУЦИРАНА (ТАКОЦУБО) КАРДИОМИОПАТИЯ В БЪЛГАРИЯ.**

12 ГОДИШНО ПРОСПЕКТИВНО ПРОУЧВАНЕ

### **АВТОРЕФЕРАТ**

на дисертационен труд за придобиване на научна степен „доктор на науките“

доц. д-р Сотир Тодоров Марчев, д.м.

Научна специалност 03.01.47 „Кардиология“.

Плевен, 2018 г.

Дисертационният труд съдържа 262 страници и включва 53 фигури и 39 таблици.

Библиографският списък е общо 507 заглавия (над 95% от последните три години), от които 4 на кирилица.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита на разширен катедрен съвет на катедра „Пропедевтика на вътрешните болести“, Факултет „Медицина“, Медицински университет - Плевен

***Научно жури:***

Проф. д-р Димитър Раев, д.м.н.  
Проф. д-р Мария Цекова д.м.н.  
Проф. д-р Румяна Търновска, д.м.  
Проф. д-р Федя Николов, д.м.  
Доц. д-р Симеон Димитров, д.м.  
Доц. д-р Мариана Господинова, д.м.  
Доц. д-р Аспарух Николов, д.м.

Публичната защита на дисертационният труд ще се състои на 3.9.2018 г. от 13:30 часа в зала „Амброаз Парев“, МУ – Плевен, ул. „Св. Климент Охридски“ 1

Материалите по защитата са на разположение на интересуващите се на сайта на МУ – Плевен [www.mu-pleven.bg](http://www.mu-pleven.bg)

## Съдържание

|       |                                                                                     |    |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1     | Цели и задачи.....                                                                  | 6  |
| 1.1   | Цели на проучването: .....                                                          | 6  |
| 1.2   | Задачи.....                                                                         | 6  |
| 2     | Материали и методи.....                                                             | 8  |
| 2.1   | Пациенти.....                                                                       | 8  |
| 2.1.1 | Критерии за включване и изключване.....                                             | 8  |
| 2.1.2 | Включени пациенти .....                                                             | 9  |
| 2.2   | Методи .....                                                                        | 13 |
| 2.3   | Статистически методи.....                                                           | 16 |
| 3     | Собствени резултати .....                                                           | 17 |
| 3.1   | Значение на рисковите фактори за развитие на Такоцубо синдром в България.....       | 17 |
| 3.1.1 | Пол.....                                                                            | 17 |
| 3.1.2 | Възраст.....                                                                        | 18 |
| 3.1.3 | Артериална хипертония.....                                                          | 22 |
| 3.1.4 | Тютюнопушене.....                                                                   | 22 |
| 3.1.5 | Захарен диабет.....                                                                 | 23 |
| 3.1.6 | Съпътстващите неврологични заболявания .....                                        | 25 |
| 3.2   | Провокиращи фактори .....                                                           | 26 |
| 3.3   | Честота на Стрес-индуцираната кардиомиопатия.....                                   | 27 |
| 3.4   | Зависимост на новите случаи на Такоцубо синдром от коефициентът на безработица..... | 29 |
| 3.5   | Сезонност.....                                                                      | 31 |
| 3.6   | Оплаквания .....                                                                    | 33 |
| 3.7   | Време от началото на оплакванията до хоспитализацията ..                            | 34 |
| 3.8   | Болничен престой .....                                                              | 36 |
| 3.9   | Сърдечна честота и ритъм.....                                                       | 37 |

|        |                                                                                                                                   |    |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.10   | Артериално налягане .....                                                                                                         | 39 |
| 3.11   | Електрокардиографски промени .....                                                                                                | 42 |
| 3.12   | Левокамерна фракция на изтласкване .....                                                                                          | 50 |
| 3.13   | Левокамерната кинетика .....                                                                                                      | 52 |
| 3.14   | Лабораторни маркери за миокардна увреда.....                                                                                      | 55 |
| 3.15   | Коронарна анатомия .....                                                                                                          | 57 |
| 3.16   | Вътреболнична смъртност .....                                                                                                     | 60 |
| 3.17   | Причини за смъртта на починалите в болница .....                                                                                  | 62 |
| 3.18   | Петгодишна обща смъртност.....                                                                                                    | 65 |
| 3.19   | Сравнение на българските пациенти с Такоцубо кардиомиопатия спрямо международните регистри .....                                  | 67 |
| 3.19.1 | Възраст на пациентите.....                                                                                                        | 67 |
| 3.19.2 | Съотношение мъже – жени .....                                                                                                     | 67 |
| 3.19.3 | Тютюнопушене.....                                                                                                                 | 68 |
| 3.19.4 | Сравнение честотата на съпътстващите заболявания ....                                                                             | 68 |
| 3.19.5 | Вътреболнична смъртност .....                                                                                                     | 69 |
| 4      | Обобщение .....                                                                                                                   | 70 |
| 4.1    | Обобщение на клиничната картина на Такоцубо синдрома в България .....                                                             | 70 |
| 4.2    | Фактори, които участват в патогенезата на заболяването...                                                                         | 74 |
| 4.3    | Сравнение на пациентите с Такоцубо синдром спрямо контролните групи с остър миокарден инфаркт и със сърдечна недостатъчност ..... | 75 |
| 4.4    | Сравнение на българските пациенти със стрес – индуцирана кардиомиопатия спрямо международните регистри .....                      | 77 |
| 5      | Изводи.....                                                                                                                       | 78 |
| 6      | Справка за приносите: .....                                                                                                       | 80 |
| 7      | Списък на научни трудове, свързани с настоящия дисертационен труд .....                                                           | 81 |

Стрес – индуцирана (Такоцубо) кардиомиопатия днес често е пропускана, подценявана и неразбрана. Тази диагноза се пропуска да се постави, защото това е относително нова болест и рядка. Такоцубо синдромът е подценяван, защото когато беше описан първоначално се смяташе, че почти винаги прогнозата е добра, което днес не е сигурно. Болестта е неразбрана, защото и днес механизмите ѝ не са изяснени. Според повечето автори това е заболяване (като туморите, инфекциите и др.), но според други е защитна реакция (като коагулацията, възпалението и др.). Може би развитието на Такоцубо синдром е начин да се избегне внезапна сърдечна смърт при екстремн стрес? Може би жените по-често развиват стрес – индуцирана (Такоцубо) кардиомиопатия, защото по-често мъжете умират внезапно? Такоцубо синдромът и днес си остава енигматично заболяване. Не е изяснена ролята в патогенезата на заболяването на вътрекамерния градиент, на мускулните мостове над коронарните артерии, на спонтанните дисекции на коронарни артерии.

Освен всички тези неясноти около заболяването в световен мащаб, в България няма описана нито една по-голяма серия от пациенти която да ни даде представа за честотата, рисковите фактори, провокиращите заболяването причини, клиничната картина, обичайната терапия, смъртността и прогнозата на пациентите с Такоцубо синдром у нас. Различната продължителност на живота в България спрямо другите страни е възможно да води и до различна честота и заболяванията които учестват с напредване на възрастта. Различните социално- битови условия вероятно водят до различни нива на стрес и от там е възможно да се отразяват на провокираните от стреса заболявания. Различната организация и финансиране на здравните системи в различни страни неименуемо води до различна ранна и късна смъртност. За другата остра кардиомиопатия – перипарталната има „стряскащи“ расови различия в тежестта, клиничната

картина и прогнозата, налагащи различно консултиране на пациентките. С появата днес на регистри за пациентите с Такоцубо синдром в Западна Европа и в Северна Америка е възможно сравнение на българските пациенти с тях, ако бъдат събрани данни за заболяването у нас.

## **1 Цели и задачи**

### **1.1 Цели на проучването:**

Поставихме си следните две цели:

1. Да се определи честотата, рисковите фактори, провокиращите заболяването причини, клиничната картина, коронарната анатомия, смъртността и прогнозата на пациентите с Такоцубо синдром в България.
2. Да се проучат факторите, които участват в патогенезата на заболяването и белезите, които могат да се използват за диагнозата.

### **1.2 Задачи**

**За изпълнение на първата цел (Такоцубо синдром в България) си поставихме следните задачи:**

1. Да се определи честотата на заболяването сред българското население, сред всички диагностични коронарографии и сред пациентите насочени за хоспитализация по повод остър коронарен синдром.
2. Да се анализира значението на рисковите фактори (пол, възраст, тютюнопушене, предшестващи и съпътстващи заболявания) за развитие на Такоцубо синдром в България.
3. Да се определят провокиращите заболяването фактори (психически или физически стрес и др.) сред българските пациенти. Да се оцени ролята на безработицата за изявата на стрес – индуцираната (Такоцубо) кардиомиопатия в България.

4. Да се проучи клиничната картина (оплаквания, физикално изследване, електрокардиографски, лабораторни и ехокардиографски промени, ангиографски резултати) при пациентите с Такоцубо синдром в България.

5. Да се определи честота на различните видове нарушена кинетика на лявата камера (апикално балониране, среднокамерна форма, „обратно“ Такоцубо и фокална форма) сред пациентите с Такоцубо синдром в България.

7. Да се определи смъртността и прогнозата на Такоцубо синдрома в българските условия.

8. Да се сравнят данните за българските пациенти със стрес – индуцирана (Такоцубо) кардиомиопатия спрямо данните от международните Такоцубо регистри.

**За изпълнение на втората цел (патогенеза и диагноза на заболяването) си поставихме следните задачи:**

9. Да се проучи има ли годишен цикъл в появата на нови случаи на Такоцубо синдром.

10. Има ли диабетната невропатия профилактичен ефект срещу развитието на стрес – индуцирана (Такоцубо) кардиомиопатия?

11. Да се проучи ролята в патогенезата на заболяването на вътрекамерния градиент, на мускулните мостове над коронарните артерии, на спонтанните дисекции на коронарни артерии.

12. Да се уточни има ли специфични електрокардиографски промени, характерни за Такоцубо синдрома?

---

## **2 Материали и методи**

---

### **2.1 Пациенти**

Настоящият дисертационен труд представлява над 12-годишно проспективно проучване. Проучваната група бяха пациенти с Такоцубо синдром, които бяха сравнени с две контролни групи – една с остър коронарен синдром със ST-елевация и втора контролна група болни със сърдечна недостатъчност. Всички пациенти обхванати от проучването ни имат хоспитализация. Пациентите от проучваната група с Такоцубо синдром бяха включвани в проучването при хоспитализация за това заболяване. Пациентите от първата контролна група бяха включвани в проучването от момента на постъпването им в болница по повод Остър коронарен синдром със ST-елевация. Пациентите от втората контролна група бяха включвани в проучването при постъпване в болница по повод на сърдечна недостатъчност. Всички пациенти от проучваната група с Такоцубо синдром имат инвазивно изследване на коронарното кръвообращение. Всички пациенти от контролната група с Остър коронарен синдром със ST-елевация имат проведено интервенционално лечение по време на хоспитализацията им, при която биват включени в проучването ни.

#### **2.1.1 Критерии за включване и изключване**

Критерии за включване в проучваната група с Такоцубо синдром бяха приетите тогава в медицинската литература и практика критерии на Клиниката Мейо (Bybee et al. 2004), леко модифицирани по-късно (Prasad, Lerman, and Rihal 2008):

- Транзиторна хипокинезия, акинезия или дискинезия на средните левокамерни сегменти с или без засягане на върха. Регионалните нарушения на кинетиката типично се разпростират отвъд територията на отделна епикардна коронарна артерия. Често, но не винаги има стресов тригер.

- Липса на обструктивна коронарна болест или ангиографски данни за руптура на плака.
- Нови електрокардиографски нарушения (или елевация на ST-сегмента и/или негативиране на Т-вълните) или умерено повишение на сърдечния Тропонин.
- Липса на феохромоцитом или миокардит.

За диагнозата трябва да са изпълнени и четирите диагностични критерия.

Днес в позицията на Работната група по Такоцубо синдром към Асоциацията по сърдечна недостатъчност на Европейското кардиологично дружество се препоръчват нов набор от критерии, според които пациентите с миокардна увреда при феохромоцитом не се изключват от диагнозата, а се класифицират като вторичен Такоцубо синдром. Тъй като по време на проучването ни тези по-нови критерии не съществуваха те не са използвани.

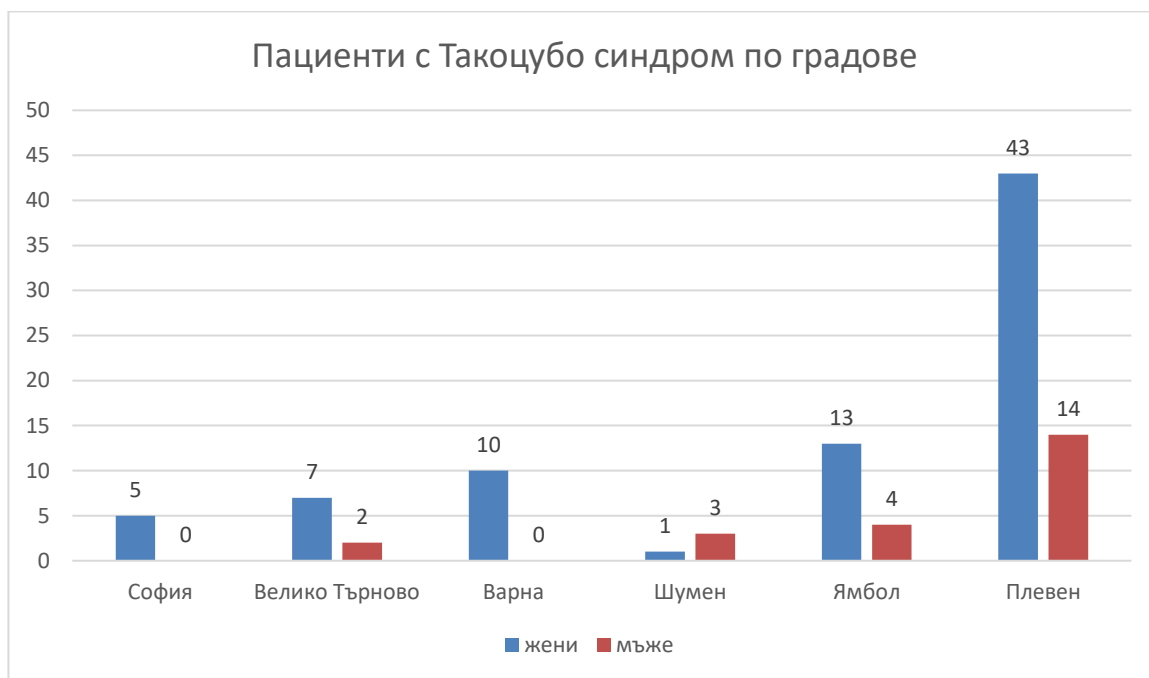
## **2.1.2 Включени пациенти**

### **2.1.2.1 Пациенти с Такоцубо синдром**

В проучването бяха включени 105 хоспитализации, които след проследяване на пациентите бяха отдадени на Такоцубо синдром. От тези 105 хоспитализации 3 бяха рецидив на заболяването при вече диагностицирани с болестта пациенти. Така проучването ни обхваща 102 различни пациента.

От включените пациенти с Такоцубо синдром 4 души (всичките жени) са от Клиника по кардиология към Александровска болница, една жена е от Кардиологично отделение с интензивен и функционален сектор към Пета МБАЛ – София (инвазивното ѝ изследване е направено в УМБАЛ „Св. Анна“ - София), 9 пациента (2 мъже и 7 жени) са от Специализираната болница за активно лечение по кардиология (СБАЛК) – Велико Търново, 10 пациента (всичките жени) – от СБАЛК – Варна, 4 пациента (3-ма мъже и една жена) – от СБАЛК Мадара в гр. Шумен, 17 души (4 мъже и 13 жени) –

от СБАЛК – Ямбол и 57 пациента (14 мъже и 43 жени) са от СБАЛК – Плевен.



*Фигура 1. Включени в нашето проучване пациенти с Такоубо синдром разпределени по населено място и пол*

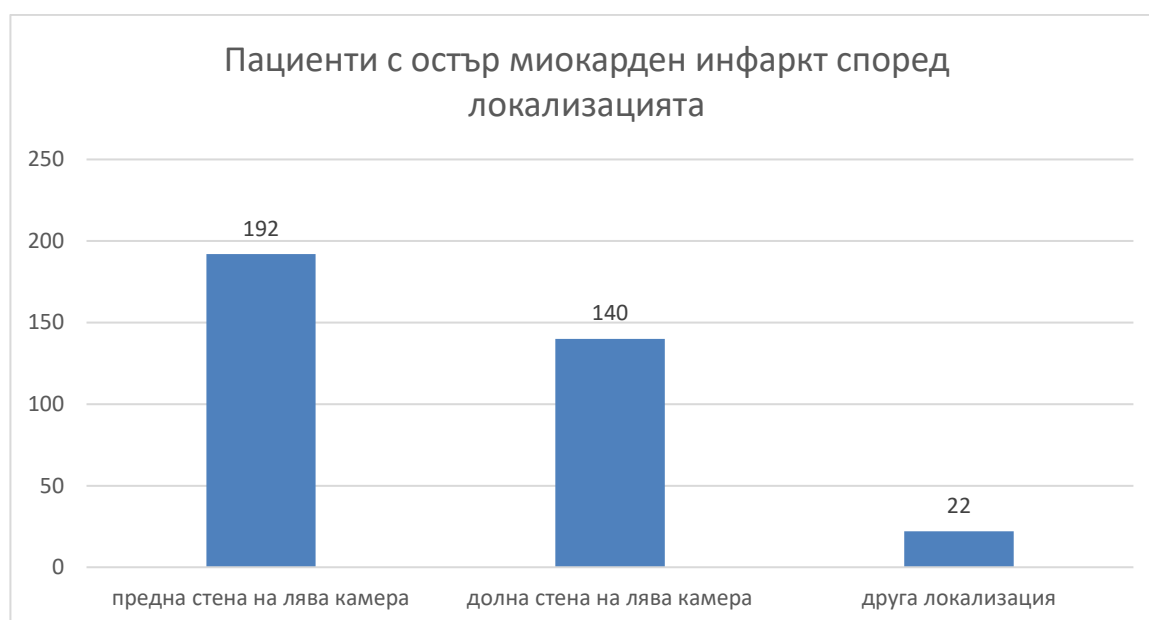
Първият включен пациент е на 14.11.2005 г., а последният на 25.01.2018 г. Те са проследени средно 1748 дни (тоест 4,9 години) – максимално 4422 дни (тоест 12,1 години), минимално – 31 дни.

Те бяха сравнени от една страна с пациенти с остър коронарен синдром със ST-елевация с оклузивна коронарна болест с интервенционално лечение и от друга страна с пациенти със сърдечна недостатъчност. Тези две контролни групи също бяха проследени 5 години.

#### 2.1.2.2 Контролната група пациенти с остър коронарен синдром

Контролната група пациенти с остър коронарен синдром със ST-елевация с оклузивна коронарна болест бе съставена на базата на 357 хоспитализации с тази окончателна диагноза, в Специализираната болница за активно лечение по кардиология в гр. Плевен (САЛК-Плевен) от

01.01.2012 г. до 31.12.2012 г. От тях 3 хоспитализации бяха рецидив (реинфаркт) в рамките на този едногодишен период на набиране на контролната група и така тази първа контролна група включи 354 пациента. От тях са 192-ма са с остър трансмурален миокарден инфаркт на предната стена на лявата камера (I20.0 по МКБ - 10), 140 пациента са с остър трансмурален миокарден инфаркт на долната стена на лявата камера (I20.1 по МКБ - 10) и 22-ма са с остър трансмурален миокарден инфаркт с друга локализация (I20.2 по МКБ - 10), например латерален, базален и др.



*Фигура 2. Пациентите от контролната група с остър трансмурален миокарден инфаркт според локализацията на инфарктното огнище*

### 2.1.2.3 Контролна група пациенти със сърдечна недостатъчност

Контролната група пациенти със сърдечна недостатъчност бе съставена на базата на 667 хоспитализации с тази окончателна диагноза, в САЛК-Плевен от 01.01.2012 г. до 31.12.2012 г. От тях 12 бяха рехоспитализации по същата диагноза в рамките на този едногодишен период на набиране на контролната група и така тази втора контролна група включи 655 пациента.

|                    |     |
|--------------------|-----|
| Предсърдно мъждене | 219 |
|--------------------|-----|

|                                     |     |
|-------------------------------------|-----|
| Пароксизмална надкамерна тахикардия | 2   |
| Камерна тахикардия                  | 1   |
| Хипертонична болест                 | 438 |
| Ревматична клапна болест            | 6   |
| Исхемична болест на сърцето         | 269 |
| Неревматична митрална стеноза       | 3   |
| Митрална регургитация               | 237 |
| Пролапс на митрална клапа           | 0   |
| Аортна стеноза                      | 26  |
| Аортна регургитация                 | 9   |
| Аортна стеноза и регургитация       | 23  |
| Трикуспидална регургитация          | 83  |
| Идиопатична кардиомиопатия          | 62  |

*Таблица 1. Етиологични причини довели до сърдечна недостатъчност при пациентите от тази контролна група.*

Данните на изследваната и контролните групи са представени в Таблица 2:

|                                               | Такоцубо синдром | ОКС със ST-елевация | Сърдечна недостатъчност |
|-----------------------------------------------|------------------|---------------------|-------------------------|
| брой хоспитализации                           | 105              | 357                 | 667                     |
| начало на периода на включване на пациенти    | 14.11.2005       | 1.1.2012            | 1.1.2012                |
| край на периода на включване на пациенти      | 25.1.2018        | 31.12.2012          | 31.1.2012               |
| брой рехоспитализации за периода на включване | 3                | 3                   | 12                      |

|                                  |     |     |     |
|----------------------------------|-----|-----|-----|
| от тях жени (с рехоспитализация) | 3   | 2   | 7   |
| от тях мъже (с рехоспитализация) | 0   | 1   | 5   |
| брой пациенти                    | 102 | 354 | 655 |

*Таблица 2. Включени в проучването групи пациенти*

## **2.2 Методи**

*Артериалното налягане* е измервано чрез аускултаторния метод на Коротков с мембраната на стетоскопа, като диастолното артериално налягане се определя по фаза V (изчезване на шумовете). При разлика между артериалното налягане на двете ръце за проучването ни се използваха по-високите стойности на артериалното налягане, независимо на коя точно ръка са измерени.

Всички наши пациенти имат изходна електрокардиограма и изходна ехокардиография (едноразмерна, двуразмерна и Доплер ехокардиография) при постъпване в болницата, което отговоря и на изискванията на НЗОК за заплащане на всички клинични пътеки в кардиологията. При преживялите е направена и контролна ехокардиография при изписването, тъй като подобрението на левокамерната функция е задължителен критерий за поставяне на диагнозата стрес – индуцирана (Такоцубо) кардиомиопатия при тях. Правени са и две електрокардиограми (ЕКГ) при изписването, едната от които е запазвана в лист История на заболяването (ИЗ), а другата е предавана на пациента. Пациентите задължително, по изискванията на НЗОК, подлежат на два контролни прегледа до края на първия месец след изписването. При 86 от тях е проведена и контролна ехокардиография за оценка динамиката в левокамерната функция.

Поради нарушената кинетика на лявата камера в нашето проучване не вземахме предвид фракцията на изтласкване по Тейхолтц, което изчисление е приложимо само при нормална левокамерна кинетика. Всички използвани в проучването ни фракции на изтласкване са изчислени по метода на Симпсон.

Лабораторните маркери за миокардна увреда (креатинин фосфокиназа, обща и МВ фракцията ѝ, като и тропонин I) са изследвани във венозна кръв. При всички хоспитализации (общо 105) са изследвани нивата на креатинин фосфокиназа и МВ фракцията ѝ. Във включените ни в проучването болници на Българския кардиологичен институт (БКИ) – Плевен, Велико Търново, Шумен, Варна и Ямбол е използван тест с референтни стойности за здрави лица до 180 U/l за СРК и до 20 U/l за МВ фракцията ѝ.

Изследването на тропонин I (TnI) е осъществено само при 94 хоспитализации, тъй като проспективното ни проучване започна преди рутинното въвеждане на това изследване в България. Във включените ни в проучването болници на Българския кардиологичен институт (БКИ) – Плевен, Велико Търново, Шумен, Варна и Ямбол е използван имунохроматографски тест за тропонин I. Този тест дава достоверни количествени данни в диапазона от 0,01 до 100 ng/ml. Резултати извън този диапазон не се измерват количествено, а се отчитат като „под 0,01 ng/ml“ или като „над 100 ng/ml“. За референтни стойности за здрави лица при този имунохроматографски тест за тропонин I се приемат до 0,6 ng/ml.

При всичките обхванати в проучването 105 хоспитализации за Такоцубо синдром е проведено инвазивно изследване с коронарография с радиален или феморален достъп. Видеозаписите от изследването са архивирани в цифров вид на CD или DVD в DICOM формат и са достъпни за повторно разглеждане и анализ при възникване на въпроси. Отритите коронарни стенози са разделени на 0%, до 20% включително, 30-50%, 50-

75%, 75-99% и 100%. Пациентите с 0% стенози са класифицирани с „чисти коронарни артерии“, болните с коронарни стенози до 20% включително - с „коронарни неравности“, тези със 100% стенози – с оклузия. При 71 от пациентите е направена и левокамерна вентрикулография в рамките на това инвазивно изследване. В останалите 34 пациента левокамерната кинетика е оценена само ехокардиографски.

Броя инвазивните диагностики на сърдечно – съдовата система под ангиографски контрол в СБАЛК – Плевен годишно е взет от лабораторния журнал в ангиографската лаборатория. Когато е била установена съдова патология изискваща терапия в съответния клиничен контекст, тази диагностична процедура е преминавала в интервенционална под същия журнален номер.

Броя на населението на Плевенска област по години и по пол, коефициентът на безработица в Плевенска област и в страната по години е на база данните на Националния статистически институт, достъпни свободно на Интернет адрес: <https://infostat.nsi.bg/infostat/>. Използвали сме данните до 2016 г. включително, защото за 2017 г. към момента няма публикувани официални данни за тези показатели.

Всички пациенти от изследваната и от контролната група бяха проследени чрез контролни прегледи в болниците или по телефона. За пациентите с които не можа да се осъществи директен контракт, бе взета информация от личния им лекар. Текущият личният лекар на пациента бе вземан от сайта на Националната здравноосигурителна каса, на адрес <https://services.nhif.bg/references/gpSearch/generalPractitioner.xhtml>.

Налагаше се събиране информация за пациента от личния му лекар и когато семейството на болния не съдействаше за извършване на контролен преглед в болницата (2 такива случая се отнасяха за пациенти, според които причината за стреса, провокирал Такоцубо синдрома им е бил семеен скандал).

Тъй като за част от пациентите починали в хода на годините не разполагаме с достоверни данни за точната причина за смъртта сме изчислявали общата смъртност, а не конкретно сърдечно – съдовата смъртност.

### ***2.3 Статистически методи***

Непрекъснатите променливи бяха изразени със средните стойности  $\pm$  стандартно отклонение. Категорийните променливи са изразени с проценти. Разликите между непрекъснатите променливи бяха анализирани с помощта на Т-тест на Стюдънт, докато тези между категорийните променливи са анализирани с помощта на  $\chi^2$  –квадрат теста. Корелацията между параметрите бе изследвана с корелационен и с регресионен анализ. Използван е и графичен анализ за визуализация на резултатите. Статистическия анализ бе извършен с комерсиален статистически пакет SPSS 10.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) за Windows, работещ на IMB PC съвместим микрокомпютър и  $p < 0.05$  се приемаше за статистически значимо.

---

### 3 Собствени резултати

---

#### 3.1 Значение на рисковите фактори за развитие на Такоцубо синдром в България.

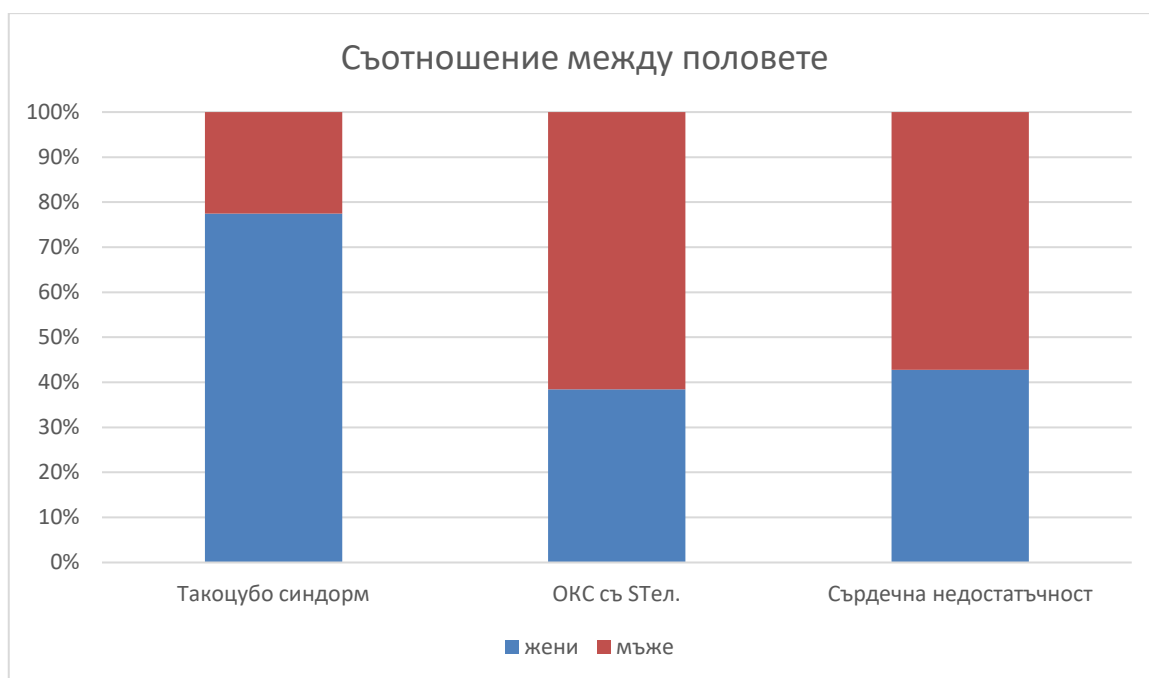
##### 3.1.1 Значение на пола за развитие на Такоцубо синдром в България

От включените 102 пациенти в проучваната група с Такоцубо синдром 23 са мъже, а 79 жени. Жените са повече от мъжете с много голяма статистическа значимост ( $p < 0,00000005$ ). Обратно и в двете ни контролни групи статистически значимо преобладават мъжете. От 354 пациента с остър коронарен синдром с ST-елевация 218 са мъже, 136 жени ( $p < 0,00005$ ). От 655 болни със сърдечна недостатъчност 374 са мъже и 281 жени ( $p < 0,0005$ ). (Таблица 3)

|                                       | Мъже | Жени | Общо | Статистическа значимост (хи квадрат)   |
|---------------------------------------|------|------|------|----------------------------------------|
| Такоцубо синдром                      | 23   | 79   | 102  | Жените преобладават с $p = 0,00000003$ |
| Остър коронарен синдром с ST-елевация | 218  | 136  | 354  | Мъжете преобладават с $p = 0,00001311$ |
| Сърдечна недостатъчност               | 374  | 281  | 655  | Мъжете преобладават с $p = 0,00027927$ |

Таблица 3. Брой мъже и жени в изследваната и в двете контролни групи.

Така докато жените са 77,45% от болните с Такоцубо синдром, те са само 38,10% от болните в контролната ни група с остър коронарен синдром със ST-елевация и 42,13% от болните в контролната ни група със сърдечна недостатъчност.



*Фигура 3. Съотношение между двата пола в трите групи. Жените са статистически значимо повече при болните с Такоцубо синдром, докато и в двете контролни групи преобладават мъжете.*

В заключение женският пол е значим рисков фактор за развитие на Такоцубо синдром и сред българската популация и това може да се използва при търсенето на диагнозата в ежедневната клинична практика.

### **3.1.2 Значение на възрастта като рисков фактор за развитие на Такоцубо синдром в България.**

Възрастта на пациентите по групи и пол е представена в Таблица 4 и Фигура 4.

|                                       | Такоцубо синдром | OKC със ST-елевация | Сърдечна недостатъчност |
|---------------------------------------|------------------|---------------------|-------------------------|
| средна възраст на пациентите (години) | 65,9             | 65,7                | 69,1                    |
| стандартно отклонение                 | 13,5             | 11,7                | 11,0                    |
| медиана на възрастта на пациентите    | 69               | 66                  | 71                      |

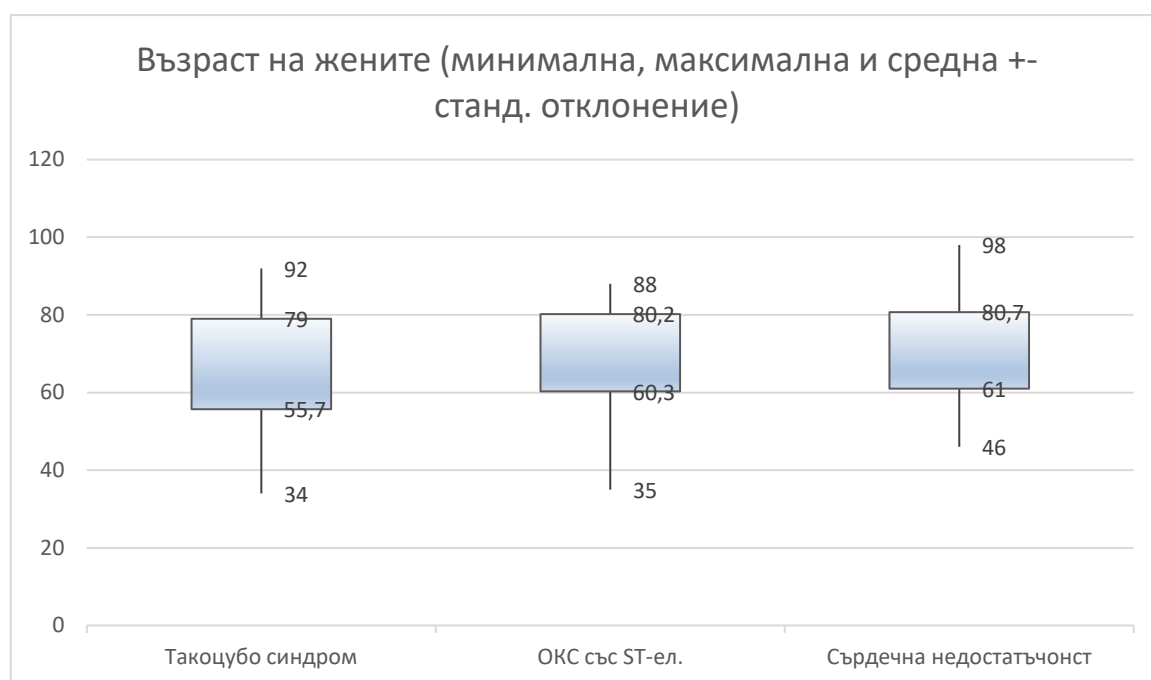
|                                  |      |      |      |
|----------------------------------|------|------|------|
| минимална възраст на пациентите  | 27   | 25   | 23   |
| максимална възраст на пациентите | 92   | 88   | 98   |
| средна възраст на жените         | 67,4 | 70,3 | 70,9 |
| стандартно отклонение            | 11,6 | 10,0 | 9,8  |
| медиана на възрастта на жените   | 69   | 72   | 71   |
| минимална възраст при жените     | 34   | 35   | 46   |
| максимална възраст при жените    | 92   | 88   | 98   |
| средна възраст на мъжете         | 61,8 | 62,8 | 67,8 |
| стандартно отклонение            | 17,1 | 11,9 | 11,6 |
| медиана на възрастта на мъжете   | 66   | 63   | 69   |
| минимална възраст при мъжете     | 27   | 25   | 23   |
| максимална възраст при мъжете    | 92   | 86   | 89   |

*Таблица 4. Възраст на пациентите (в години)*

Възрастта на пациентите (общо мъже и жени) с Такоцубо синдром е по-ниска от възрастта на пациентите със сърдечна недостатъчност, статистически значимо с  $p=0,0197$ , но няма статистическа разлика ( $p=0,61$ )

между възрастта на пациентите с Такоцубо синдром и контролната група с Остър коронарен синдром със ST-елевация и интервенционално лечение.

Същото важи и само за жените – възрастта на пациентките с Такоцубо синдром статистически значимо ( $p=0,01120$ ) е по-ниска от възрастта на пациентките със сърдена недостатъчност, но не се различава значимо ( $p=0,079$ ) от възрастта на жените с Остър коронарен синдром със ST-елевация и интервенционално лечение.



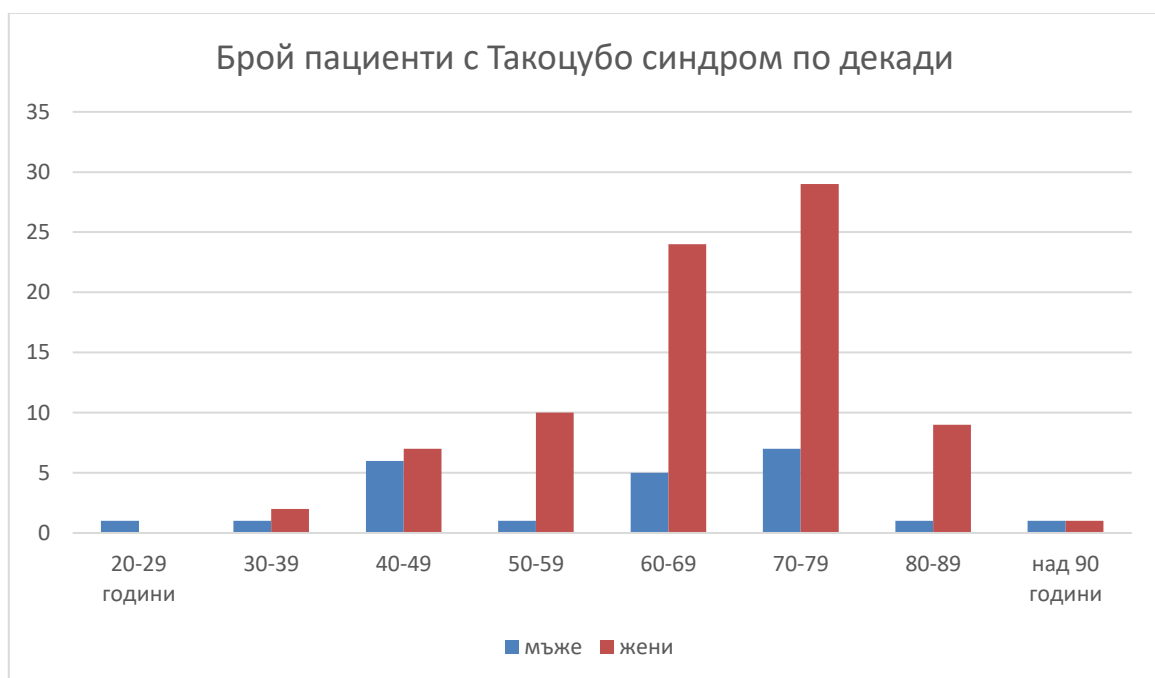
*Фигура 4. Средната възраст на жените с Такоцубо синдром е по-ниска от средната възраст на жените от двете контролни групи*

Отново същото важи и само за мъжете – мъжете с Такоцубо синдром статистически значимо ( $p= 0,022$ ) са по-млади от мъжете постъпили заради сърдечна недостатъчност с друга етиология, но възрастта им не се различава значимо ( $p= 0,72$ ) от възрастта на мъжете с Остър коронарен синдром с елевация на ST-сегмента и интервенционално лечение.

Разпределението на пациентите с Такоцубо синдром по декади на възрастта им в момента на хоспитализациите им е представено на Таблица 5 и Фигура 5:

| Декада        | мъже | жени | общо |
|---------------|------|------|------|
| 20-29 години  | 1    | 0    | 1    |
| 30-39         | 1    | 2    | 3    |
| 40-49         | 6    | 7    | 13   |
| 50-59         | 1    | 10   | 11   |
| 60-69         | 5    | 24   | 29   |
| 70-79         | 7    | 29   | 36   |
| 80-89         | 1    | 9    | 10   |
| над 90 години | 1    | 1    | 2    |

*Таблица 5. Разпределение на пациентите с Такоцубо синдром по десетилетията на живота им*



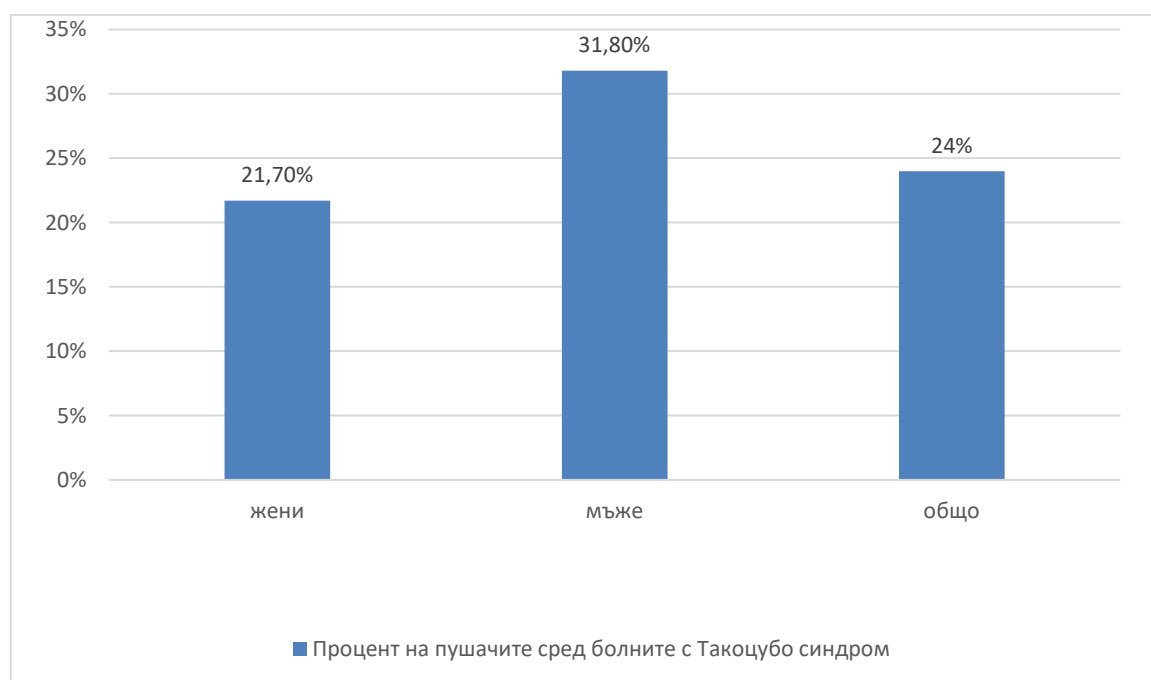
*Фигура 5. Разпределение на пациентите с Такоцубо синдром според възрастта им в моментите на хоспитализацията.*

### 3.1.3 Честота на артериалната хипертония в трите групи

Честотата на артериалната хипертония е най-висока сред пациентите със стрес – индуцирана (Такоцубо) кардиомиопатия, но тази разлика не е статистически значима ( $p=0,1$  за Такоцубо синдром спрямо сърдечна недостатъчност с друга етиология).

### 3.1.4 Тютюнопушене

За тютюнопушенето разполагаме с достоверни данни за 100 от пациентите с Такоцубо синдром (за 2-ма от починалите не са събрани приживе достоверни данни за миналото им). От тези 100 пациента 24 са пушачи. Тоест общо процента на пушачите е 24% (Фигура 6). Двама пациента (48 годишен мъж и 68-годишна жена) са бивши пушачи. Процента на мъжете пушачи с Такоцубо синдром е 31,8%, а на жените пушачи – 21,7%. Сред болните над 65 годишна възраст (включително) процента на пушачите е 9,2%.



*Фигура 6. Процент на пушачите сред пациентите със стрес – индуцирана кардиомиопатия – мъже, жени и общо*

### 3.1.5 Значение на захарния диабет като рисков фактор или профилактичен фактор за развитие на Такоцубо синдром в България.

Броя пациенти с Инсулинозависим захарен диабет (E10) и Инсулинонезависим захарен диабет (E11) в изследваната група с Такоцубо синдром и в двете контролни групи е представен в следващата Таблица 6, а честотата на захарния диабет в групите ни е представена на Фигура 7:

|                                        | Такоцубо синдром | ОКС със ST-елевация и интервенционално лечение | Сърдечна недостатъчност с друга етиология |
|----------------------------------------|------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Брой пациенти                          | 102              | 354                                            | 655                                       |
| Инсулинозависим захарен диабет (E10)   | 0                | 13                                             | 9                                         |
| Инсулинонезависим захарен диабет (E11) | 17               | 91                                             | 109                                       |
| общо захарен диабет                    | 17               | 104                                            | 118                                       |
| Честота на захарния диабет             | 16,67%           | 29,38%                                         | 18,02%                                    |

*Таблица 6. Брой пациенти с Инсулинозависим захарен диабет (E10) и Инсулинонезависим захарен диабет (E11) в изследваната група с Такоцубо синдром и в двете контролни групи*

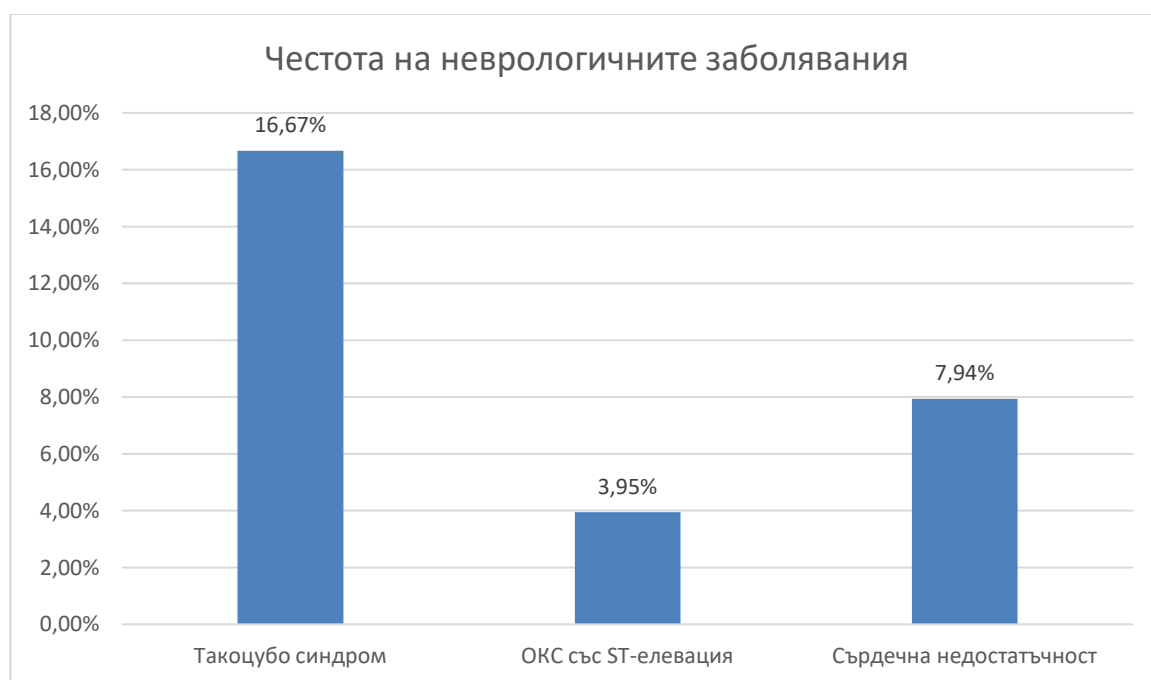


### 3.1.6 Честота на съпътстващите неврологични заболявания за развитие на Такоцубо синдром в България.

Честотата на съпътстващите болести на нервната система (G00 - G99), включително и мозъчно - съдови заболявания (I60 - I69) е представена на

|                             | Такоцубо синдром | ОКС със ST-елевация и интервенционално лечение | Сърдечна недостатъчност с друга етиология |
|-----------------------------|------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| брой пациенти               | 102              | 354                                            | 655                                       |
| болести на нервната система | 17               | 14                                             | 52                                        |
| процент                     | 16,67%           | 3,95%                                          | 7,94%                                     |

Таблица 7. Честота на съпътстващите болести на нервната система (G00 - G99), включително и мозъчно - съдови заболявания (I60 - I69) в изследваната група с Такоцубо синдром и в двете контролни групи



Фигура 8. Честотата на съпътстващите болести на нервната система

*(G00 - G99), включително и мозъчно - съдови заболявания (I60 - I69) в изследваната група с Такоцубо синдром и в двете контролни групи.*

Честотата на съпътстващите неврологични заболявания при болните с Такоцубо синдром е статистически значимо по-висока спрямо честотата на неврологичните заболявания при болните с ОКС със ST-елевация ( $p=0,000014$ ), както и спрямо честотата им сред болните със сърдечна недостатъчност с друга етиология ( $p=0,00661$ ).

### **3.2 Провокиращи фактори**

Сред 102-та ни пациента със стрес – индуцирана (Такоцубо) кардиомиопатия отчетохме следните тригериращи фактори:

1. Негативни емоции (спорове за пари, семейни скандали, лоши вести, изневяра, загуба на близък, среща с опасни животни, съмнение за опасно заболяване и мн. други) – 45 пациента.

2. Положителни емоции (завръщане за празник на децата или внуците от чужбина, честване на юбилей и др.) – 5 пациента

3. Физически тригер – инсулт, операция, катастрофа, имплантиране на пейсмейкър, интубация и мн. други – 28 пациента

4. В останалите 24 пациента не можа да се установи ясен провокиращ момент за изявата на Такоцубо синдром.

Сред 28-те пациента с физикален стрес:

1. със заболяване на централната нервна система (ЦНС) напр. мозъчен инсулт, епилепсия и др. са 6 пациента

2. с онкологично заболяване – 6 пациента

3. имплантиран пейсмейкър – 2-ма пациента, едната от които е включително с рецидив на Такоцубо синдром на фона на психична фиксация към пейсмейкъра, от който е зависима

4. хирургична операция – 7 пациента

5. други – 7 пациента

### 3.3 Честота на Стрес-индуцираната (Такоцубо) кардиомиопатия

Броя диагностицирани пациенти с Такоцубо синдром спрямо брой проведени инвазивни диагностични изследвания под ангиографски контрол в СБАЛК – Плевен от 2010 до 2017 г. е представен на следващата таблица:

| Година          | Брой хоспитализации с Такоцубо синдром | Брой инвазивни диагностики и процедури | Процент |
|-----------------|----------------------------------------|----------------------------------------|---------|
| 2010            | 6                                      | 5036                                   | 0,12    |
| 2011            | 11                                     | 3415                                   | 0,32    |
| 2012            | 3                                      | 2883                                   | 0,10    |
| 2013            | 8                                      | 3029                                   | 0,26    |
| 2014            | 6                                      | 2813                                   | 0,21    |
| 2015            | 9                                      | 2526                                   | 0,36    |
| 2016            | 9                                      | 2365                                   | 0,38    |
| 2017            | 3                                      | 2550                                   | 0,12    |
| общо 2010-17 г. | 55                                     | 24617                                  | 0,22    |

*Таблица 8. Брой диагностицирани пациенти със Стрес – индуцирана (Такоцубо) кардиомиопатия спрямо проведените инвазивни диагностики под ангиографски контрол в СБАЛК – Плевен от 2010 до 2017 г.*

Както се вижда от горната таблица Такоцубо синдром е установяван в 0,22 % от инвазивните диагностики на сърдечно – съдовата система под ангиографски контрол (тоест около една диагностика на Такоцубо синдром на 448 инвазивни изследвания).

За периода 1 януари 2008 година до 31 декември 2017 година в СБАЛК – Плевен са диагностицирани 60 пациента със стрес – индуцирана (Такоцубо) кардиомиопатия. За този период са преминали 4289 пациента с остър миокарден инфаркт (общо трансмурален и субендокарден). Така честота на Такоцубо синдром е 1,4%.

В следващата таблица е представена честотата на Такоцубо синдрома сред населението на Плевенска област. Броя на населението по години и по пол е на база данните на Националния статистически институт, достъпни свободно на Интернет адрес: <https://infostat.nsi.bg/infostat/>. Представили сме данните до 2016 г. включително, защото за 2017 г. към момента няма публикувани официални данни за населението на Плевенска област.

| година                 | брой пациенти с Такоцубо синдром |      |      | Население на Плевенска област по години |        |        | Процент на пациентите спрямо населението |        |        |
|------------------------|----------------------------------|------|------|-----------------------------------------|--------|--------|------------------------------------------|--------|--------|
|                        | общо                             | мъже | жени | общо                                    | мъже   | жени   | общо                                     | мъже   | жени   |
| 2010                   | 6                                | 0    | 6    | 286496                                  | 139104 | 147392 | 0,0021                                   | 0,0000 | 0,0041 |
| 2011                   | 11                               | 3    | 8    | 266865                                  | 131095 | 135770 | 0,0041                                   | 0,0023 | 0,0059 |
| 2012                   | 3                                | 0    | 3    | 262969                                  | 129034 | 133935 | 0,0011                                   | 0,0000 | 0,0022 |
| 2013                   | 8                                | 1    | 7    | 259363                                  | 127003 | 132360 | 0,0031                                   | 0,0008 | 0,0053 |
| 2014                   | 6                                | 0    | 6    | 255749                                  | 125102 | 130647 | 0,0023                                   | 0,0000 | 0,0046 |
| 2015                   | 9                                | 2    | 7    | 251986                                  | 123080 | 128906 | 0,0036                                   | 0,0016 | 0,0054 |
| 2016                   | 9                                | 5    | 4    | 248138                                  | 121044 | 127094 | 0,0036                                   | 0,0041 | 0,0031 |
| средно годишно 2010-16 | 7,42                             | 1,57 | 5,86 | 261652                                  | 127923 | 133729 | 0,0029                                   | 0,0013 | 0,0044 |

*Таблица 9. Брой пациенти с ново диагностициран Такоцубо синдром в СБАЛК – Плевен по години, представен и като процент от населението на Плевенска област*

Както се вижда от таблицата честотата на Стрес – индуцираната (Такоцубо) кардиомиопатия в Плевенска област за периода 2010 – 2016 година е била 0,0029% от населението (0,0044% за жените и 0,0013% за мъжете).

| Честота на Такоцубо синдрома      | Процент |
|-----------------------------------|---------|
| Случаи спрямо населението годишно | 0,0029% |

|                                                    |        |
|----------------------------------------------------|--------|
| Случаи спрямо инвазивните изследвания              | 0,22 % |
| Случаи спрямо пациентите с остър миокарден инфаркт | 1,4%   |

Таблица 10. Честота на Такоубо синдрома (обобщение)

### 3.4 Зависимост на новите случаи на Такоубо синдром от коефициентът на безработица

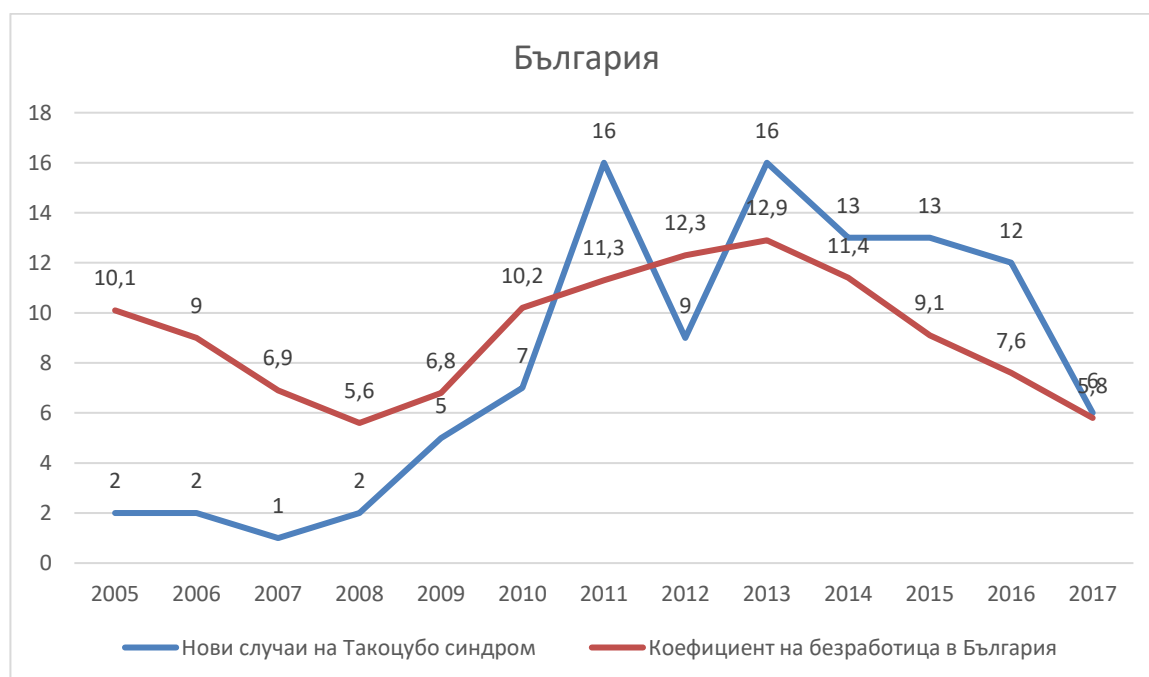
Новите случаи на Стрес – индуцирана (Такоубо) кардиомиопатия по години в Плевенска област и коефициентът на безработица в Плевенска област за съответната година са представени на Фигура 9. Данните за коефициентът на безработица в Плевенска област са от официалният сайт на Българския статистически институт (<https://infostat.nsi.bg/infostat/>).



Фигура 9. Нови случаи на Такоубо синдром в Плевенска област и Коефициент на безработица в Плевенска област по години

Коефициент на корелация  $r$  между новите случаи на Такоцубо синдром в Плевенска област и Коефициент на безработица в Плевенска област по години е висок 0,62, а регресионния коефициент е 0,75.

Новите случаи на Стрес – индуцирана (Такоцубо) кардиомиопатия по години от цялата ни изследвана група от всичките включени болници из страната и коефициентът на безработица в България за съответната година са представени на Фигура 10. Данните за коефициентът на безработица в България са от официалният сайт на Българския статистически институт (<https://infostat.nsi.bg/infostat/>).



*Фигура 10. Нови случаи на Такоцубо синдром и Коефициент на безработица в България по години*

Коефициент на корелация  $r$  между новите случаи на Такоцубо синдром в проучването ни и Коефициент на безработица в България по години е висок 0,61 за периода 2005 – 2017 г. А за периода 2008 г.- 2017 г., (когато вече българските кардиолози са запознати със съществуването на тази ново описана болест) коефициент на корелация  $r$  е много висок 0,73.

### 3.5 Сезонност в изявата на Стрес-индуцираната (Такоцубо) кардиомиопатия

Пациентите с Такоцубо синдром постъпват повече през втората половина на годината с много голяма статистическа вероятност ( $p=0,000305$ ). Пациентите със ОКС със ST-елевация (статистически незначимо  $p=0,08$ ) и болните със сърдечна недостатъчност (статистически значимо  $p=0,048$ ) постъпват, обратно, повече през първата половина на календарната година.

Броя постъпващи пациенти от изследваната група с Такоцубо синдром и от двете контролни групи разпределени по месеците на година и съответните средни месечни температури в гр. Плевен, измерени през 2012 г. е представен на следващата

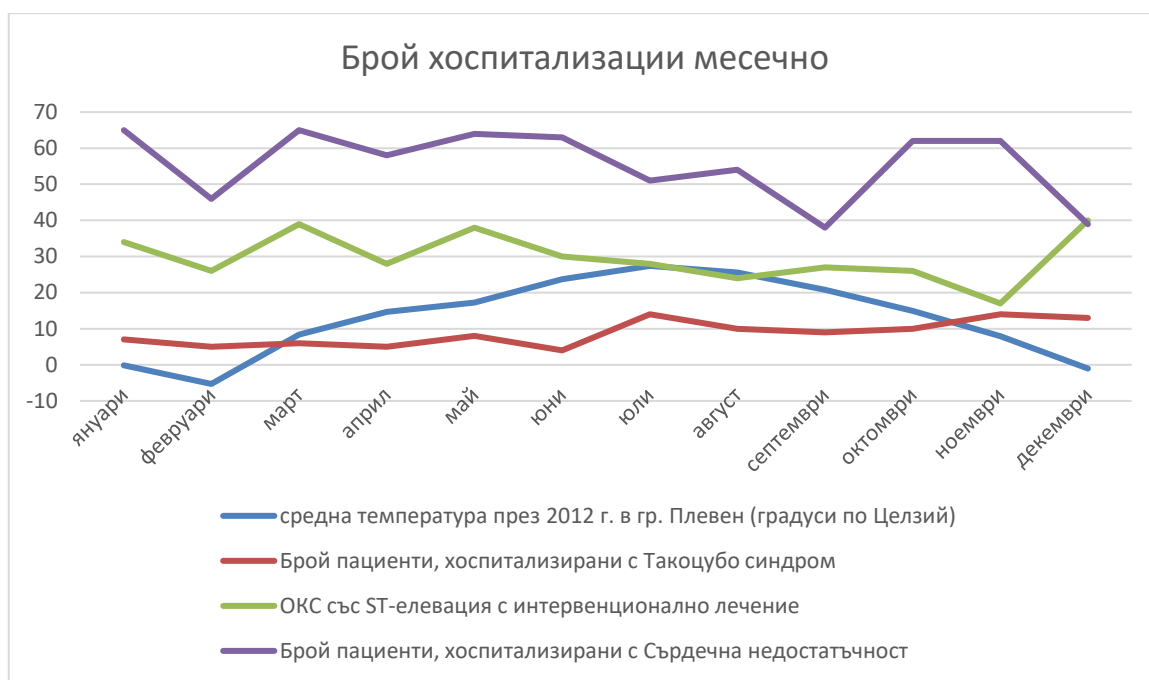
Таблица 11 и Фигура 11:

| месец     | средна температура през 2012 г. в гр. Плевен (градуси по Целзий) | Брой пациенти, хоспитализирани с Такоцубо синдром | ОКС със ST-елевация с интервенционално лечение | Брой пациенти, хоспитализирани с Сърдечна недостатъчност |
|-----------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| януари    | -0,10 <sup>0</sup>                                               | 7                                                 | 34                                             | 65                                                       |
| февруари  | -5,3                                                             | 5                                                 | 26                                             | 46                                                       |
| март      | 8,4                                                              | 6                                                 | 39                                             | 65                                                       |
| април     | 14,7                                                             | 5                                                 | 28                                             | 58                                                       |
| май       | 17,2                                                             | 8                                                 | 38                                             | 64                                                       |
| юни       | 23,7                                                             | 4                                                 | 30                                             | 63                                                       |
| юли       | 27,4                                                             | 14                                                | 28                                             | 51                                                       |
| август    | 25,6                                                             | 10                                                | 24                                             | 54                                                       |
| септември | 20,8                                                             | 9                                                 | 27                                             | 38                                                       |

|                                |      |          |          |          |
|--------------------------------|------|----------|----------|----------|
| октомври                       | 14,9 | 10       | 26       | 62       |
| ноември                        | 7,9  | 14       | 17       | 62       |
| декември                       | -1   | 13       | 40       | 39       |
| коефициент на<br>корелация $r$ |      | 0,124889 | -0,24315 | 0,096892 |
| регресионен<br>коефициент      |      | 0,040495 | -0,15205 | 0,088252 |

*Таблица 11. Брой пациенти от изследваната група с Такоубо синдром и от двете контролни групи хоспитализирани всеки един месец на годината и средно месечната температура (в градуси Целзий) измерена в град Плевен през 2012 г. Пациентите от двете контролни групи са постъпили само през 2012 г., само в гр. Плевен. Пациентите от изследваната група са постъпвали различни години (от 2005 до 2017 г.) съответния месец, в болници в различни градове, но болинството (58 пациента) са постъпили в гр. Плевен.*

Както се вижда от коефициента на корелация  $r$  и от регресионния коефициент корелацията между средната месечна температура и броя хоспитализирани пациенти е изключително ниска. Най-висока е за пациентите с ОКС, където коефициентите са с отрицателен знак, т.е. с понижение на околната температура, случаите с ОКС се увеличават. При болните с Такоубо кардиомиопатия коефициентите са с положителен знак, т.е. с повишаване на околната температура ново регистрираните пациенти нарастват.



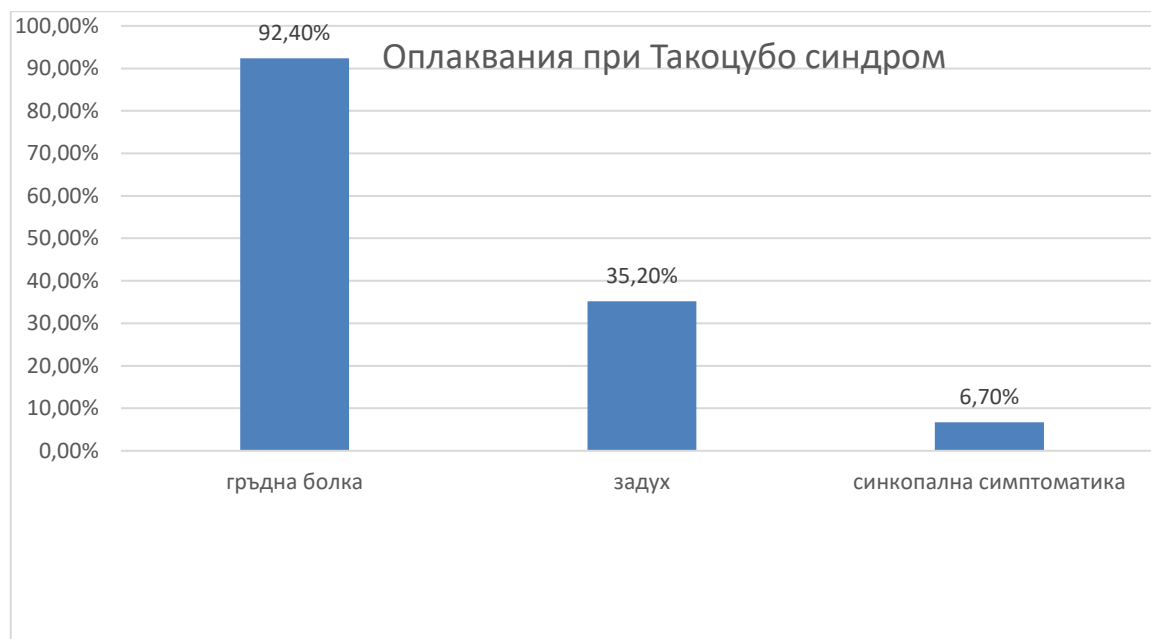
*Фигура 11. Брой хоспитализации месечно спрямо средномесечните температури*

Четирима от петте болни с Такоцубо синдром, екзитирали в острия стадий, са починали през втората половина на календарната година.

### **3.6 Оплаквания**

При тези 105 хоспитализации за стрес – индуцирана (Такоцубо) кардиомиопатия 97 пациента (92,4%) постъпват с оплаквания от гръдна болка. При четирима пациента болката освен в гърдите е и в епигастриума, като при един от тях е основно в епигастриума. 37 пациента (35,2%) освен от болка се оплакват и от задух. Само със задух, отричащи болка постъпват 4 пациента (3,8% от хоспитализациите). От тях една 75 годишна жена и един 55 годишен мъж са с предшестващо белодробно заболяване, заради задуха от което са използвали салбутамол, на фона на който медикамент развиват Такоцубо синдром, с елевации в електрокардиограмата, позитивни маркери за миокардна некроза и апикално балониране при чисти коронарни артерии. Общо с оплаквания от задух са хоспитализирани 41 болни (39,0%). Заради синкопална симптоматика са постъпили 7 пациента (6,7%). Една 46 годишна жена отрича всякакви оплаквания – посещава кардиолога си по повод на

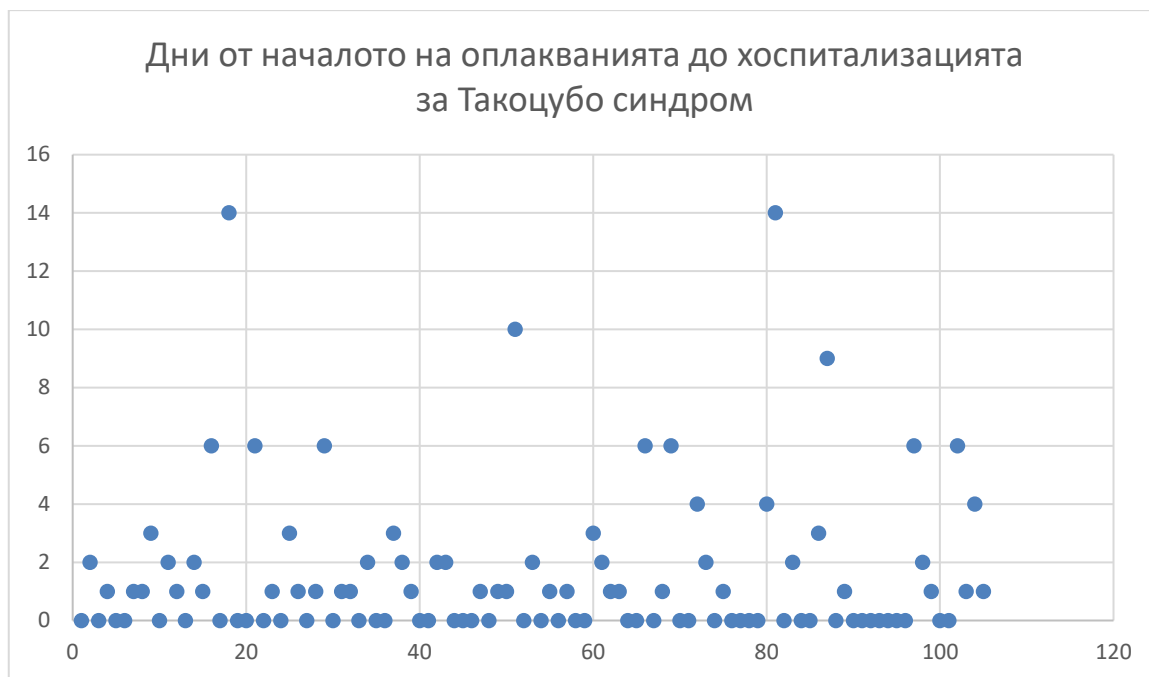
това, че предния ден е повишила артериалното си налягане до 170/100 mm Hg. Лекарят открива новопоявила се ST-елевация, назначава лабораторно изследване на маркери за миокардна некроза и когато те се оказват положителни е насочена за инвазивно изследване, при което се открива апикално балониране при чисти коронарни артерии.



Фигура 12. Оплаквания на пациентите при хоспитализация за Такоцубо синдром (като процент от 105 хоспитализации)

### 3.7 Време от началото на оплакванията до хоспитализацията за Такоцубо синдром

Средното време от началото на оплакванията до хоспитализацията за стрес-индуцирана кардиомиопатия е  $1,6 \pm 1,7$  дни (минимално 0 дни, максимално 14 дни), медиана 1 ден (Фигура 13).



Фигура 13. Дни от началото на оплакванията до хоспитализацията за Такоцубо синдром

Тъй като в проучването ни са включени само болници с инвазивна кардиология където има рутинна колаборация с екипите на Бърза медицинска помощ за интервенционално лечение на пациентите с остър миокарден инфаркт със ST-елевация, 71% от пациентите (75 хоспитализации от общо 105) постъпват до един ден от началото на оплакванията им. При 4-ма от пациентите, които не постъпват в денят, когато започват оплакванията, причината е че оплакванията им в началото са били по-леки, и те търсят лекарска помощ следващите дни, когато оплакванията се усилили. Една от пациентките е прегледана от екип на Бърза медицинска помощ, който оставя жената на домашно лечение и тя е хоспитализирана след два дни при повторни нейни оплаквания. Една пациентка отказва с подпис хоспитализация в острия стадий и е приета по-късно, след като тя променя мнението си.

След 6-ден постъпват 4-ма пациента, като при хоспитализацията им маркерите за миокардна увреда (включително и тропонина) са в референтни граници, но все още имат нарушения в кинетиката.

### 3.8 Болничен престой

Времето на болничния престой (в дни) на пациентите от проучваната група с Такоцубо синдром е представен на следващата Таблица 12:

| <b>Такоцубо синдром</b> | <b>Мъже</b> | <b>Жени</b> | <b>Общо</b> |
|-------------------------|-------------|-------------|-------------|
| среден престой:         | 4,7         | 5,2         | 5,1         |
| минимален престой:      | 2           | 1           | 1           |
| максимален престой:     | 8           | 47          | 47          |
| медиана на престоя:     | 4           | 4           | 4           |

*Таблица 12. Пролежани леглодни по време на хоспитализацията за Такоцубо синдром*

Времето на болничния престой (пролежаните леглодни) на пациентите от контролната група с Остър коронарен синдром със ST-елевация е представен на следващата Таблица 13:

| <b>Остър коронарен синдром със ST-елевация</b> | <b>Мъже</b> | <b>Жени</b> | <b>Общо</b> |
|------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| среден престой:                                | 3,4         | 3,2         | 3,4         |
| минимален престой:                             | 1           | 1           | 1           |
| максимален престой:                            | 9           | 7           | 9           |
| медиана на престоя:                            | 3           | 3           | 3           |

*Таблица 13. Болничен престой (в дни) по време на хоспитализацията за остър коронарен синдром със ST-елевация*

Времето на болничния престой (пролежаните леглодни) на пациентите от контролната група със сърдечна недостатъчност е представен на следващата Таблица 14:

| <b>Сърдечна недостатъчност</b> | <b>Мъже</b> | <b>Жени</b> | <b>Общо</b> |
|--------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| среден престой:                | 3,2         | 3,2         | 3,2         |

|                     |   |   |   |
|---------------------|---|---|---|
| минимален престой:  | 1 | 2 | 1 |
| максимален престой: | 9 | 7 | 9 |
| медиана на престоя: | 3 | 3 | 3 |

*Таблица 14. Пролежани леглодни по време на хоспитализацията за сърдечна недостатъчност на пациентите от втората контролната група*

Сравнение между продължителността на болничния престой между изследваната група пациенти с Такоцубо синдром и контролните групи с Остър коронарен синдром със ST-елевация и със сърдечна недостатъчност е представено на следващата Таблица 15:

|                     | Такоцубо синдром | Остър коронарен синдром със ST-елевация | Сърдечна недостатъчност |
|---------------------|------------------|-----------------------------------------|-------------------------|
| среден престой:     | 5,1              | 3,4                                     | 3,2                     |
| минимален престой:  | 1                | 1                                       | 1                       |
| максимален престой: | 47               | 9                                       | 9                       |
| медиана на престоя: | 4                | 3                                       | 3                       |

*Таблица 15. Продължителност на хоспитализацията (в леглодни) на проучваната група с Такоцубо синдром спрямо двете контролни групи.*

### **3.9 Сърдечна честота и ритъм**

Сърдечната честота на пациентите с Такоцубо кардиомиопатия в момента на хоспитализацията им е средно  $86,1 \pm 17,4$  удара в минута (минимално 30 удара в минута, максимално 153 удара в минута. Медианата на пулсовата честота е 80 удара в минута. Максималните стойности бяха при пациенти в предсърдно мъждене, а минималната при болна с пълен AV блок.

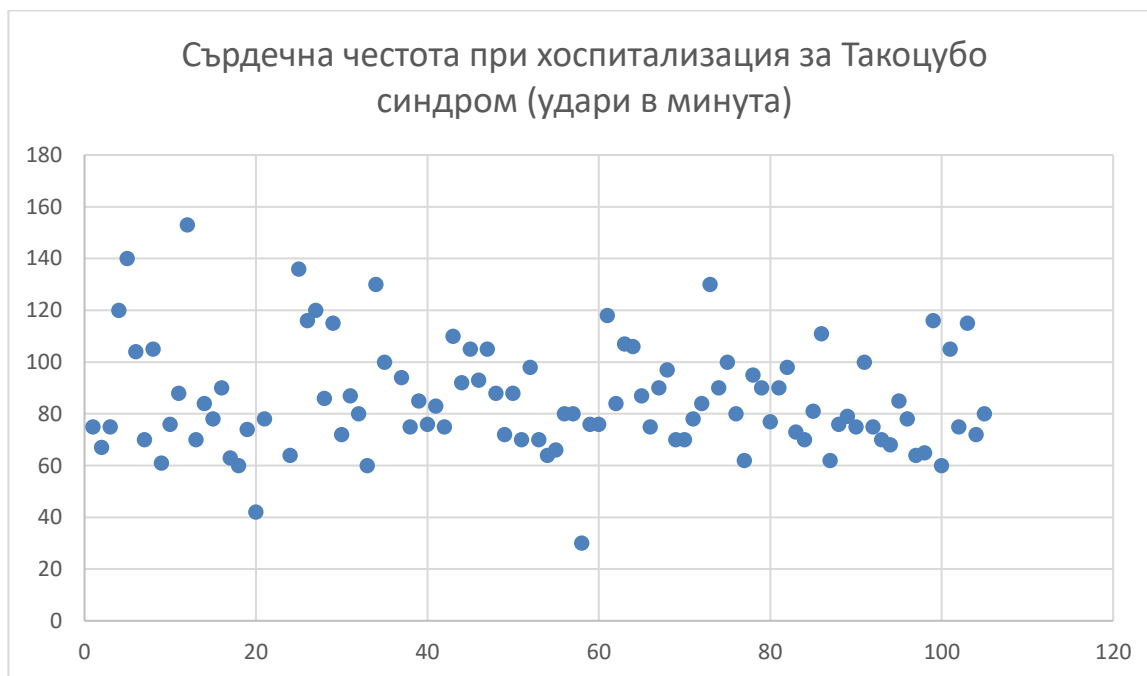
От 102-та пациента с Такоцубо синдром 27 души са с диагноза предсърдно мъждене. От тях 17 пациента бяха в мъждене в момента на

хоспитализацията им за Такоцубо синдром. Тяхната средна сърдечна честота бе  $104,8 \pm 28,5$  удара в минута (минимално 66 удара/минута, максимално 153 удара в минута. Медианата на сърдечната честота на пациентите в предсърдно мъждене в момента на хоспитализацията им бе 100 удара в минута.

Една пациентка бе в пълен AV блок в момента на хоспитализацията, с честота 30/мин, което наложи имплантиране на постоянен пейсмейкър поради персистирание на блока.

Останалите пациенти бяха в синусов ритъм в момента на хоспитализацията им за индекс събитието. Тяхната средна сърдечна честота бе  $82,4 \pm 17,4$  удара в минута (минимално 42 удара/минута, максимално 136 удара в минута. Медианата на сърдечната честота на пациентите в синусов ритъм в момента на хоспитализацията им бе 79 удара в минута.

Сърдечната честота на поредните пациенти с Такоцубо синдром е показана на следващата Фигура 14 и Таблица 16:



Фигура 14. Сърдечна честота при хоспитализация за Такоцубо синдром (удари в минута) при поредните пациенти

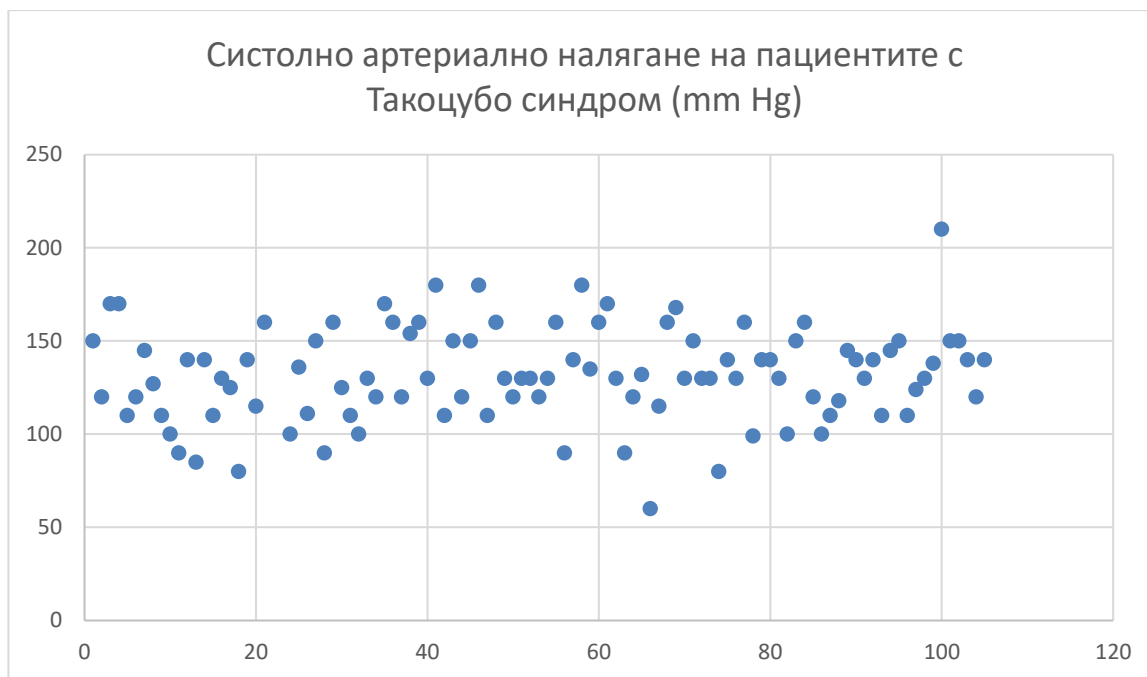
| Такоцубо синдром              | Пациенти в синусов ритъм | Пациенти в предсърдно мъждене | Всички пациенти с Такоцубо синдром |
|-------------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| Средна сърдечна честота       | 82,4 ± 17,4 /минута      | 104,8 ± 28,5 /минута          | 86,1 ± 17,4 /минута                |
| Минимална сърдечна честота    | 42/минута                | 66/минута                     | 30/минута                          |
| Максимална сърдечна честота   | 136/минута               | 153/минута                    | 153/минута                         |
| Медиана на сърдечната честота | 79/минута                | 100/минута                    | 80/минута                          |

*Таблица 16. Сърдечна честота при хоспитализацията за Такоцубо синдром.*

### **3.10 Артериално налягане**

Систолното артериално налягане при пациентите с Такоцубо кардиомиопатия бе средно  $131,3 \pm 25,6$  mm Hg (максимално 210 mm Hg, минимално 60 mm Hg). Медианата на систолното артериално налягане на пациентите със стрес – индуцирана (Такоцубо) кардиомиопатия бе 130 mm Hg.

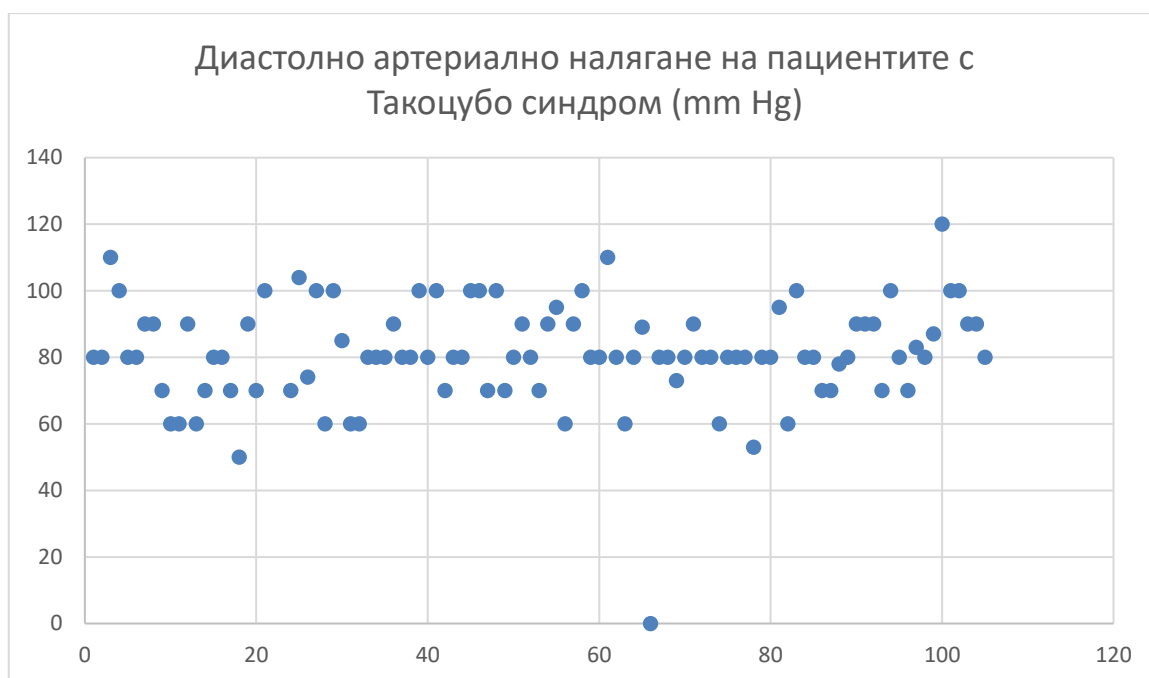
Стойностите на систолното артериално налягане на поредните пациенти е показано на следващата Фигура 15 и Таблица 17:



*Фигура 15. Систолно артериално налягане (в mm Hg) на поредните пациенти, хоспитализирани за Такоцубо синдром.*

Диастолното артериално налягане при пациентите с Такоцубо кардиомиопатия бе средно  $80,8 \pm 15,7$  mm Hg (максимално 120 mm Hg, минимално 0 mm Hg). Медианата на диастолното артериално налягане на пациентите със стрес – индуцирана (Такоцубо) кардиомиопатия бе 80 mm Hg.

Стойностите на диастолното артериално налягане на поредните пациенти е показано на следващата Фигура 16 и Таблица 17:



*Фигура 16. Диастолно артериално налягане (в mm Hg) на поредните пациенти, хоспитализирани за Такоцубо синдром.*

Пулсовото артериално налягане при пациентите с Такоцубо кардиомиопатия бе средно  $50,4 \pm 15,7$  mm Hg (максимално 95 mm Hg, минимално 20 mm Hg). Медианата на пулсовото артериално налягане на пациентите със стрес – индуцирана (Такоцубо) кардиомиопатия бе 50 mm Hg.

Стойностите на пулсовото артериално налягане са показани на следващата Таблица 17:

| Артериално налягане | Систолно               | Диастолно             | Пулсово               |
|---------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|
| средно              | $131,3 \pm 25,6$ mm Hg | $80,8 \pm 15,5$ mm Hg | $50,4 \pm 15,7$ mm Hg |
| минимално           | 60 mm Hg               | 0 mm Hg               | 20 mm Hg              |
| максимално          | 210 mm Hg              | 120 mm Hg             | 95 mm Hg              |
| медиана             | 130 mm Hg              | 80 mm Hg              | 50 mm Hg              |

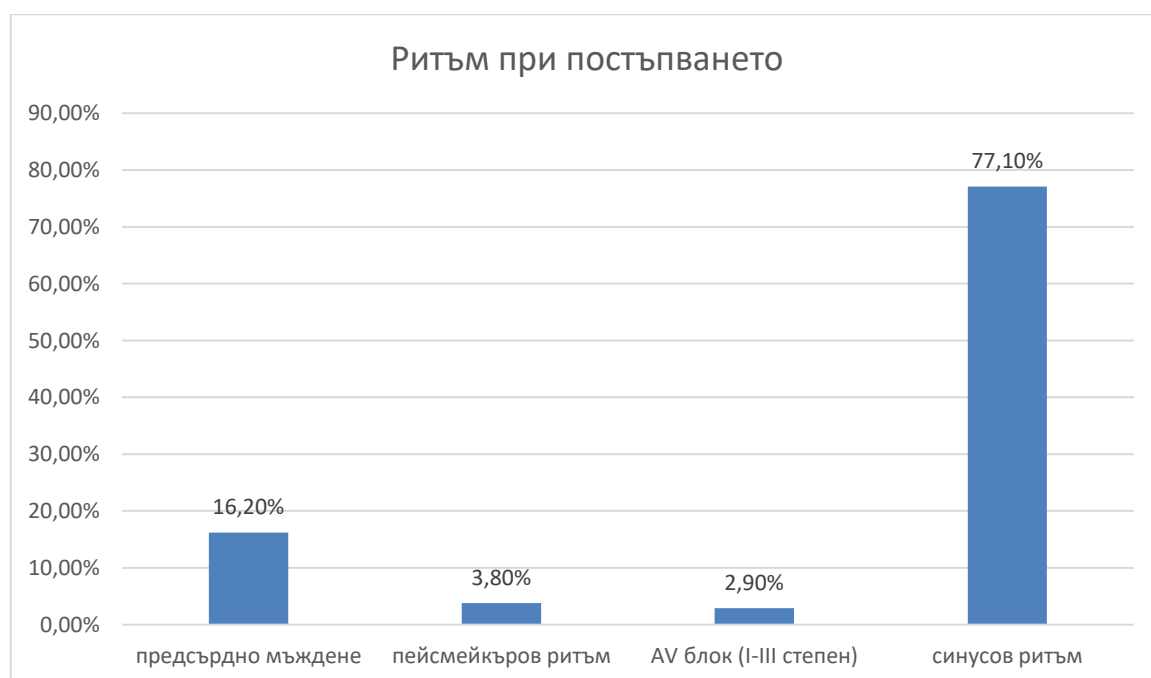
*Таблица 17. Артериално налягане на болните с Такоцубо кардиомиопатия в момента на хоспитализацията им.*

### 3.11 Електрокардиографски промени

От пациентите с Такоцубо синдром 27 (26,4% от 102 пациента) имат предсърдно мъждене (общо пристъпно, персистиращо и перманентно). От болните с ОКС със ST-елевация и интервенционално лечение 53 имат предсърдно мъждене (15,0% от 354 пациента), а от тези сърдечна недостатъчност с друга етиология 216 имат предсърдно мъждене (33,0% от 655 пациента).

От пациентите със стрес – индуцирана кардиомиопатия 4-ма с пейсмейкъръв ритъм. Две от трите пациентки с рецидив на заболяването са с електрокардиостимулатор!

От 27-те болни с Такоцубо синдром и предсърдно мъждене 17 пациента (16,2% от 105 хоспитализации) бяха в мъждене в момента на хоспитализацията им за Такоцубо синдром. Една пациентка (0,95% от 105 хоспитализации) постъпва с пълен атриовентрикуларен блок (AV блок III ст.), две жени (1,9% от 105 хоспитализации) при постъпването им са с AV блок I степен. Останалите пациента с Такоцубо синдром са в синусов ритъм (Фигура 17).



*Фигура 17. Ритъм на електрокардиограмата при постъпването в болница на пациентите с Такоцубо синдром (като процент от 105 хоспитализации).*

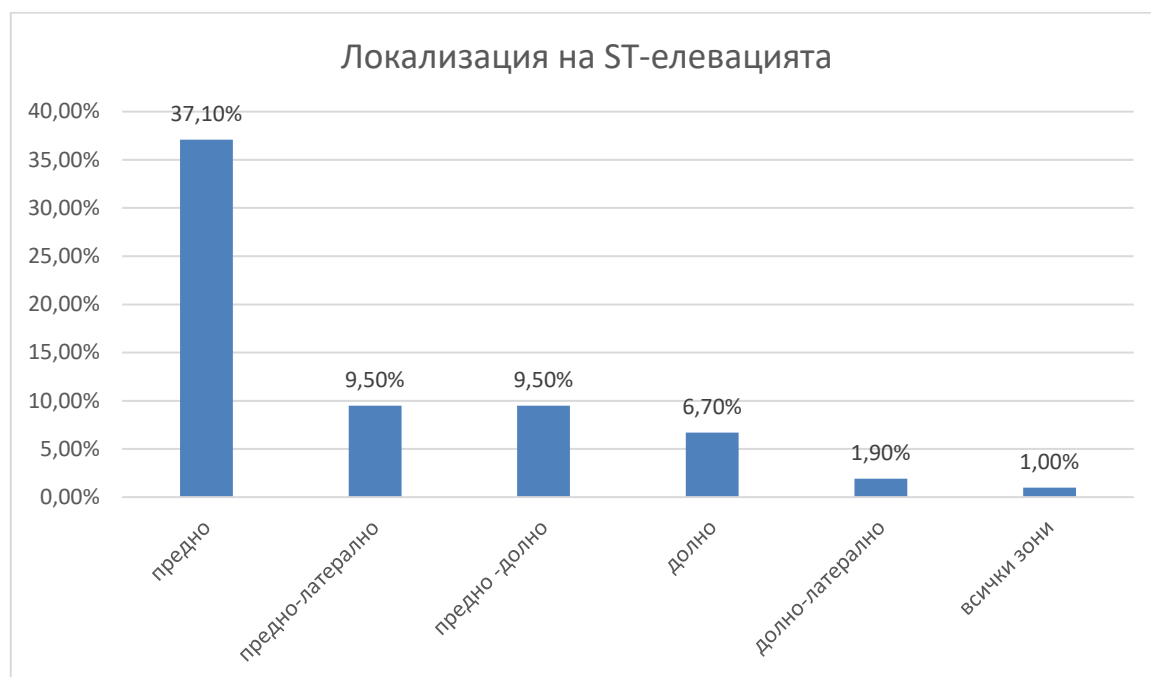
При 69 от 105 хоспитализации (65,7%) за Такоцубо синдром болният е с със ST-елевация (Фигура 18). От пациентите включени в контролната група Остър коронарен синдром със ST-елевация 100% са със ST-елевация (това е задължителен критерий за включване в контролната група).



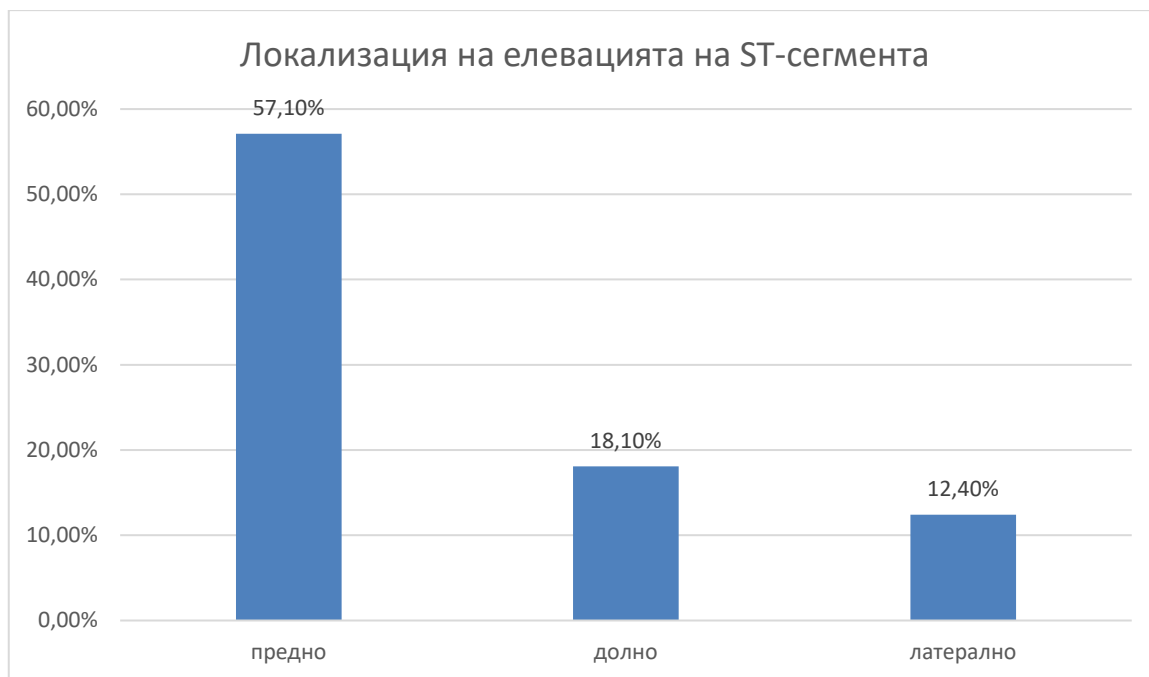
*Фигура 18. ЕКГ промени по време на хоспитализация за Такоцубо синдром (като процент от броя хоспитализации).*

От 69-те хоспитализации за Такоцубо синдром със ST-елевация в 60 случая (57,1% от 105 хоспитализации) елевацията е в предните електрокардиографски отвеждания (I, V<sub>1</sub>-V<sub>6</sub>). В останалите 9 случая (8,6% от 105 хоспитализации) елевацията е в долните електрокардиографски отвеждания (II, III, aVF), без да има STелевация предно. В 10 случая (9,5% от 105 хоспитализации) ST-елевацията е едновременно и в предните и в долните електрокардиографски отвеждания. Елевация в латералните

электрокардиографски отвеждания (I, aVL, V<sub>5</sub>-V<sub>6</sub>) се наблюдава в 13 случая (12,4% от 105 хоспитализации), но в нито един случай изолирано – в 8 случая (7,6%) тя е предно-латерално, в 3 случая (7,6%) – долно-латерално. Само при една пациентка (0,95%) се открива елевация и предно и долно и латерално (Фигура 19 и Фигура 20).



*Фигура 19. Локализация на елевацията на ST-сегмента при хоспитализация за Такоцубо синдром според електрокардиографските отвеждания – предни (I, V1-V6), долни (II, III, aVF), латерални (I, aVL, V5-V6) и комбинациите между тях. Данните са представени като процент от всичките 105 хоспитализации.*



*Фигура 20. Локализация на елевацията на ST-сегмента при хоспитализация за Такоцубо синдром в трите електрокардиографски зони. Фигурата групира данните от предишната Фигура 19. Данните са представени като процент от всичките 105 хоспитализации.*

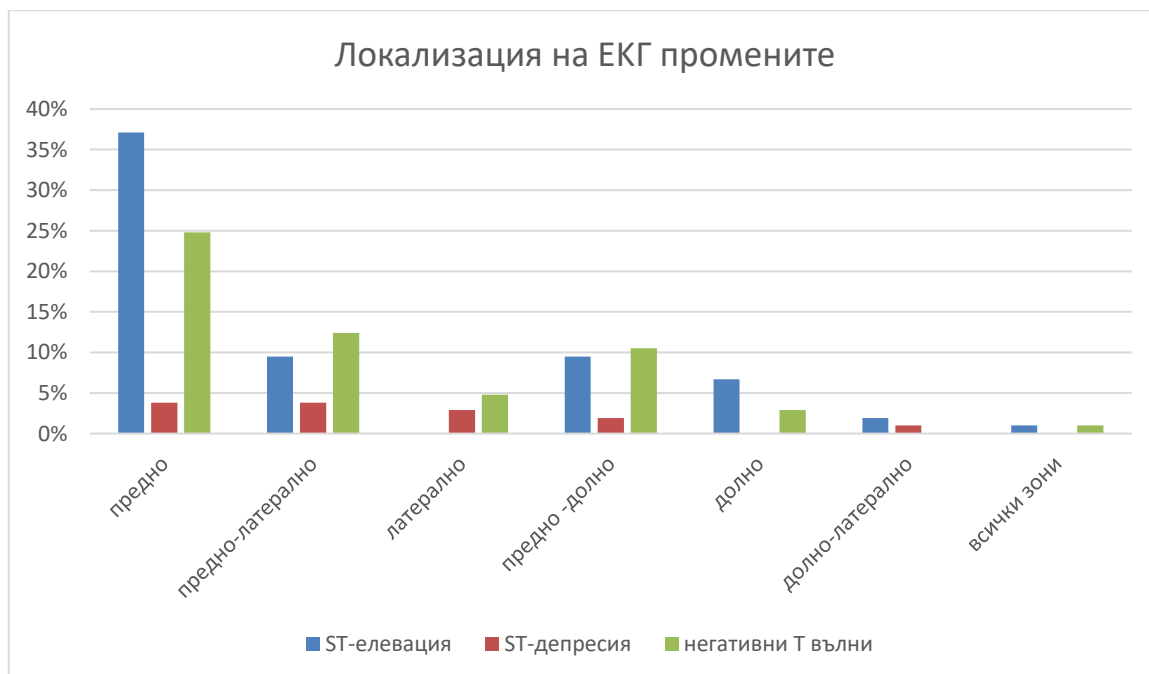
В 14 случая (13,3% от хоспитализациите) пациентите при постъпването са със ST-депресия. От тези 14 случая при 6 хоспитализации (5,7%) ST-депресията е едновременно с елевация в други отвеждания, а в 8 случая (7,6%) е единственото отклонение на STсегмента.

|        | Локализация на ST-елевацията |                                  | Локализация на ST-депресията |                                  | Локализация на негативните T-вълни |                                  |
|--------|------------------------------|----------------------------------|------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
|        | брой случаи                  | процент от всички хоспитализации | брой случаи                  | процент от всички хоспитализации | брой случаи                        | процент от всички хоспитализации |
| предно | 39                           | 37,1%                            | 4                            | 3,8%                             | 26                                 | 24,8%                            |

|                   |    |       |    |       |    |       |
|-------------------|----|-------|----|-------|----|-------|
| предно-латерално  | 10 | 9,5%  | 4  | 3,8%  | 13 | 12,4% |
| латерално         | 0  | 0,0%  | 3  | 2,9%  | 5  | 4,8%  |
| предно -<br>долно | 10 | 9,5%  | 2  | 1,9%  | 11 | 10,5% |
| долно             | 7  | 6,7%  | 0  | 0,0%  | 3  | 2,9%  |
| долно-латерално   | 2  | 1,9%  | 1  | 1,0%  | 0  | 0,0%  |
| всички зони       | 1  | 1,0%  | 0  | 0,0%  | 1  | 1,0%  |
| общо              | 69 | 65,7% | 14 | 13,3% | 59 | 56,2% |

*Таблица 18. Локализация на ЕКГ промените при болните с Такоцубо синдром.*

Данните от Таблица 18. Локализация на ЕКГ промените при болните с Такоцубо синдром. са представени графично на Фигура 18 и Фигура 21.



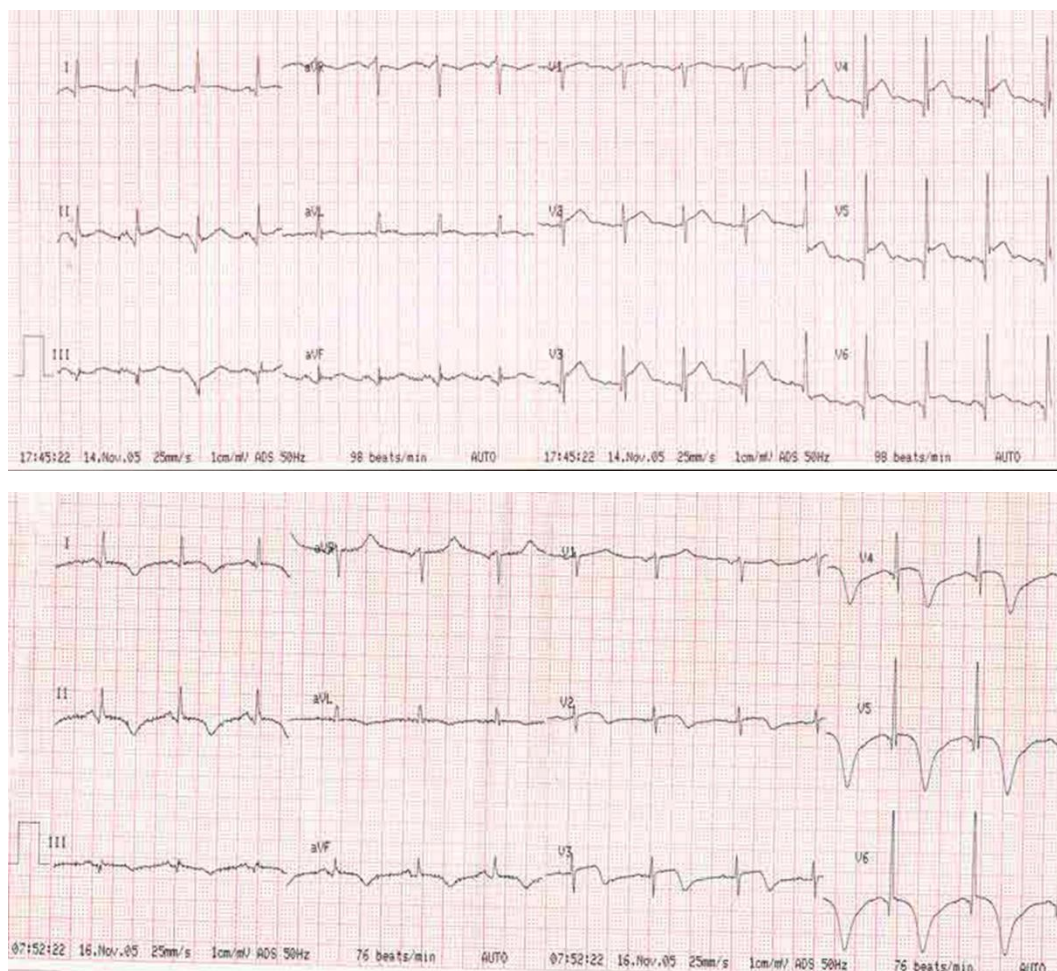
*Фигура 21. Локализация на ЕКГ промените при болните с Такоцубо синдром, като процент от всички хоспитализации. Никой от пациентите*

*с Такоцубо няма изолирана ST-елевация латерално и никой от тях няма изолирана ST-депресия долно.*

При 25 случая (23,8%) в електрокардиограмата при постъпването се откриват патологични QS зъбци. В 24 от тях (22,8%) тези QS-форми са в антеросепталните отвеждания, при двама пациента има QS-форми и предно и долно, и само при една 70 годишна пациентка с Такоцубо синдром QS-формите са в долните отвеждания. Средната възраст на болните с Такоцубо синдром с QS-форми в електрокардиограмата е 66,4 години (минимално 34 години, максимално 85 години). Тези зъбци персистират и при изписването на пациентите.

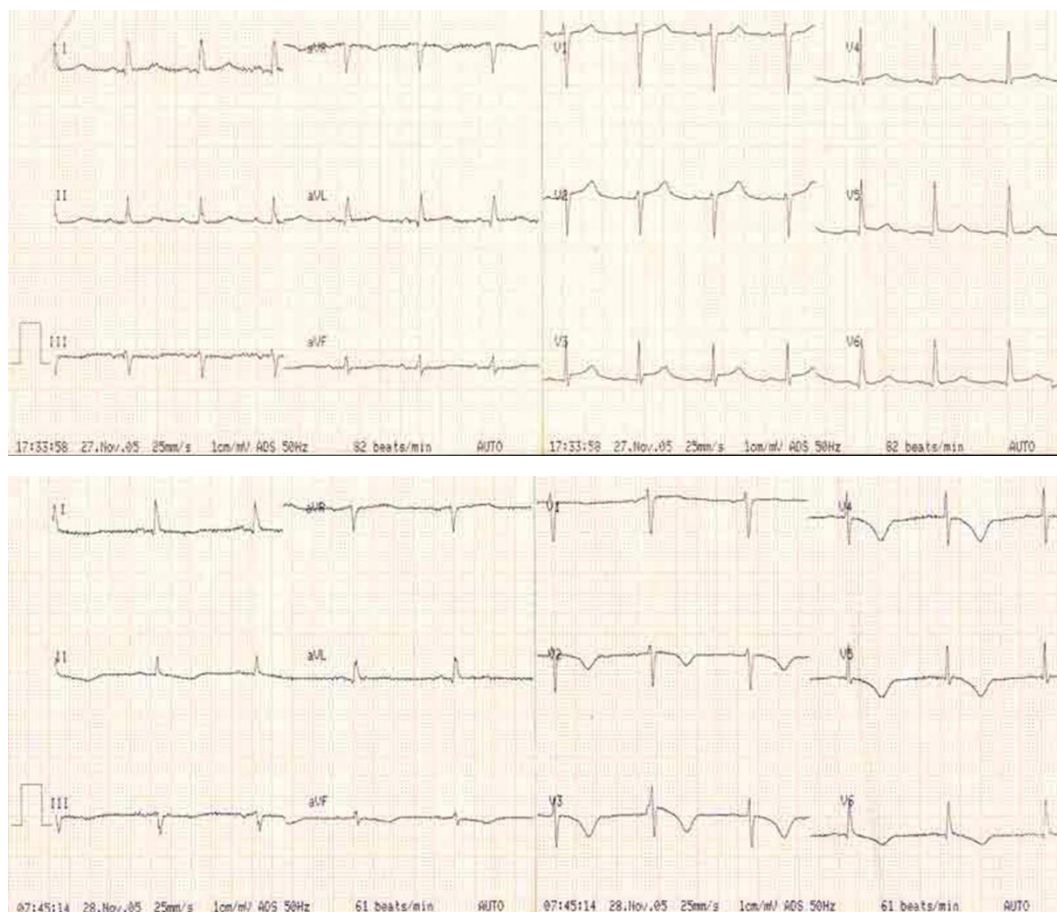
| Електрокардиографски отвеждания | Брой случаи с QS-форми в тези отвеждания |
|---------------------------------|------------------------------------------|
| V1-3                            | 8                                        |
| V1-4                            | 5                                        |
| V1-2                            | 5                                        |
| V2-4                            | 1                                        |
| V2-5                            | 1                                        |
| V2                              | 1                                        |
| V3                              | 1                                        |
| предно-долно                    | 2                                        |
| долно                           | 1                                        |
| Общо                            | 25                                       |

*Таблица 19. Локализация на патологичните QS-форми в електрокардиограмата на пациентите с Такоцубо синдром.*



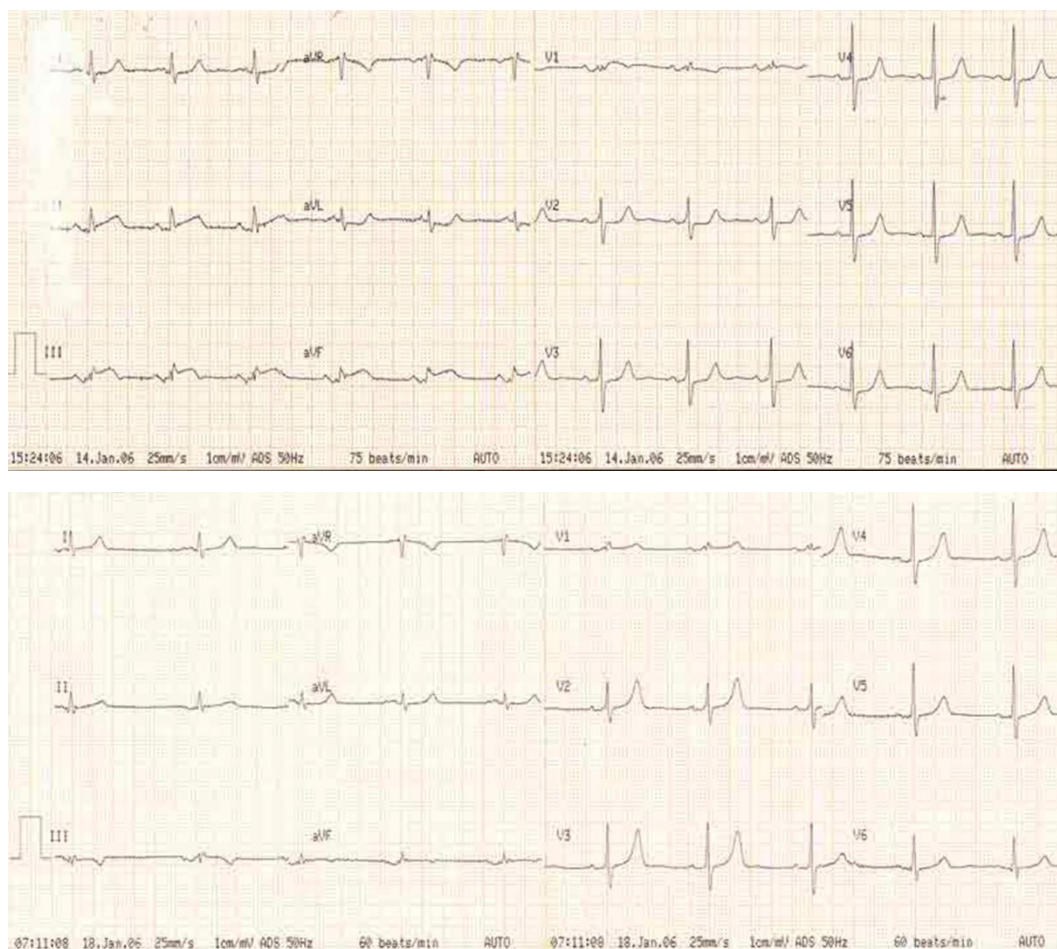
*Фигура 22. Динамиката в електрокардиограмата на първата включена пациентка в проучването с Такоцубо синдром (14.11.2005 г.)*

Триадата липса на патологични Q-зъбци + ST-депресия в отвеждане aVR + липса на ST-елевация във V1 се среща при 39 от хоспитализациите за Такоцубо синдром в нашата група (37%). При болните в контролната група Остър коронарен синдром със ST-елевация патологични Q-вълни се развиват в острия стадий при 334 хоспитализации от общо 357 (92%).



*Фигура 23. Електрокардиографски промени на втората включена пациентка в проучването с Такоцубо синдром (ноември 2005 г.)*

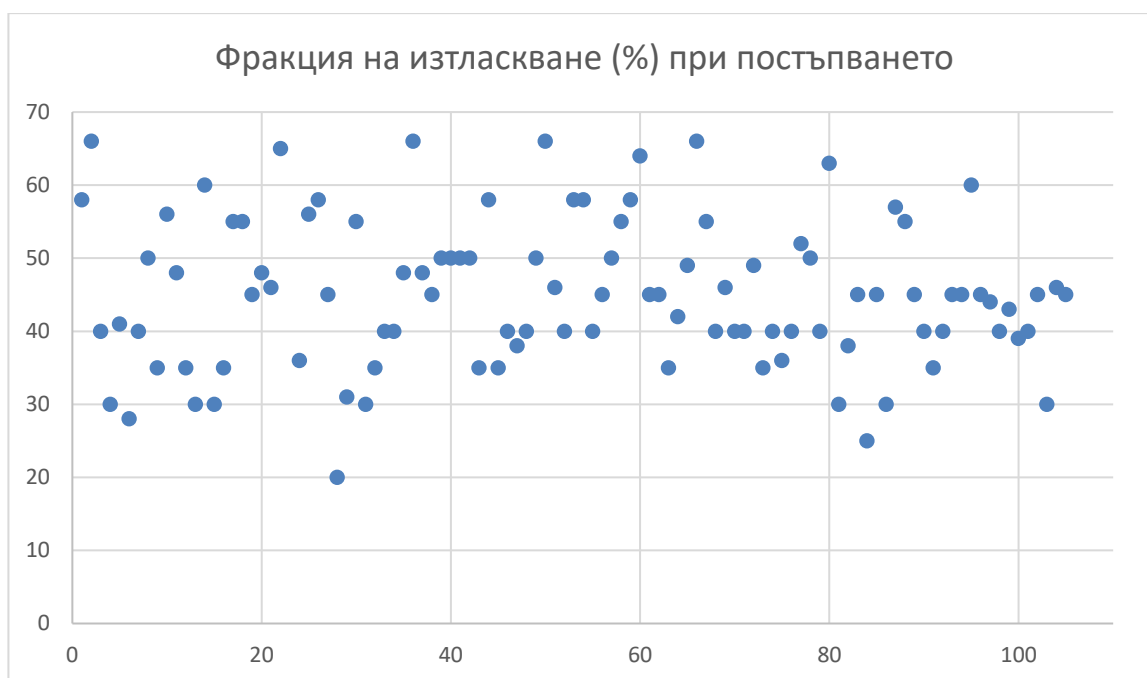
При пациентите ни с Такоцубо синдром не винаги зоната на елевацията съвпада със зоната на дискинезия. При 7 хоспитализации (6,6%) за Такоцубо синдром ST-елевацията доминира в долните отвеждания, а дискинезията е апикално. За разлика от пациентите от контролната група с остър коронарен синдром където съпадението е в 91% (при 324 хоспитализации от общо 357).



*Фигура 24. Електрокардиографски промени на третата включена пациентка в проучването с Такоцубо синдром (януари 2006 г.). Въпреки, че ехокардиографски и ангиографски балонирането е апикално, ST-елевацията в електрокардиограмата е задно – долно*

### **3.12 Левокамерна фракция на изтласкване при Такоцубо синдром**

При постъпването в болница пациентите с стрес – индуцирана (Такоцубо) кардиомиопатия са със средна фракция на изтласкване (ФИ) 44,8% (минимална 20%, максимална 66%, медиана 45%) измерена ехокардиографски по метода на Симпсон.



*Фигура 25. Фракция на изтласкване (в проценти) при постъпването в болница за Такоцубо синдром.*

При изписването от болницата (среден престой: 5,1 дни) пациентите с стрес – индуцирана (Такоцубо) кардиомиопатия са със статистически значимо ( $p < 0,001$ ) подобрена левокамерна функция : средна фракция на изтласкване 51,9% (минимална 35%, максимална 68%).

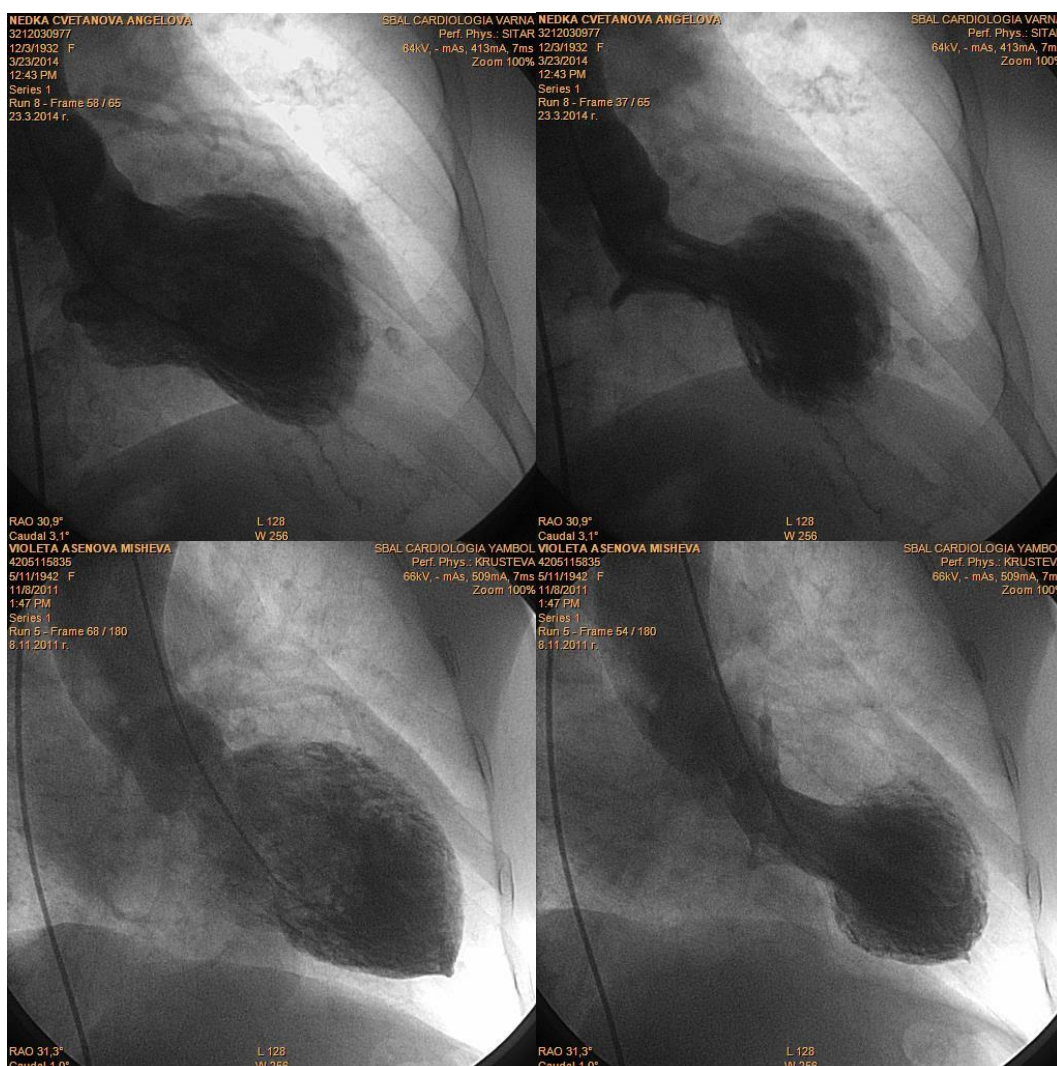
На втория контролен преглед 30 дни след изписването средната фракция на изтласкване е 56,1% (минимална 40%, максимална 68%).

При 7% от пациентите се открива вътрекамерна тромбоза, 2% реализират периферни емболии. В 7% от болните се регистрира вътрекамерен градиент средно 81 mm Hg (минимум 40 mm Hg, максимум 187 mm Hg).

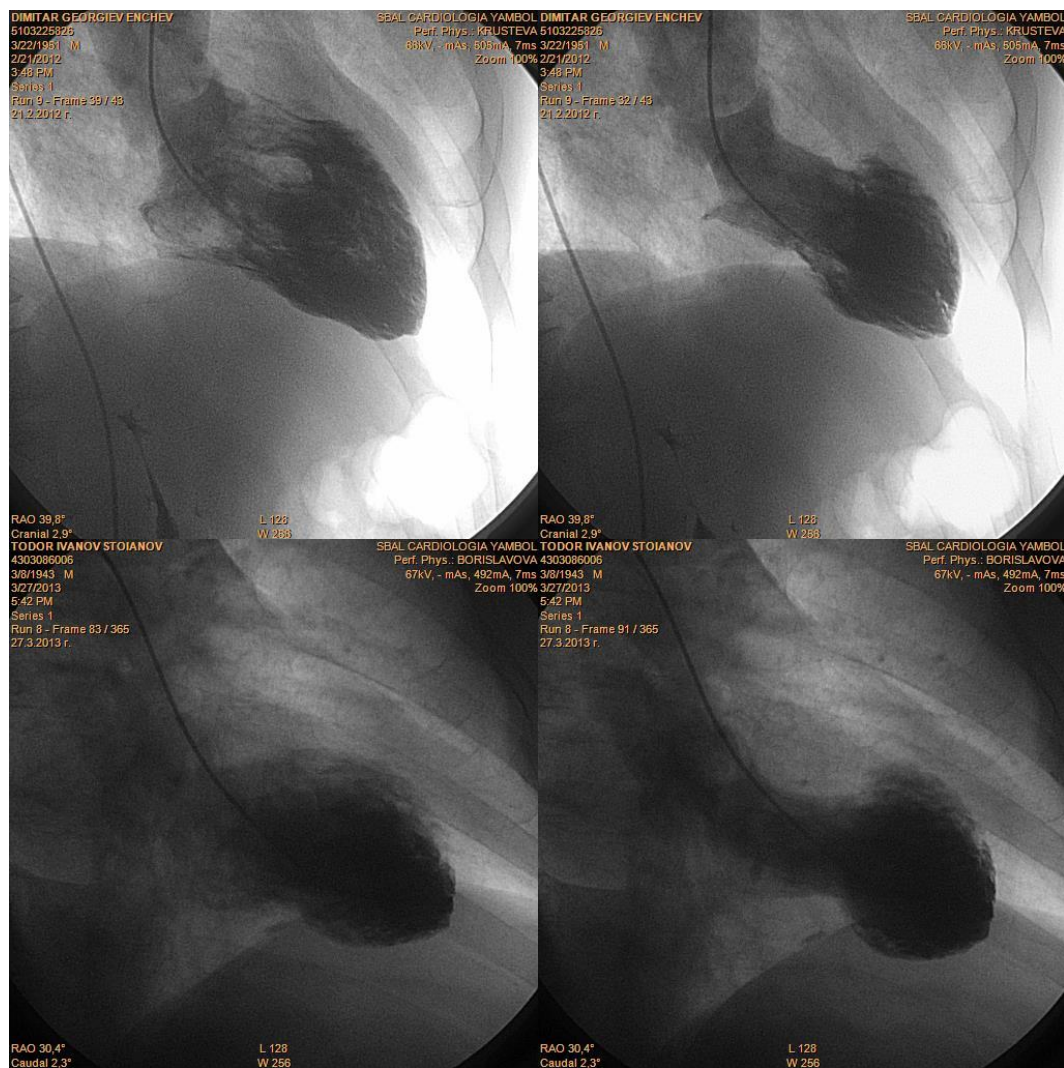
### 3.13 Нарушения в левокамерната кинетика при Такоцубо синдром

При всичките обхванати в проучването 105 хоспитализации за Такоцубо синдром е проведено инвазивно изследване с коронарография. При 71 от тях е направена и левокамерна вентрикулография в рамките на това инвазивно изследване. В останалите 34 пациента левокамерната кинетика е оценена само ехокардиографски.

При 90 хоспитализации е налице апикално балониране (Фигура 26 и Фигура 27):



Фигура 26. Жени с апикално балониране

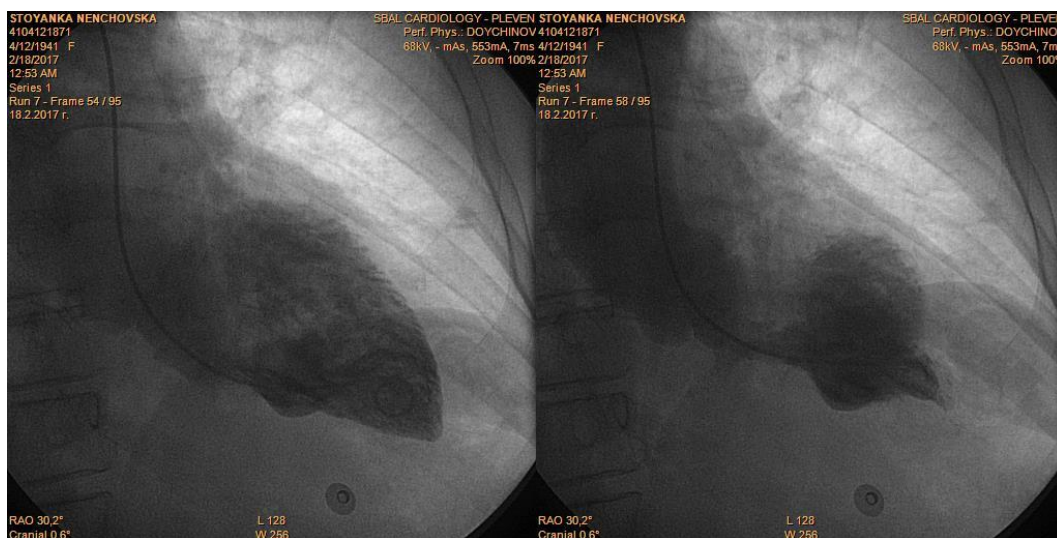


*Фигура 27. Мъже с апикално балониране*

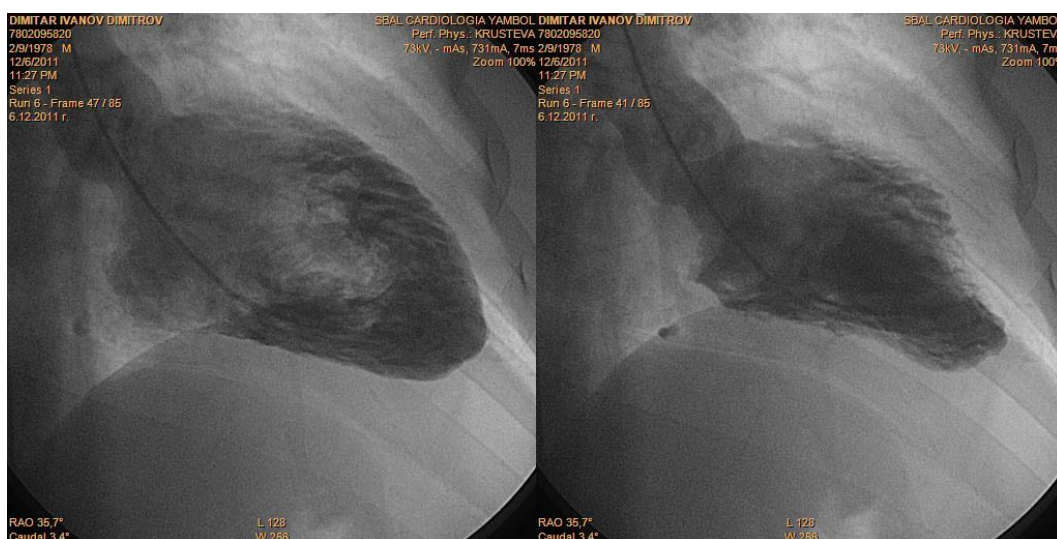
При трима пациента (от Александровска болница и от Пета МБАЛ-София ЕАД) диагнозата Такоцубо синдром е заподозряна на базата на остро начало след стрес, ЕКГ-промения, положителни маркери за миокардна некроза и обратими нарушения в левокамерната кинетика от ехокардиографията. По технически причини при тях инвазивното изследване (показващо липса на обструктивна коронарна болест) е проведено по време на последваща хоспитализация и на вентрикулографиите им вече не се установяват значими нарушения в левокамерната кинетика.

При 9 пациента бе налице фокална форма на нарушения на левокамерната кинетика, като при 6 от тях беше засегната антеролатералната стена на лявата камера.

При 6 пациента (три жени и трима мъже) бе налице среднокамерна форма на Такоцубо синдром (Midventricular Ballooning Syndrome), при която върхът и базата на лявата камера са с добра кинетика, а балонира средната част (Фигура 28 и Фигура 29):



Фигура 28. Жена със среднокамерно балониране (Midventricular Ballooning Syndrome)

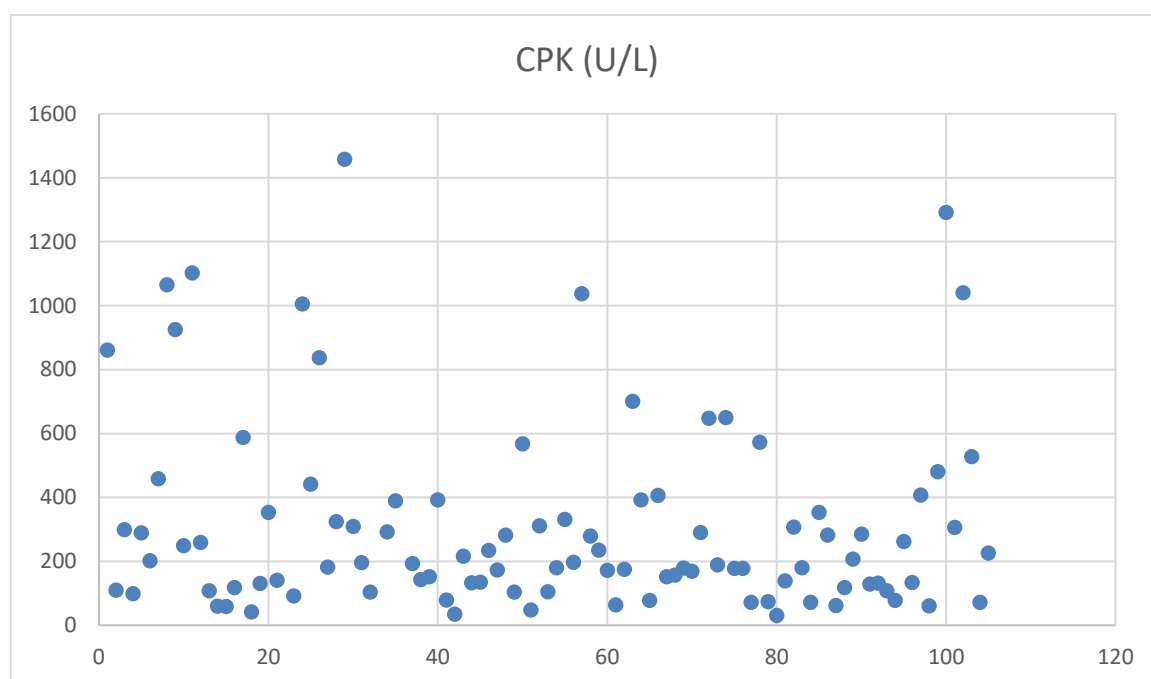


Фигура 29. 33-годишен мъж със среднокамерно балониране (Midventricular Ballooning Syndrome)

Сред 102-та пациента със стрес – индуцирана кардиомиопатия няма болен с „обратно“ (reverse) Такоцубо. В проучването ни няма болни със субарахноидален мозъчен кръвоизлив, при които в литературата се описва „обратно“ такоцубо.

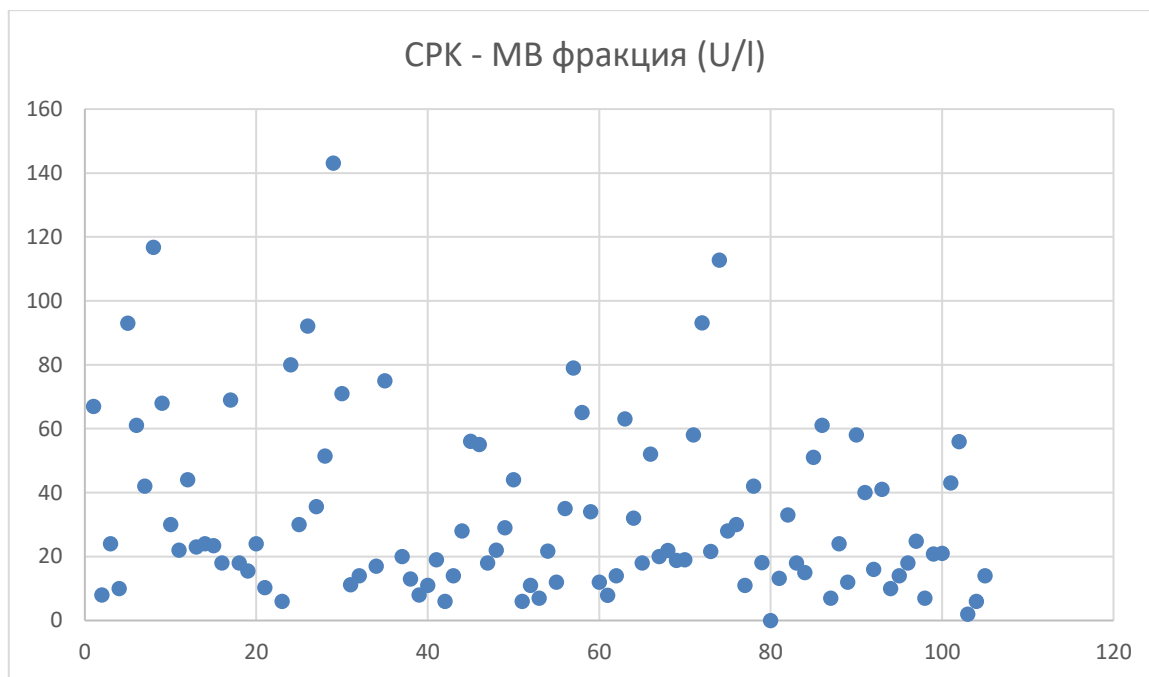
### 3.14 Лабораторни маркери за миокардна увреда

Максималното повишение на общата креатинин фосфокиназата е средно  $308,8 \pm 293,4$  U/l (минимално 31 U/l , максимално 1458 U/l), медиана 196 U/l (Фигура 30).



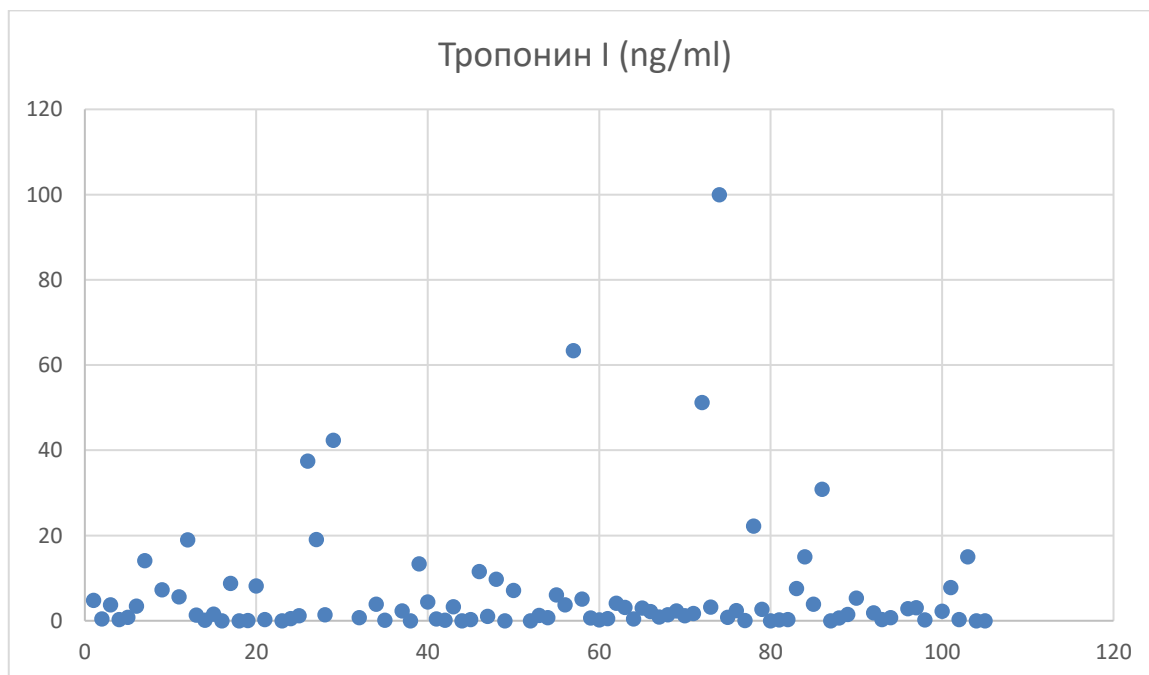
Фигура 30. Максимални стойности на креатинин фосфокиназата (CPK) в U/l при поредните хоспитализации с Такоцубо синдром

Максималното повишение на MB фракцията на креатинин фосфокиназата е средно  $33,0 \pm 27,5$  U/l (минимално 0 U/l , максимално 143 U/l), медиана 22 U/l (Фигура 31).



Фигура 31. Максимално достигнати стойности на МВ фракцията на креатинин фосфокиназата (СРК МВ) в U/l при поредните хоспитализации с Такоцубо синдром

Максималното повишение на тропонин I е средно 6,7 ng/ml (минимално под 0,01 ng/ml, максимално над 100 ng/ml), медиана 1,7 ng/ml (Фигура 32).



*Фигура 32. Максимални стойности на тропонин I в ng/ml при поредните хоспитализации с Такоцубо синдром*

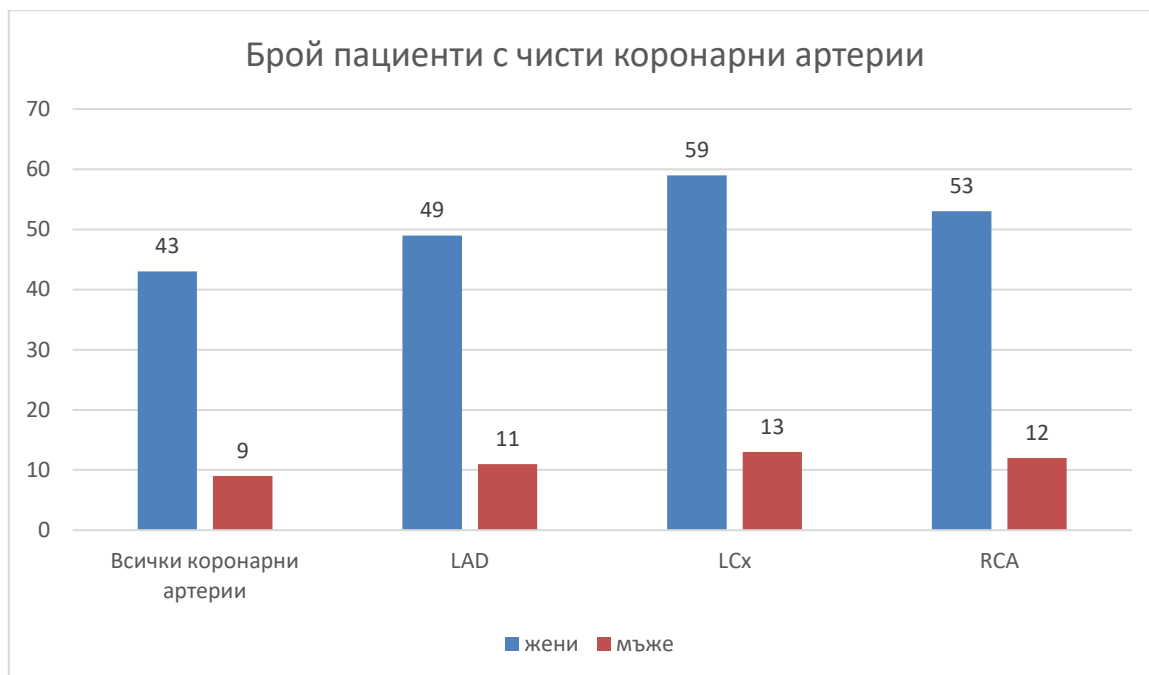
### **3.14.1 Зависимост на лабораторните маркери за миокардна увреда от времето от началото на оплакванията до хоспитализацията за Такоцубо синдром**

След 6-ден постъпват 4-ма пациента (Фигура 13), като при хоспитализацията им маркерите за миокардна увреда (включително и тропонина) са в референтни граници, въпреки че все още имат нарушения в кинетиката. Но тъй като 71% от пациентите (75 хоспитализации от общо 105) постъпват до един ден от началото на оплакванията им не установяваме корелация между времето от началото на оплакванията до хоспитализацията за Такоцубо синдром и достигнатите максимални стойности на СРК, СРК-МВ и TnI .

В проучването ни не установяваме зависимост между максималните стойности на лабораторните маркери за миокардна увреда и минималната фракцията на изтласкване (ФИ) на лявата камера при Такоцубо синдром:

### **3.15 Коронарна анатомия**

52-ма пациента (43 жени и 9 мъже) са с чисти коронарни артерии (0% стенози). Двама мъже са с известна от по-рано исхемична болест на сърцето, с предшестваща оптимална реваскуларизация чрез интервенционално лечение с интракоронарно стентирание. И при двамата при хоспитализацията им за Такоцубо синдром не се установява динамика в коронарната анатомия и стентовете им са проходими. Единият мъж е на 68 години, с предшестващи четири стента (LAD, LCx и OM3, RCA). Вторият мъж с известна от по-рано исхемична болест на сърцето, с предшестващо интервенционално лечение е на 79 год. и е с един стент на лявата предна низходяща артерия (LAD).



*Фигура 33. Брой пациенти с чисти коронарни артерии (0% стенози) по групи: за всички коронарни артерии, за лявата предна низходяща артерия (LAD) включително и клоновете ѝ, за циркумфлексната артерия (LCx), включително и маргиналните ѝ клонове и за дясната коронарна артерия (RCA), включително и клоновете ѝ.*

При останалите пациенти се откриват следните стенози:

*Ствол на лявата коронарна артерия (LM)* – само в един 79 годишен мъж се открива 20-30% дистална плака на ствола. Останалите 101 пациента нямат коронарни стенози на ствола.

*Лява предна низходяща артерия (LAD)* – 36 пациента (27 жени и 9 мъже) имат неравности (стенози до 20% включително) по LAD. В един от тях - 67 годишен мъж се открива мускулен мост в дистален сегмент на LAD, като артерията е само с неравности. При четири пациента (три жени и един мъж) се откриват коронарни стенози на LAD от 30 до 40% включително. При трима пациента (две жени и един мъж) се откриват коронарни стенози от 50 до 70% на LAD, като плаките са с ангиографски вид на стабилни. В една 41 годишна жена с Такоцубо синдром лявата предна низходяща

артерия е тортуозен съд, сдвоен от среден сегмент, с хронична оклузия в периферията на основния съд, а дублиращата LAD е без стенози.

При 4 пациента (3 жени и един мъж) са налице 30-60% стенози на *диагонален клон*, който не перфузира зоната на нарушена кинетика при тях.

*Циркумфлексна артерия (LCx)* – 28 пациента (20 жени и 8 мъже) имат неравности (стенози до 20% включително) по LCx. В една 68 годишна жена циркумфлексната артерия е хипопластичен съд, без стенози. При друга 79 годишна жена циркумфлексната артерия е с атипичен изход от десен коронарен синус, без стенози. При 6 пациента (2 жени и 4-ма мъже) се откриват коронарни стенози на LCx от 30 до 40% включително. При 79 годишен мъж циркумфлексната артерия е малък съд с остиална 60% стеноза, дистално с неравности, който не перфузира зоната на нарушена кинетика. При 78 годишна жена циркумфлексната артерия е малък съд с 99% стеноза в среден сегмент, който не перфузира зоната на нарушена кинетика.

При двама мъже (на 66 и 70 год.) са налице 30%-ни стенози на *маргинален клон*.

*Дясна коронарна артерия (RCA)* - 29 пациента (21 жени и 8 мъже) имат неравности (стенози до 20% включително) по RCA. При 8 пациента (6 жени и 2-ма мъже) се откриват коронарни стенози на RCA от 30 до 40% включително. При 70 годишна жена дясната коронарна артерия е с 80% стеноза с ангиографски вид на стабилна плака, и не перфузира зоната на нарушена кинетика.

При 66 годишен болен с Такоцубо синдром бе налице 75% стеноза на много малък *постеролатерален клон (PL)*, а при 69 годишна жена имаше под 50% стеноза на *задния низходящ клон (PD)*.

Спонтанни дисекации на коронарни артерии не се установиха при никой пациент.

### 3.16 Вътреболнична смъртност

Всички пациенти в изследваната група с Такоцубо синдром и в двете контролни групи, бяха включени в проучването ни при хоспитализация по повод съответното заболяване. Проучихме смъртността по време на тази първоначална за проучването хоспитализация. Вътреболничната смъртност по време на индекс събитието (хоспитализацията за Такоцубо синдром за проучвана група и хоспитализациите за ОКС със ST-елевация и за сърдечна недостатъчност за двете контролни групи) е представена в следващата Таблица 20:

|                               | Такоцубо синдром | Остър коронарен синдром със ST-елевация с интервенционално лечение | Сърдечна недостатъчност |
|-------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Починали в болница пациенти   | 5                | 18                                                                 | 14                      |
| Общо хоспитализирани пациенти | 102              | 354                                                                | 655                     |
| Вътреболнична смъртност общо  | 4,90%            | 5,08%                                                              | 2,14%                   |
| Жени починали в болница       | 4                | 13                                                                 | 4                       |
| Брой хоспитализирани жени     | 79               | 136                                                                | 281                     |
| Вътреболнична смъртност жени  | 5,06%            | 9,56%                                                              | 1,42%                   |

|                              |       |       |       |
|------------------------------|-------|-------|-------|
| Мъже починали в болница      | 1     | 5     | 10    |
| Брой хоспитализирани мъже    | 23    | 218   | 374   |
| Вътреболнична смъртност мъже | 4,35% | 2,29% | 2,67% |

*Таблица 20. Вътреболнична смъртност при хоспитализация за Такоцубо синдром спрямо вътреболничната смъртност при хоспитализация за Остър коронарен синдром и при хоспитализация за сърдечна недостатъчност.*

С метода хи квадрат не се установява статистически значима разлика между вътреболничната смъртност от Такоцубо синдром спрямо тази при остър коронарен синдром със ST-елевация и спрямо тази при сърдечна недостатъчност с друга етиология, както за всички пациенти в групите, така и по отделно за мъжете и за жените:

Само между вътреболничната смъртност на двете контролни групи има статистически значима разлика – смъртността при хоспитализация за ОКС със ST-елевация е по-висока спрямо смъртността при хоспитализация за сърдечна недостатъчност, както общо за мъжете и жените ( $p=0,012$ ), така и само за жените ( $p=0,0001$ ):

Вътреболничната смъртност на мъжете спрямо жените в проучваната група с Такоцубо синдром и в двете контролни групи е представена в следващата Таблица 21:

| Такоцубо синдром | починали | от  | p    |
|------------------|----------|-----|------|
| жени             | 4        | 79  |      |
| мъже             | 1        | 23  |      |
| общо             | 5        | 102 | 0,89 |

|                                |          |     |        |
|--------------------------------|----------|-----|--------|
|                                |          |     |        |
| <b>ОКС със ST-елевация</b>     | починали | от  |        |
| жени                           | 13       | 136 |        |
| мъже                           | 5        | 218 |        |
| общо                           | 18       | 354 | 0,0032 |
|                                |          |     |        |
| <b>Сърдечна недостатъчност</b> | починали | от  |        |
| жени                           | 4        | 281 |        |
| мъже                           | 10       | 374 |        |
| общо                           | 14       | 655 | 0,28   |

*Таблица 21. Сравнение на наблюдаваната вътреболничната смъртност при мъжете спрямо жените, очакваното разпределение и статистическата вероятност (p) по метода хи квадрат.*

При пациентите с Такоцубо синдром от нашата изследвана група не установяваме статистически значима разлика ( $p=0,89$ ) във вътреболничната смъртност при хоспитализацията по повод острата фаза на болестта. Няма статистически значима разлика ( $p=0,28$ ) във вътреболничната смъртност на мъжете спрямо жените в контролната група пациенти, хоспитализирана по повод сърдечна недостатъчност с друга етиология. Единствено при пациентите с Остър коронарен синдром с елевация на ST-сегмента смъртността при жените е статистически по-висока спрямо мъжете ( $p=0,0032$ ).

### **3.17 Причини за смъртта на починалите в болница**

От починалите в болница в острия стадий на заболяването 4 жени:

1. Една 78 годишна жена постъпила с болка и задух при умерено повишени ензими за миокардна некроза (СРК до 259 Е/л, СРК-МВ до 44 Е/л, Тропонин I до 19 ng/ml), елевация в долните отвеждания в ЕКГ-мата, чисти коронарни артерии при проведената по спешност коронарография, върхова

дискинезия от ЕхоКг с ФИ 35%, почина на 3 октомври 2012 г. от *руптура на свободната стена на лявата камера*, въпреки спешната перикардна пункция с евакуация на хеморагичен пунктат, и пълните реанимационни мероприятия.

2. Една 70 годишна жена с преживян в миналото мозъчен инсулт и със захарен диабет, постъпи с гръдна болка след семейни неблагополучия. В ЕКГ – ST елевация в aVR, депресия на ST-сегмента в V3-V6, qs във II, III, aVF. От лабораторните изследвания - СРК до 193 Е/л, СРК-МВ до 20 Е/л, Тропонин I до 2,33 ng/ml. При проведената по спешност коронарография – проходими коронарни артерии, на вентрикулографията – типични промени за Такоцубо синдром (базален хиперконтрактилитет и върхова дискинезия) с ФИ 20%. Пациентката почина на 7 ноември 2015 г. от *остра сърдечна недостатъчност* с контрактилен отказ накрая въпреки пълния обем лечебни и реанимационни мероприятия.

3. Третата починала в острия стадий жена е пациентка на 79 години оплакваща се от болки и в гърдите и в корема. Коремните хирурзи първоначално отхвърлят остър корем и пациентката постъпва в кардиология с QS форми и елевация на ST-сегмента в V4-V5. От лабораторните изследвания - СРК до 527 Е/л, СРК-МВ - 2 Е/л, Тропонин I до 8,5 ng/ml. При проведената по спешност коронарография – чисти коронарни артерии, на вентрикулографията – типични промени за Такоцубо синдром (базален хиперконтрактилитет и върхова дискинезия) с ФИ 30%. Поради персистиране на коремните болки, пациентката е върната в коремна хирургия, където екзитира с диагноза *мезентериална тромбоза*, 4 дни след началото на оплакванията на 8 март 2013 г.

4. Четвъртата починала в острия стадии жена е на 63 години, постъпила в СБАЛК Плевен на 12 декември 2015 г. по повод стягаща ретростернална болка, явила се по време на редовна хемодиализна процедура. Пациентката е на хронична диализа от около година и половина по

повод на краен стадий бъбречно увреждане от нефролитиаза. Тази диализа е била неуспешна поради неработещи фистули. Болната е била под стрес от тежкото си състояние поради бъбречната недостатъчност и от осъзнаването, че фистулите ѝ не работят. При постъпването в ЕКГ-мата са налични елевация на ST-сегмента до 6 мм срещу предна стена на лява камера и негативни Т вълни в отвеждания II, III и aVF. От лабораторните изследвания - СРК до 201 Е/л, СРК-МВ - 61 Е/л, Тропонин I до 3,47 ng/ml. От СКАГ – чисти коронарни артерии, ЛВГ- хиперконтракtilни базални сегменти и дискинезия апикално с ФИ 20%.

След инвазивната диагностика при нас болната е насочена за нова диализа, която отново е неуспешна. Поради коремни болки е насочена за операция, при която умира на 13 декември 2015 г. Като причина за острия корем е посочена *мезентериална тромбоза*, но в диференциално диагностичен план е възможен паралитичен илеус поради хиперкалиемия от неуспешните диализи.

5. Единственият починал мъж е 79 годишен етнически турчин, постъпил по повод болка, тежест и дискомфорт в гърдите, придружени със задух при минимални физически усилия с давност на оплакванията от 3-4 дни. От лабораторните изследвания - СРК до 286 Е/л, СРК-МВ до 61 Е/л, Тропонин I до 30,9 ng/ml. В електрокардиограмата – депресия на ST-сегмента в I, II, aVL и ST-елевация срещу предна стена на лява камера с QS-форми във V1-V2. При проведената по спешност коронарография – проходими коронарни артерии, на вентрикулографията – типични промени за Такоцубо синдром (базален хиперконтракtilитет и върхова дискинезия). На следващия ден след коронарография развива картина на исхемичен мозъчен инсулт, проведена консултация с невролог и КАТ на глава и приведен в Неврологично отделение където екзитира на 9 август 2013 година с диагноза: МКБ I63.3 *Мозъчен инфаркт причинен от тромбоза на церебрални артерии*.

Всички от починалите са над 70 годишна възраст, като четирима от тези пет екзитирали в острия стадий пациенти, са през втората половина на календарната година.

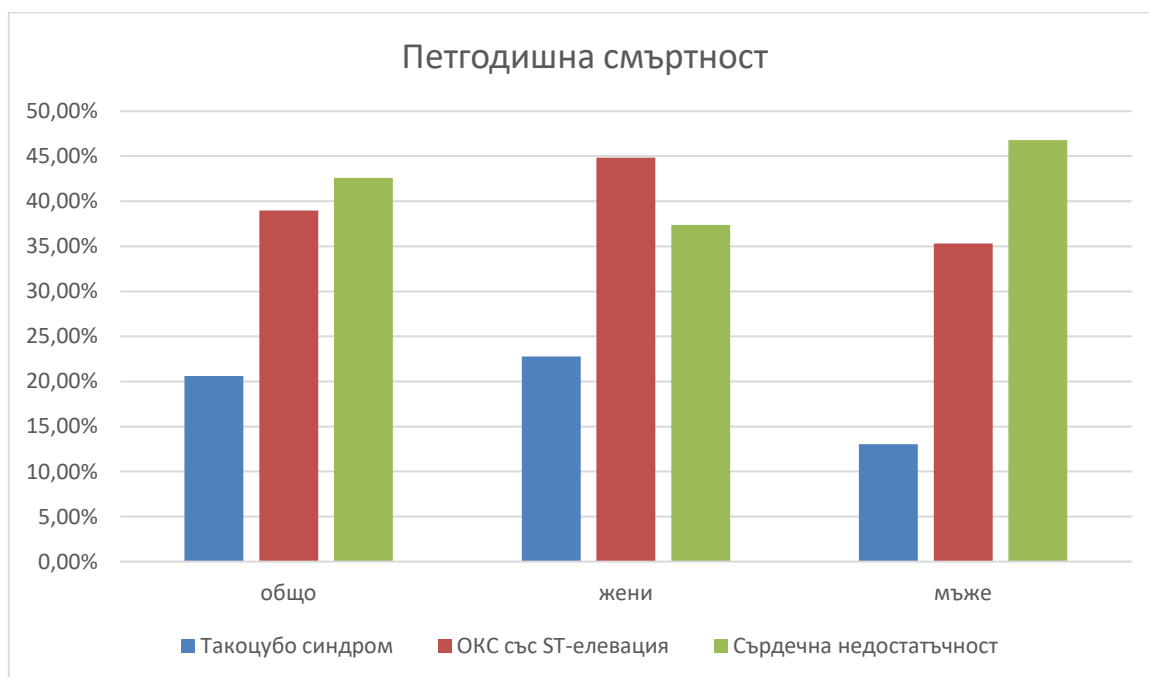
### **3.18 Петгодишна обща смъртност**

Резултатите от 5-годишната обща смъртност на изследваната група с Такоцубо синдром спрямо двете контролни групи са представени на следващата Таблица 22 и Фигура 34:

|                              | Такоцубо синдром | Остър коронарен синдром със ST-елевация с интервенционално лечение | Сърдечна недостатъчност |
|------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Средно време на проследяване | 4,9 години       | 5 години                                                           | 5 години                |
| Починали пациенти            | 21               | 138                                                                | 279                     |
| Общо проследени пациенти     | 102              | 354                                                                | 655                     |
| Петгодишна смъртност общо    | 20,59%           | 38,98%                                                             | 42,59%                  |
| Жени починали                | 18               | 61                                                                 | 105                     |
| Брой проследени жени         | 79               | 136                                                                | 281                     |

|                           |        |        |        |
|---------------------------|--------|--------|--------|
| Петгодишна смъртност жени | 22,78% | 44,85% | 37,36% |
| Мъже починали             | 3      | 77     | 175    |
| Брой проследени мъже      | 23     | 218    | 374    |
| Петгодишна смъртност мъже | 13,04% | 35,32% | 46,79% |

*Таблица 22. Петгодишна смъртност (общо и жени и мъже по отделно) при Такоцубо кардиомиопатия, ОКС със ST-елевация и интервенционално лечение и при сърдечна недостатъчност.*



*Фигура 34. Сравнение на петгодишната смъртност между трите групи.*

Петгодишната смъртност на пациентите със стрес – индуцирана (Такоцубо) кардиомиопатия е статистически значимо ( $p < 0,05$ ) по-ниска от смъртността при Остър коронарен синдром със ST-елевация с интервенционално лечение и при Сърдечна недостатъчност. Смъртността е

статистически значимо по-ниска, както за всички пациенти с Такоцубо синдром, така и по отделно и за мъжете и за жените.

### **3.19 Сравнение на българските пациенти с Такоцубо кардиомиопатия спрямо международните регистри**

#### **3.19.1 Възраст на пациентите**

Сравнение на възрастта на пациентите между нашата изследвана група болни с Такоцубо синдром и публикуваните данни от Международния Такоцубо Регистър (International Takotsubo Registry) (Ghadri Jelena-Rima and Christian Templin. 2016) е представено в следващите Таблица 23:

|                                                  | жени        | мъже        | p  |
|--------------------------------------------------|-------------|-------------|----|
| нашата изследвана група болни с Такоцубо синдром | 67,6 ± 11,5 | 61,8 ± 17,1 | NS |
| International Takotsubo Registry                 | 66,8 ± 13,0 | 62,9 ± 13,1 | NS |

*Таблица 23. Сравнение на възрастта на пациентите между нашата изследвана група болни с Такоцубо синдром и International Takotsubo Registry*

Средната възраст на жените в нашата изследвана група е по-висока от средната възраст на жените от International Takotsubo Registry (67,6 ± 11,5 години срещу 66,8 ± 13,0 години), а на мъжете ни – по-ниска (61,8 ± 17,1 години срещу 62,9 ± 13,1 години), но тези разлики не достигат статистическа значимост.

#### **3.19.2 Съотношение мъже – жени**

Сравнение на съотношението мъже – жени между нашата изследвана група болни с Такоцубо синдром и публикуваните данни от Международния Такоцубо Регистър (International Takotsubo Registry) (Ghadri Jelena-Rima and Christian Templin. 2016) е представено в следващата Таблица 24:

|  | жени | мъже | общо | Процент жени |
|--|------|------|------|--------------|
|  |      |      |      |              |

|                                                 |      |     |      |        |
|-------------------------------------------------|------|-----|------|--------|
| Такоцубо синдром в България според нашите данни | 79   | 23  | 102  | 77,45% |
| International Takotsubo Registry                | 1571 | 179 | 1750 | 89,77% |

*Таблица 24. Сравнение на съотношението мъже – жени между нашата изследвана група и публикуваните данни от Международния Такоцубо Регистър . Сред българските пациенти процента на мъжете е по-висок статистически значимо ( $p=0,00004$ )*

Сред нашите пациенти със стрес индуцирана (Такоцубо) кардиомиопатия процента на мъжете (22,54%) е повече от два пъти по-голям от процента на мъжете в International Takotsubo Registry (10,23%) със статистическа достоверност ( $p=0,00004$ ).

### **3.19.3 Тютюнопушене**

Процента настоящи пушачи в нашата извадка е 24% спрямо 20,4 в публикуваните данни от Международния Такоцубо Регистър (International Takotsubo Registry) ( $p<0.05$ ). Тази по-висока честота на тютюнопушенето в нашата извадка съответства на по-високата честота на тютюнопушенето в България спрямо средно европейската.

### **3.19.4 Сравнение честотата на съпътстващите заболявания**

Сравнение на честотата на съпътстващите заболявания между нашата изследвана група болни с Такоцубо синдром и публикуваните данни от Международния Такоцубо Регистър (International Takotsubo Registry) (Ghadri Jelena-Rima and Christian Templin. 2016) е представено в следващата Таблица 25:

|                | Такоцубо синдром в България според нашите данни | International Takotsubo Registry |
|----------------|-------------------------------------------------|----------------------------------|
| Захарен диабет | 16,67%                                          | 14,2%                            |

|                                 |                                        |                                         |
|---------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|
|                                 | (17 пациента от общо<br>102)           | (242 пациента от общо<br>1699)          |
| Болести на нервната<br>система  | 16,67%<br>(17 пациента от общо<br>102) | 24,1%<br>(367 пациента от общо<br>1525) |
| Болести на<br>щитовидната жлеза | 8,82%<br>(8 пациента от общо<br>102)   | 17,7%<br>(298 пациента от общо<br>1684) |
| Белодробно<br>заболяване        | 13,72%<br>(14 пациента от общо<br>102) | 16,2%<br>(271 пациента от общо<br>1670) |
| Онкологично<br>заболяване       | 7,84%<br>(8 пациента от общо<br>102)   | 16,6%<br>(267 пациента от общо<br>1604) |

*Таблица 25. Сравнение на честотата на съпътстващите заболявания между нашата изследвана група болни с Такоцубо синдром и International Takotsubo Registry*

Налице е статистически значима по-висока честота на болестите на нервната система, на щитовидната жлеза и онкологичните заболявания в международния Такоцубо регистър спрямо нашата група.

### **3.19.5 Въртеболнична смъртност**

Сравнение на въртеболничната смъртност по време на хоспитализацията по повод Такоцубо синдром на нашата проучвана група и публикуваните данни от Международния Такоцубо Регистър (International Takotsubo Registry) (Ghadri Jelena-Rima and Christian Templin. 2016) е представено в следващата Таблица 26:

|  |          |      |           |
|--|----------|------|-----------|
|  | починали | общо | смъртност |
|--|----------|------|-----------|

|                                                 |    |      |       |
|-------------------------------------------------|----|------|-------|
| Такоцубо синдром в България според нашите данни | 5  | 102  | 4,9%  |
| International Takotsubo Registry                | 72 | 1750 | 4,11% |

*Таблица 26. Сравнение на вътреболничната смъртност между нашата изследвана група и публикуваните данни от Международния Такоцубо Регистър . Не се установява статистически значима разлика ( $p= 0,69$ ).*

Както се вижда от таблицата със сравнение на вътреболничната смъртност няма статистическа значима разлика между данните за пациентите в нашата проучвана група и данните от International Takotsubo Registry. Също така, като по-горе се посочи ние не установяваме статистически значима разлика във вътреболничната смъртност от Такоцубо синдром и от Остър коронарен синдром със елевация на ST-сегмента в България (Таблица 20). Според публикуваните данни от International Takotsubo Registry (Ghadri Jelena-Rima and Christian Templin. 2016), авторите също не установяват статистически значима разлика във вътреболничната смъртност от Такоцубо синдром и от Остър коронарен синдром при тях.

## 4 Обобщение

### 4.1 Обобщение на клиничната картина на Такоцубо синдрома в България

**Честота:** Стрес – индуцираната (Такоцубо) кардиомиопатия се диагностицира в България в 0,0029% от населението (0,0044% за жените и 0,0013% за мъжете) годишно. Тя се установява у нас в 0,22% от всички инвазивните диагностики на сърдечно – съдовата система под ангиографски контрол (тоест около една диагностика на Такоцубо синдром на 448 инвазивни изследвания) и в 1,4% от пациентите с инвазивно изследване по повод на данни за остър миокарден инфаркт.

*Пол и възраст:* Типичният пациент с Такоцубо в България според нашата извадка в 77,4% от случаите е жена на средна възраст 67,4 години (минимално на 34 години, максимално 92 години). В останалите 22,6% процента от случаите е мъж на средна възраст 61,8 години (минимално на 27 години, максимално 92 години).

*Тригериращи фактори:*

- Негативни емоции (финансови проблеми, семейни скандали, лоши вести, изневяра, загуба на близък, среща с опасни животни, съмнение за опасно заболяване и мн. други) – 44%.
- Положителни емоции (завръщане за празник на децата или внуците от чужбина, честване на юбилей и др.) – 5%
- Физически тригер – инсулт, операция, катастрофа, имплантиране на пейсмейкър, интубация и мн. други – 28 %
- В останалите 24% не можа да се установи ясен провокиращ момент за изявата на Такоцубо синдром.

Тези стрес обикновено предшества непосредствено изявата на заболяването, но в ясно доказани случаи може да предшества заболяването с два месеца.

*Съпътстващи заболявания и състояния:*

81,4% от болните имат предшестваща *артериална хипертония*.

Процента на мъжете *пушачи* с Такоцубо синдром в България е 31,8%, а на жените пушачи – 21,7%. Сред болните над 65 годишна възраст (включително) процента на пушачите е 9,2%.

16,7% от пациентите с Такоцубо синдром в България имат *захарен диабет*. Същият процент 16,7% имат съпътстващите *болести на нервната система* (G00 - G99), включително и мозъчно - съдови заболявания (I60 - I69).

*Оплаквания:* Пациентите постъпват в болница средно 1 ден (минимално 0 дни, максимално 14 дни) от началото на оплакванията.

92,4% от болните постъпват с оплаквания от гръдна болка, 35,2% освен от болка се оплакват и от задух. Само със задух, отричащи болка постъпват 3,8% от пациентите. По повод синкопална симптоматика са постъпили 6,7% от пациентите.

При 96% от болните с Такоцубо синдром в България оплакванията започват остро, но в 4% оплакванията започват постепенно, със усилващ се задух, към който след няколко дни се появява гръдна болка, която е вече повода за хоспитализацията.

*Сърдечната честота при постъпването* на пациентите с Такоцубо кардиомиопатия в момента на хоспитализацията им е средно  $86,1 \pm 17,4$  удара в минута (минимално 30 удара в минута, максимално 153 удара в минута. Медианата на пулсовата честота е 80 удара в минута. Максималните стойности са при пациенти в предсърдно мъждене, а минималната при пълен AV блок.

От пациентите с Такоцубо синдром в България 26% са с диагноза предсърдно мъждене. От тях 16% са в мъждене в момента на хоспитализацията им за Такоцубо синдром. Тяхната средна сърдечна честота е  $104,8 \pm 28,5$  удара в минута (минимално 66 удара/минута, максимално 153 удара в минута. Медианата на сърдечната честота на пациентите в предсърдно мъждене в момента на хоспитализацията е 100 удара в минута.

*Систолното артериално налягане* при пациентите с Такоцубо кардиомиопатия бе средно  $131,3 \pm 25,6$  mm Hg (максимално 210 mm Hg, минимално 60 mm Hg). Диастолното артериално налягане при пациентите с Такоцубо кардиомиопатия е средно  $80,8 \pm 15,7$  mm Hg (максимално 120 mm Hg, минимално 0 mm Hg).

*Електрокардиограма:* Миокардната увреда при стрес – индуцирана (Такоцубо) кардиомиопатия най-често води до ST-елевация (65,7%), по-рядко до негативни Т вълни (56,2%) и най-рядко до депресия на ST-сегмента

(13,3%). Елевацията е най-често (в 57,1% от хоспитализациите) в предните електрокардиографски отвеждания (I, V1-V6). В останалите 8,6% елевацията е в долните електрокардиографски отвеждания (II, III, aVF), без да има ST-елевация предно. В 9,5% от хоспитализациите ST-елевацията е едновременно и в предните и в долните електрокардиографски отвеждания. Елевация в латералните електрокардиографски отвеждания (I, aVL, V5-V6) се наблюдава в 12,4% от хоспитализациите, но в нито един случай изолирано – в 7,6% тя е предно-латерално, а в 7,6% – долно-латерално.

При 13,3% от хоспитализациите пациентите при постъпването са със ST-депресия (в 5,7% ST-депресията е едновременно с елевация в други отвеждания, а в 7,6% е единственото отклонение на ST-сегмента).

При 23,8% от случаите в електрокардиограмата при постъпването се откриват патологични QS зъбци. В 22,8% тези QS-форми са в антеросепталните отвеждания.

*Лабораторни маркери за миокардна увреда:* Максималното повишение на общата креатинин фосфокиназата е средно 308,8 U/l (минимално 31 U/l , максимално 1458 U/l), медиана 196 U/l. Максималното повишение на MB фракцията на креатинин фосфокиназата е средно 33 U/l (минимално 0 U/l , максимално 143 U/l), медиана 22 U/l. Максималното повишение на тропонин I е средно 6,7 ng/ml (минимално под 0,01 ng/ml, максимално над 100 ng/ml), медиана 1,7 ng/ml.

*Ехокардиография:* При постъпването в болница пациентите със стрес – индуцирана (Такоцубо) кардиомиопатия са със средна фракция на изтласкване (ФИ) 44,8% (минимална 20%, максимална 66%) измерена ехокардиографски. До момента на дехоспитализацията фракцията на изтласкване се подобрява средно с 6%. При 7% от пациентите се открива вътрекамерна тромбоза, 2% реализират периферни емболии. В 7% от болните се регистрира вътрекамерен градиент средно 81 mm Hg (минимум 40 mm Hg, максимум 187 mm Hg).

*Левокамерна кинетика:* При 89% от хоспитализации е налице апикално балониране, в 8% фокална форма на нарушения на левокамерната кинетика. При 5% е налице среднокамерна форма на Такоцубо синдром (Midventricular Ballooning Syndrome), при която върхът и базата на лявата камера са с добра кинетика, а балонира средната част.

*Коронарография:* 51% от пациента са с чисти коронарни артерии (0% стенози). Два процента са с известна от по-рано исхемична болест на сърцето, на които при хоспитализацията им за Такоцубо синдром не се установява динамика в коронарната анатомия. Останалите имат несигнификантни стенози които не могат да обяснят състоянието на пациентите. Сред нашата група болни с Такоцубо синдром има само един пациент с мускулен мост и нито една спонтанна дисекация на коронарна артерия.

*Болничен престой:* Пациентите с Такоцубо синдром имат в български условия среден престой 5,1 дни, минимален престой 1 дни, максимален престой 47 дни, медиана на престоя 4 дни.

*Вътреболнична смъртност* е 4,9% (5,1% при жените, 4,4% при мъжете).

При 3% от пациентите се наблюдават *рецидив* на заболяването.

*Петгодишната обща смъртност* е 20,6% (22,8% при жените, 13% при мъжете).

#### **4.2 Фактори, които участват в патогенезата на заболяването**

Установяваме *годишен цикъл* в честотата на Такоцубо кардиомиопатията – новите случаи преобладават през втората половина на календарната година. От общо 105 хоспитализации за стрес – индуцирана (Такоцубо) кардиомиопатия, само 34 са през първата половина на календарната година, а останалите 71 хоспитализации са през втората половина на годината ( $p=0,000305$ ). Тази крива не корелира с околната температура, а е аналогична на известната крива на нивата на тестостерона,

който през втората половина на годината е по-висок, дори в жени след менопауза.

Честотата на новите случаи на стрес - индуцирана (Такоцубо) кардиомиопатия зависи и от регионалната *безработица*. Коефициент на корелация  $r$  между новите случаи на Такоцубо синдром в проучването ни и Коефициент на безработица в България по години е висок 0,64 за периода 2005 – 2017 г. А за периода 2008 г.- 2017 г., (когато вече българските кардиолози са запознати със съществуването на тази новоописана болест) коефициент на корелация  $r$  е много висок 0,73. Само за Плевенска област Коефициент на корелация  $r$  между новите случаи на Такоцубо синдром и Коефициент на безработица по години е висок 0,62, а регресионния коефициент е 0,75. Възможно е индивидуалният стрес, провокиращ заболяването да се влияе от общественото напрежение?

13,72% от болните ни с Такоцубо синдром имат придружаващи *белодробни заболявания*, което може да се свърже с употребата на симпатикомиметици, използвани за лечение на бронхоспазъм.

8,82% от болните ни с Такоцубо синдром имат придружаващи *заболявания на щитовидната жлеза*, което е възможно да се дължи на ефекта на тиреоидните хормони, които стимулират появата на адренорецептори на повърхността на клетките.

7,84% от болните ни с Такоцубо синдром имат придружаващи *онкологични заболявания*, известни със своя силен психогенен ефект върху пациентите.

#### ***4.3 Сравнение на пациентите с Такоцубо синдром спрямо контролните групи с остър миокарден инфаркт и със сърдечна недостатъчност***

*Пол:* От включените 102 пациенти в проучваната група с Такоцубо синдром 23 са мъже, а 79 жени. Жените са повече от мъжете с много голяма статистическа значимост ( $p < 0,00000005$ ). Обратно и в двете ни контролни

групи статистически значимо преобладават мъжете. От 354 пациента с остър коронарен синдром с ST-елевация 218 са мъже, 136 жени ( $p < 0,00005$ ). От 655 болни със сърдечна недостатъчност 374 са мъже и 281 жени ( $p < 0,0005$ ). Женският пол е значим рисков фактор за развитие на Такоцубо синдром и сред българската популация и това може да се използва при търсенето на диагнозата в ежедневната клинична практика.

*Възраст:* Средната възраст на пациентите с Такоцубо синдром (65,9 години) не се различава статистически от възрастта на болните с остър коронарен синдром със ST-елевация и с интервенционално лечение (65,7 години) и е по-ниска ( $p = 0,0197$ ) от средната възраст на пациентите, приети в болница по повод на сърдечна недостатъчност с друга етиология (69,1 години). Така по-младата възраст на болния прави диагнозата Такоцубо кардиомиопатия по-малко вероятна, но напредналата възраст не я доказва.

Честотата на *съпътстващите неврологични заболявания* при болните с Такоцубо синдром (16,67%) е статистически значимо ( $p = 0,000014$ ) по-висока спрямо честотата на неврологичните заболявания при болните с ОКС със ST-елевация (3,95%), както и спрямо честотата им сред болните със сърдечна недостатъчност с друга етиология (7,94%) с  $p = 0,00661$ . Тези резултати подкрепят тезата че Такоцубо синдрома е патология, а не защитна реакция

*Захарен диабет:* Няма статистически значима разлика в честотата на захарния диабет между изследваната група с Такоцубо синдром и контролната група със сърдечна недостатъчност с друга етиология, както по отношение на общия брой пациенти със захарен диабет ( $p = 0,764$ ), така и по отношение на броя пациенти със захарен диабет тип 1 ( $p = 0,236$ ) и с тип 2 захарен диабет ( $p = 0,995$ ). Ако диабетната невропатия предпазваше сърцето от патологичната невростимулация, честотата на захарния диабет при Такоцубо синдром би била по-ниска.

*Вътреболничната смъртност:* Не се установява статистически значима разлика между вътреболничната смъртност от Такоцубо синдром (4,90%) спрямо тази при остър коронарен синдром със ST-елевация (5,08%) и спрямо тази при сърдечна недостатъчност с друга етиология (2,14%).

*Петгодишната обща смъртност* на пациентите със стрес – индуцирана (Такоцубо) кардиомиопатия (20,59%) е статистически значимо по-ниска от смъртността при Остър коронарен синдром със ST-елевация с интервенционално лечение (38,98%) и при Сърдечна недостатъчност (42,59%). Така най-големият риск за живота на пациента с Такоцубо кардиомиопатията е по време на острия стадий. За пациентите, които го преживеят, риска намалява значимо.

#### ***4.4 Сравнение на българските пациенти със стрес – индуцирана кардиомиопатия спрямо международните регистри***

*Пол:* Сред пациентите ни с Такоцубо синдром преобладават жените (77,45%), но не толкова колкото в Западна Европа и Северна Америка (89,77%). Процентът на мъжете у нас е сравнително по-висок (22,55%).

*Възраст:* Няма статистически значима разлика в средната възраст и на жените в нашата изследвана група спрямо средната възраст на жените от International Takotsubo Registry ( $67,6 \pm 11,5$  години срещу  $66,8 \pm 13,0$  години), и при мъжете ( $61,8 \pm 17,1$  години срещу  $62,9 \pm 13,1$  години).

*Тютюнопушене:* Процента настоящи пушачи в нашата извадка е 24% спрямо 20,4 в публикуваните данни от Международния Такоцубо Регистър (International Takotsubo Registry). Тази по-висока честота на тютюнопушенето в нашата извадка съответства на по-високата честота на тютюнопушенето в България спрямо средно европейската.

*Съпътстващи заболявания:* Налице е статистически значима по-висока честота на болестите на нервната система, на щитовидната жлеза и онкологичните заболявания в международния Такоцубо регистър спрямо нашата група. Тази разлика е възможно да се дължи на различните системи

на болнично здравеопазване – клинични пътеки у нас спрямо диагностично – свързани групи в много други страни.

*Вътреболничната смъртност:* Не установяваме статистически значима разлика при сравнение на вътреболничната смъртност между нашата изследвана група (4,9%) и публикуваните данни от Международния Такоцубо Регистър (4,11%).

## 5 Изводи

1. В българската популация сред пациентите с Такоцубо синдром преобладават жените (77,45%), но по-малко спрямо Западна Европа и Северна Америка (89,77%). Процентът на мъжете у нас е сравнително по-висок (22,55%).

2. Средната възраст на пациентите с Такоцубо синдром (65,9 години) е по-ниска ( $p=0,0197$ ) от средната възраст на пациентите, приети в болница по повод на сърдечна недостатъчност с друга етиология (69,1 години) и не се различава статистически от възрастта на болните с остър коронарен синдром със ST-елевация и с интервенционално лечение (65,7 години).

3. За пръв път се установява годишен цикъл в честотата на Такоцубо кардиомиопатията – новите случаи преобладават през втората половина на календарната година.

4. Резултатите ни показват, че захарният диабет няма протективен ефект срещу развитието на стрес -индуцирана (Такоцубо) кардиомиопатия и не подкрепят публикациите за наличие на профилактичен ефект на захарния диабет.

5. Данните ни отчитат процент на пушачите сред болните с Такоцубо, аналогичен на данните на Националния статистическия институт за общата популация за съответната възраст и пол. Така ние нямаме данни тютюнопушенето да е рисков фактор за стрес – индуцирана (Такоцубо) кардиомиопатия.

6. Установяваме висока честота на придружаващи нервни, белодробни заболявания и болести на щитовидната жлеза сред пациентите ни с Такоцубо синдром. Честотата на съпътстващите неврологични заболявания при болните с Такоцубо синдром е статистически значимо по-висока спрямо честотата на неврологичните заболявания при болните с ОКС със ST-елевация, както и спрямо честотата им сред болните със сърдечна недостатъчност.

7. Въпреки, че Такоцубо кардиомиопатията обикновено се провокира от стрес и че по същество тя е остра сърдечна недостатъчност проучването ни показва, че средният пулс и артериално налягане при откриване на заболяването са на практика нормални: средната сърдечна честота бе 86,1 удара в минута, а средна стойност на систолното налягане бе 131,3 mm Hg, за диастолното артериално налягане - 80,8 mm Hg.

8. Честотата на новите случаи на стрес - индуцирана (Такоцубо) кардиомиопатия зависи и от регионалната безработица.

9. Установената ниска честота на вътрекамерния градиент, на мускулните мостове над коронарните артерии, на спонтанните дисекции на коронарни артерии показва, че тези фактори нямат решаваща роля в патогенезата на заболяването.

10. Данните ни показват, че наличието на патологични QS-форми в електрокардиограмата не изключва заболяването, особено когато тези QS-форми са антеросептално. Наличието на изолирана ST-елевация латерално или изолирана ST-депресия долно прави заболяването малко вероятно.

11. Проучването потвърждава актуалните в световната литература данни, че стрес - индуцирана (Такоцубо) кардиомиопатия е тежко заболяване с висока смъртност (вътреболнична 3,92% и 5-годишна 23%), по-продължителен болничен престой (5,1 дни) и отделни случаи на рецидив (3 рецидива при 102 пациента в България).

## 6 Справка за приносите:

1. За пръв път се описва голяма серия от български пациенти с Такоцубо синдром – 102-ма пациента, със 105 хоспитализации поради 3 рецидива.

2. Проучването започва на 14.11.2005 г., включвайки първите описани в България пациенти със стрес - индуцирана (Такоцубо) кардиомиопатия. Проучването е проспективно с много голяма продължителност – над 12 години.

3. Пациентите с Такоцубо синдром са сравнени с много големи контролни групи – първа контролна група от 354 пациента с остър коронарен синдром със ST-елевация и с интервенционално лечение и втора контролна група от 655 пациента със сърдечна недостатъчност с друга етиология. Контролните групи са проследени над 5 години.

4. За първи път в България е установена демографската характеристика на пациентите с Такоцубо кардиомиопатия у нас. Определена е честотата на заболяването сред българското население, сред всички диагностични коронарографии и сред пациентите насочени за хоспитализация по повод остър коронарен синдром.

5. Демографските и клинични характеристики на българските пациенти със Стрес - индуцирана кардиомиопатия са сравнени с публикуваните данни за други популации.

6. Анализирани са провокиращите фактори за изява на стрес – индуцираната кардиомиопатия в българската популация. Анализирано е значението на рисковите фактори (пол, възраст, тютюнопушене, предшествващи и съпътстващи заболявания) за развитие на Такоцубо синдром в България.

7. Проучен е годишния цикъл в честотата на Такоцубо кардиомиопатията.

8. Анализирана е клиничната картина (оплаквания, физикално изследване, електрокардиографски, лабораторни и ехокардиографски промени, ангиографски резултати) на българските пациенти с Такоцубо кардиомиопатия.

9. Определена е честота на различните видове нарушена кинетика на лявата камера (апикално балониране, среднокамерна форма, „обратно“ Такоцубо и фокална форма) сред пациентите с Такоцубо синдром в България.

## 7 Списък на научни трудове, свързани с настоящия дисертационен труд

1. Daubert MA, Yow E, Dunn G, **Marchev S**, Barnhart H, Douglas PS, O'Connor C, Goldstein S, Udelson JE, Sabbah HN. Heart Failure Treatment. *Circ Heart Fail*. 2017 Dec;10(12). pii: e004389. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004389. PMID: 29217757 **Impact Factor: 6.372**
2. Denchev S, Dimitrov S, **Marchev S**, Debnath S; Stenotic Morphology in Unstable Angina Pectoris; XVth Congress of the European Society of Cardiology, Nice, 29 Aug - 2 Sep 1993. *Eur. Heart J.*, 14, 1993, p. 48, P458 **Impact Factor : 1.425**
3. Hristov V, Negrilov S, **Marchev S**, Petkov P, Mitkova L (2015) *Percutaneous Angioplasty*. *J Cardiol Curr Res* 2(5): 00074. DOI: 10.15406/jccr.2015.02.00074
4. Marchev S, Denchev S, Dimitrov S, Majarov A, Draganov T, Kuneva Z. Coronary angioplasty abolishes postsystolic shortening. The Seventh Annual Meeting of the European Association of Echocardiography (EUROECHO 7), Barcelona, Spain, 3-6 December 2003. *European Journal of Echocardiography*. 2003. Vol 4: S1 **Impact Factor: 2.235**

5. Marchev S. Clinical cases: Takotsubo in Bulgaria. ESC echocardiography course: Advanced Clinical Echocardiography with Live Demonstrations. 23-25 Mart 2006, Sofia Princess Hotel.
6. Marchev S. I still do not have a clear idea about the etiology of this LV dysfunction. The Thirteen Annual Meeting of the European Association of Echocardiography (EUROECHO 2009), Madrid, Spain, 9-12 December 2009.
7. Marchev S. LV Dysfunction in Private Practice. EAE Teaching Course. Teaching course with live demonstrations. 5 – 7 April 2012. Inter EXPO Center, Sofia, Bulgaria.
8. Marchev S. Takotsubo in Bulgaria. The Eleventh Annual Meeting of the European Association of Echocardiography (EUROECHO 2007), Lisbon, Portugal, 5-8 December 2007.
9. Marchev S., D. Petrova, D. Makaveeva, A. Jivkov, T. Vekov. Can a 48-year-old man have TakoTsubo cardiomyopathy? 7th International Meeting Intensive Cardiac Care - Tel Aviv, Israel. October 30-November 1, 2011.
10. Веков Т., **С. Марчев**, П. Нинчева. *Най-честите сърдечни заболявания - въпроси и отговори*. София, 2012 г.
11. Денчев Ст., **Марчев С.** *Фазови състояния на миокарда*. Съвременна медицина 1991 кн 2, 7 - 9
12. Денчева Л., **С. Марчев**, В. Христов, М. Борисова, П. Петков, Л. Гарев. *Амфетамини и остър миокарден инфаркт при завършил летално суициден опит*. Списание MD 2016 г. бр. 3 стр. 80-83.
13. Марчев С. *Редки кардиомиопатии*. Семинар на кардиолозите от извънболничната помощ. Велинград, Хотел „Велина”, 6-8 ноември 2009 г.
14. Марчев С. *Амилоидоза. ДКМП. Такоцубо–синдром*. Курсове за експертно ниво по ехокардиография - Модул III. 14 – 15 септември 2013 г. Хотел Принцес, София

- 15.Марчев С. *Вариабилност на сърдечната честота - стандарти за измерване*. Сърдечно - съдови заболявания. 1998 бр. 1 стр. 28-35
- 16.Марчев С. *Вариабилност на сърдечната честота*. Българска кардиология 1997 бр. 2 стр. 55-60
- 17.Марчев С. *Да овладеем стреса. Кой бета-блокатор кога?* Списание MD 2015 г. бр. 6 стр. 102-105.
- 18.Марчев С. *Еднакви ли са всички ACE-инхибитори?*. MD. 2011 г. бр. 6, стр. 30-32
- 19.Марчев С. *Ехокардиография при Такоцубо кардиомиопатия*. MEDINFO. 2014 г. бр. 9, стр. 48-51
- 20.Марчев С. *Исхемична болест на сърцето и вариабилност на сърдечната честота*. V национална кардиологична конференция, София, 3-4 юни 1994, Сборник резюмета стр.21.
- 21.Марчев С. *Как стресът уврежда сърцето*. MEDINFO. 2018 г. (под печат).
- 22.Марчев С. *Левокамерна функция и дисфункция – какво ново?* Арбилис - София, 2006
- 23.Марчев С. *Новите болести в кардиологията - Такоцубо кардиомиопатия и ARVD*. Летен медицински университет – Банско. 14-27 юни 2012
- 24.Марчев С. *Спортът като стрес за сърдечно – съдовата система*. XVII Национален конгрес по ултразвук в медицината. Интерхотел Сандански 22-23 октомври 2014 г. Резюме сп. Диагностичен и терапевтичен ултразвук 2014; бр. 2-3: 42
- 25.Марчев С. *Среднокамерна форма на Тако-Цубо кардиомиопатия*. XVI конгрес по ултразвук в медицината. Пловдив 7-9 ноември 2013 г. Резюме сп. Диагностичен и терапевтичен ултразвук 2013; 2-3: 26
- 26.Марчев С. *Странни пациенти наоколо*. XIV национален конгрес на Българската асоциация за медицински ултразвук (БАУМ). Сандански 2-4 декември 2011 г.

- 27.Марчев С. *Стрес индуцирана (Такоцубо) кардиомиопатия*. MEDCAL. 2016 г. бр. 34, стр. 16-22
- 28.Марчев С. *Стрес индуцирана кардиомиопатия*. Кардио D. 2014 г. бр. 4 (26), стр. 11-16
- 29.Марчев С. *Стресът и сърцето*. Национална научно-практическа конференция на Националното сдружение на общопрактикуващите лекари в България (НСОПЛБ). Новотел Пловдив; 14-16 ноември 2013 г.
- 30.Марчев С. *Сърдечно - мозъчни взаимодействия*. Съвременна медицина 1997 бр. 6 стр. 41-44
- 31.Марчев С. *Сърцето при внезапен стрес*. Летен медицински университет – Банско. 4-6 юли 2014.
- 32.Марчев С. *Тако-цубо кардиомиопатия – патогенеза и клинична картина, диагноза и терапия*. XV национален конгрес на Българската асоциация за медицински ултразвук (БАУМ). Велико Търново, 12-14 октомври 2012 година.
- 33.Марчев С. *Такоцубо синдром. Какво ново?* Списание MD – декември 2017 г. Достъпно в Интернет на адрес: <https://spisaniemd.bg/md-magazine/2017/12/takotsubo-sindrom-kakvo-novo>.
- 34.Марчев С., Ал. Чирков, Вл. Овчаров. *Лявата камера – хармония между структура и функция*. Българска кардиология 2005, 11:292-296
- 35.Марчев С., *Бета – блокери при сърдечна недостатъчност*. Медицинфо. 2009 г. бр. 1, стр. 31-32
- 36.Марчев С., З. Кунева, Л. Терзиева, А. Еленкова. *Дисперсия на QT интервала и вариабилност на сърдечната честота*. VI-ти национален конгрес по кардиология, София, 12-14 ноември 1998. Българска кардиология бр. 3, 1998 г. стр. 15, резюме №18
- 37.С. Марчев, Т. Веков. *Рационална фармакотерапия при кардиомиопатии Такоцубо*. РФК 2012;8(6): 777-780