

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН

ФАКУЛТЕТ ПО „МЕДИЦИНА“

Катедра „Кардиология, Пулмология и Ендокринология“

Д-р Десислава Петрова Петрова

**Влияние на лечението на стабилната ангина
пекторис върху ехокардиографските диагностични
критерии при пациенти със сърдечна
недостатъчност и запазена фракция на изтласкване**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за придобиване на образователна и научна
степен „доктор“ по научната специалност „Кардиология“
(03.01.47)

Научен ръководител:

Проф. д-р М. Цекова, д.м.н.

гр. Плевен, 2015г.

Дисертационният труд съдържа 144 страници и включва 34 фигури и 31 таблици. Библиографията обхваща 191 заглавия, от които 7 на кирилица и 184 на латиница. Номерацията на фигурите и таблиците не отговарят на тези в дисертационния труд.

Председател на научното жури:

Проф. д-р Снежана Тишева, дмн – вътрешен член

Членове на научното жури:

Проф. д-р Младен Григоров, дмн – външен член и рецензент

Доц. д-р Константин Рамшев, дм - външен член и рецензент

Доц. д-р Пламен Петровски, дм – външен член

Проф. д-р Мария Цекова, дмн – вътрешен член

Резервни членове:

Доц. д-р Сотир Марчев, дм

Доц. д-р Атанас Пенев, дм

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 29.04.2015г от 13:00ч в зала „Амброаз Паре“, ТЕЛЕЦ, МУ-Плевен

Материалите по защитата се намират на разположение на интересуващите се на сайта на МУ – Плевен (www.mu-pleven.bg).

Съдържание

I. Въведение.....	6
II. Цел и задачи на проучването.....	7
III. Материал и методи.....	8
IV. Резултати.....	18
1. Пациенти – демографски и клинични показатели.....	18
2. Изходни ехокардиографски показатели при СНЗФИ с КБ и без КБ.....	24
3. Изходни ехокардиографски показатели според тежестта на коронарната болест.....	26
4. Кличен статус на двете групи след 12 м проследяване.....	28
5. Ехокардиографски показатели в двете групи след 12 м проследяване.....	32
6. Клинични и ехокардиографски показатели при СНЗФИ и КБ според типа лечение след 12 м проследяване.....	37
V. Обсъждане.....	41
VI. Изводи.....	53
VII. Приноси.....	54
VIII. Списък с научните публикации.....	55

Използвани съкращения:

АКБ - аорто-коронарен байпас

АП - ангина пекторис

ВД - време на децелерация

ВИР - време на изоволуметрична релаксация

ДД - диастолна дисфункция

ЗСЛЖ - задна стена на лява камера

КБ - коронарна болест

ЛЖ - лява камера

ЛЖМи - индекс на левокамерна маса

ЛЖКДН - левокамерно крайно диастолно налягане

ЛП - ляво предсърдие

ЛПО - левопредсърден обем

ЛПд - левопредсърден диаметър

ЛПОи - индекс на левопредсърден обем

МКП - междукамерна преграда

МТ - медикаментозна терапия

НАП - нестабилна ангина пекторис

ОДС - относителна дебелина на стените

ПКН - пулмо-капилярно налягане

ПКА - перкутанна ангиопластика

САП - стабилна ангина пекторис

СН - сърдечна недостатъчност

СНЗФИ - сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване

СНПФИ - сърдечна недостатъчност с подтисната фракция на изтласкване

ТД - тъканен доплер

ТДР - теледиастолен размер

ТДО - теледиастолен обем

ТСР - телесистолен размер

ТСО - телесистолен обем

ФИ - фракция на изтласкване

BNP и NT-proBNP - мозъчен натриуретичен пептид и неговия прекурсор

I. Въведение

Половината от пациентите със застойна сърдечна недостатъчност имат запазена фракция на изтласкване (СНЗФИ). СНЗФИ предполага хетерогенност на подлежащите патофизиологични механизми, повлияващи клиничния ход на заболяването и терапевтичния отговор. Въпреки, че до скоро се смяташе, че СНЗФИ има по-благоприятна прогноза отколкото СН с подтисната ФИ (СНПФИ), редица студии съобщават сходна честота на смъртност, ре-хоспитализации и икономически разходи. През последните две декади се постигна съществен напредък в лечението на СНПФИ, като бе доказан ефектът от медикаментозната и интервенционалната терапия по отношение смъртност и прогноза. За същият период от време различни терапевтични стратегии не успяха да променят прогнозата при пациентите със СНЗФИ. Това наложи и препоръката за лечение на асоциираните със СНЗФИ придружаващи състояния и подкласифицирането на пациентите според наличието или отсъствието на ключови придружаващи заболявания.

Наред с артериалната хипертония, хроничната стабилна коронарна болест е една от основните причини за развитие на СН. Това я прави потенциален кандидат за под-класифициране на СНЗФИ. САП играе роля в патофизиологията на СН, тъй като миокардната исхемия причинява диастолна и систолна дисфункция-и двете характерни за СНЗФИ. Въпреки препоръката на съвременните ръководства за лечение на исхемията, проведените до момента няколко обзорни студии не успяха, да докажат прогностичното значение на коронарната болест в еволюцията на СНЗФИ.

II. Цел и задачи на проучването

1. Цел

Цялостна оценка на пациентите със СНЗФИ и стабилна ангина пекторис, както и ефекта от лечението, със способите на съвременната ехокардиография за оптимизиране на терапевтичния подход.

2. Задачи

За достигане на целта си поставихме следните задачи:

1. Да се сравнят конвенционалните ехокардиографски показатели при пациенти със СНЗФИ с коронарна болест и без коронарна болест.
2. Да се оценят възможностите на Доплер ехокардиографията за ранно разпознаване на коронарна болест при пациентите със СНЗФИ.
3. Да се анализират Доплер показателите при пациентите с едно-, дву- и триклонова коронарна болест и да се провери наличието на връзка между тях и тежестта на коронарната болест.
4. Проспективно проследяване на пациентите и оценка на статуса им след проведено лечение за срок от 12 месеца.
5. Да се оцени влиянието на лечението на САП при СНЗФИ чрез конвенционална и доплер ехокардиография.

От направеният литературен обзор, който обхваща 191 заглавия се извеждат няколко проблема:

1. СНЗФИ е хетерогенен синдром, който за разлика от СНПФИ , все още няма доказано ефективно лечение, а съвременните ръководства препоръчват третиране на придружаващите заболявания.
2. Хроничната коронарна болест при СНЗФИ варира с различна честотата според различните проучвания и все още не е ясно прогностичното ѝ значение.
3. Скринингът за коронарна болест при СНЗФИ все още е не е широко застъпен и е необходимо развитието на алгоритъм за ранна диагностика.
4. Ролята на тъканната доплер ехокардиография за поставяне диагнозата на СНЗФИ е валидирана, но не е добре проучена в търсенето на коронарна болест при този тип пациенти.
5. Не е изяснен ефектът от лечението на САП при СНЗФИ върху дългосрочната прогноза, както и дали може да бъде оценен с методите на конвенционалната и тъканната ехокардиография.

III. Материал и методи

1. Материал

В проучването са включени 168 пациенти с диагностицирана сърдечна недостатъчност при запазена фракция на изтласкване (СНЗФИ) и анамнеза за стабилна ангина пекторис (САП). Пациентите са подбрани сред 386 хоспитализирани пациенти със сърдечна недостатъчност във 2ра Клиника по кардиология към УМБАЛ “Г. Странски”, гр. Плевен и СБАЛ по Кардиология, гр. Плевен за периода от януари 2011г до септември 2013г, като са проследени проспективно за 12 месеца.

Диагнозата СНЗФИ е поставена според препоръките на Европейското Дружество по Кардиология от 2012г, като пациентите изпълняват критериите по отношение на симптоми и прояви на сърдечна недостатъчност, установена ехокардиографски запазена фракция на изтласкване (ФИ \geq 50%) и данни за диастолна дисфункция (ДД).

Исключващи критерии са гръдна болка в покой, хоспитализация за остър коронарен синдром през последните 6 месеца, стар миокарден инфаркт, кардиомиопатии, умерени и тежки клапни лезии, ХОББ/бронхиална астма, анемичен синдром (хемоглобин $<$ 110 g/L), бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс $<$ 60 ml/min), неоплазми.

При всички е проведена планова селективна коронарна ангиография (СКАГ), като в зависимост от клиничната картина и находката пациентите са лекувани консервативно, интервенционално или с аорто-коронарен байпас. Пациентите са проследени за период от 1 г след лечението им.

2. Методи

2.1. Документален метод

Подробно е проучена придружаващата медицинска документация, настоящите истории на заболяването, съпътстващи заболявания, минали сърдечно-съдови хоспитализации, рискови фактори за исхемична болест на сърцето.

2.2 Клиничен метод.

Анамнеза и клиничен статус. Снета е подробна анамнеза за симптоми на СН: наличие на задух при усилие (степен на усилието) или в покой, ортопнея, пароксизмална нощна диспнея, намален толеранс към физическо натоварване, слабост или умора след физическо натоварване, увеличено време за възстановяване след усилие, отоци по глезените. За определяне на функционалния клас е използвана класификацията на Ню Йоркската Сърдечна Асоциация (New York Heart Association-NYHA). Стенокардната болка е характеризирана според това дали е типична или атипична и е степенувана според Канадската класификация (CCS) за стабилна ангина пекторис.

2.3. Лабораторен метод

При всички пациенти са изследвани пълна кръвна картина, серумни урея и креатинин, йонограма, глюкоза на гладно, общ холестерол и неговите фракции, чернодробни трансаминази, коагулационен статус, серумна креатинфосфокиназа и МБ-фракция, тропонин I. При 52ма пациенти от общата група след поставяне диагнозата СНЗФИ и преди провеждане на СКАГ, са изследвани серумни нива на NT-proBNP.

2.4. Електрокардиограма (ЕКГ)

ЕКГ в 12 отвеждания при запис 25 mm/sec и волтаж 10 mm/mV е проведена при всички пациенти, както при включване в проучването, така по време на контролния преглед в края на проследяването. Всички електрокардиограми са анализирани за наличие/липса на ритъмни, проводни нарушения, наличие/липса на девиация на ST- сегмента.

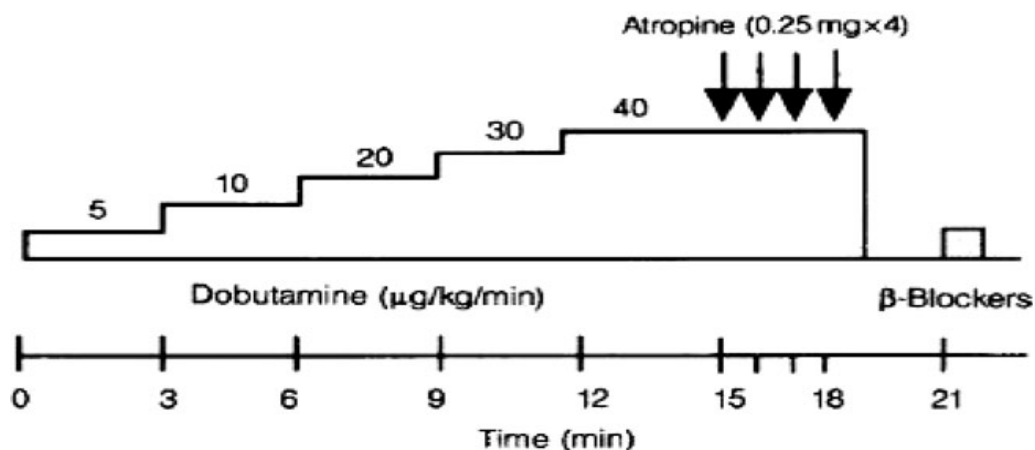
2.5. Стрес тест

2.5.1. Велоергометрия (ВЕТ)

Тест на велоергометър е проведен при 46 пациенти. Използван е апарат Kettler Vigo 500, позволяващ седящо положение на пациента. Тестът бе прекратен при достигане на 85% от очакваната за възрастта сърдечна честота или по други абсолютни или относителни показатели. Пробата бе оценена като позитивна на базата на поява на симптоми (стенокардна симптоматика или нейн еквивалент); ST- депресия от хоризонтален или низходящ тип ≥ 1 мм; елевация в J точката или 60-80 ms след нея в поне две съседни отвеждания; висок клас ритъмни нарушения; хемодинамични смущения (липса на покачване или понижаване на АН и. т.н.)

2.5.2. Добутамин стрес тест (ДСТ)

ДСТ е проведен по стандартизиран протокол (фиг.1) при 21 пациенти. Тестът се мониторира от 12 канална ЕКГ и двуразмерна ехокардиография (ЕхоКг). Стартира се с инфузия от 5 мгр/кг/мин добутамин, като последователно през 3 мин. се превключва на по-висока доза (10, 20, 30, 40). При субмаксимално покачване на сърдечната честота (85%) в края на последното стъпало е приложен 0.5 мл i.v. атропин. Тестът бе прекратен при поява на стенокардна симптоматика, при ST-T промени (ST- депресия, елевация, негативиране на T-вълната в минимум две последователни отвеждания), абнормен хемодинамичен отговор (срив на АН или хипертонична реакция).



Фиг.1 Стандартизиран протокол за провеждане на добутамин стрес тест

2.6. Ехокардиография

Ехокардиографското изследване се осъществи посредством апарати Philips Sonos 7500 (версия на софтуера D2, с възможност за доплер ехокардиография, тъканна ехокардиография; трансдюсер S3, използващ 1 до 3 MHz за двуразмерни образи и 1.6 до 3.8 MHz за доплерово изследване) и Philips En Visor HD7 (с възможност за синхронизирано възпроизвеждане, конвенционална ехокардиография и тъканен доплер)

2.6.1. Конвенционална ехокардиография

- **Двуразмерна ехокардиография**

Двуразмерните образи са регистрирани от парастернална позиция по дългата и късата ос на лява камера, от апикална позиция – двукухинен, трикухинен и четирикухинен срез, както и от субксийфидна позиция.

- **Едноразмерна ехокардиография**

Чрез m-mode, позициониран по двуразмерната ехокардиография в парастернална дълга ос са измерени систолните и диастолни размери и дебелини на стените на лява камера. Чрез сумата от дебелината на междукамерната преграда (МКП) и задна стена (ЗСЛК) в диастола разделена на ЛК диастолен размер се изчислява относителната дебелина на стените (ОДС):

$$\text{ОДС} = (\text{МКП}_д + \text{ЗСЛК}_д) / \text{ЛКТДР}$$

Съотношението между ЛК дебелина на стените към размера на кухината, като метод за измерване на хипертрофията се използва повече от 30г. Прието е за границата на повишена относителна дебелина на стените, да се приема 0.44.

Левокамерната маса е изчислена по формулата:

$$0.8 \times (1.04 \times (\text{ТДР} + \text{ЗСЛК в диастола} + \text{МКП в диастола})^3 - (\text{ТДР})^3) + 0.6$$

Индексът на левокамерна маса (ЛКМи) се изчисли като левокамерната маса се индексира към площта на тялото и се измери в гр/м².

В клиничната практика се използват предложените от Levy и сътр. стойности за повишен индекс на ЛКМ ≥ 131 гр/м² (за мъже) и ≥ 100 гр/м² (за жени).

Въз основа на ОДС и ЛКМи се определя типа левокамерна хипертрофия и ефектът и върху геометрията на лява камера. При нормална ОДС и ЛКМи става въпрос за нормална геометрия на ЛК. При повишена ОДС и нормален ЛКМи се касае за концентрично ремоделиране на ЛК, при повишена ОДС и повишен ЛКМи е налице концентрична хипертрофия, а при нормална ОДС и повишен ЛКМи – ексцентрична хипертрофия. Kogen и сътр. съобщават за 31% 10-годишен сърдечно-съдов риск за пациентите с хипертония и концентрична хипертрофия сравнени с хипертоници с нормална геометрия, които имат едва 10% риск от сърдечно-съдови събития.

Левопредсърдният обем (ЛПО) е оценен по метода площ-дължина и е използвана общоприетата формула.

$$\text{ЛПО} = 0.85 \times (A_1 \times A_2) / L$$

Индексът на левопредсърдният обем (ЛПОи) е изчислен като ЛПО се раздели на площта на телесната повърхност (ПТП):

$$\text{ЛПОи} = \text{ЛПО} / \text{ПТП}$$

- *Доплер ехокардиография*

- Митрален кръвоток

Пулсов доплер (PW) се осъществи от апикален четири-кухинен срез, като пробният обем се позиционира в ЛК над нивото на коаптация на митралните платна по време на диастола за запис на „назъбен” скоростен профил (фиг. 2).

Измерванията включват пика на скоростите на ранното пълнене (Е- вълна) и късното диастолично пълнене (А- вълна),

съотношението между E/A, времето на децелерация (ВД), както и времето на изоволуметрична релаксация (ВИР).

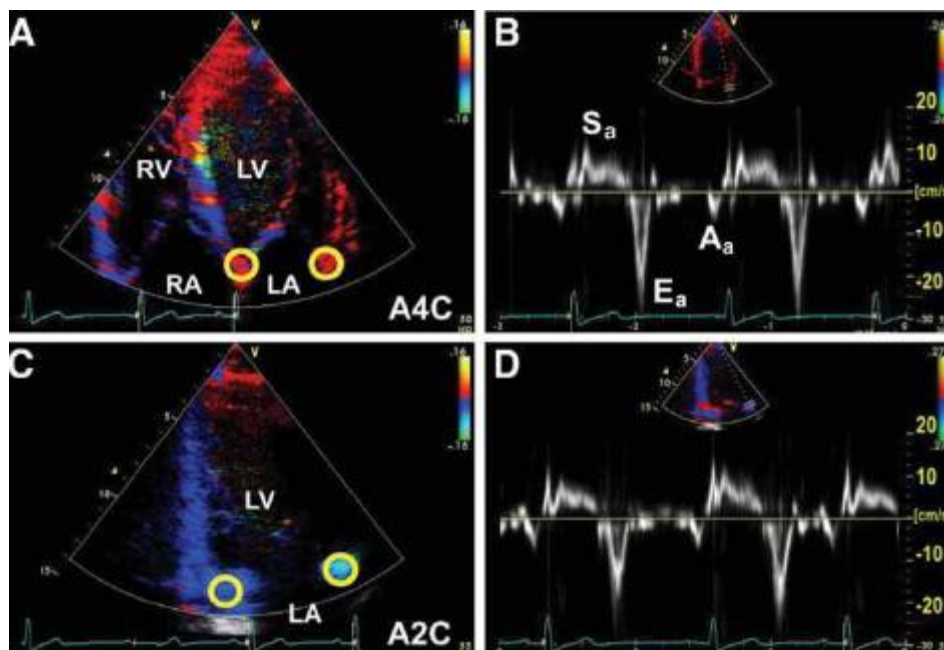


Фиг. 2. PW на митралния кръвоток: E- вълна на ранна диастолна скорост; A-вълна на късна диастолна скорост (отразява предсърдната контракция); ВИР- време на изоволуметрична релаксация; ВД-време на децелерация

2.6.2. Тъканна доплер ехокардиография (ТД)

ТД се осъществи от четири-, дву и три-кухинен срез апикална позиция. Пробният обем се позиционира на 1 см от септалната и латералната инсерция на митралните платна. Скалата на скоростта се настрои на 20 см/сек над и под нулевата линия. Спектралният запис се направи при скорост 50 мм/сек в края на експириума и се измериха 3 последователни сърдечни цикъла (фиг. 3).

Измерванията включват систолната (S), ранната диастолна (E) и късната диастолна скорост (A) на септална и латералната страна на митралния анулус, като се взе средната стойност от записаните скорости.



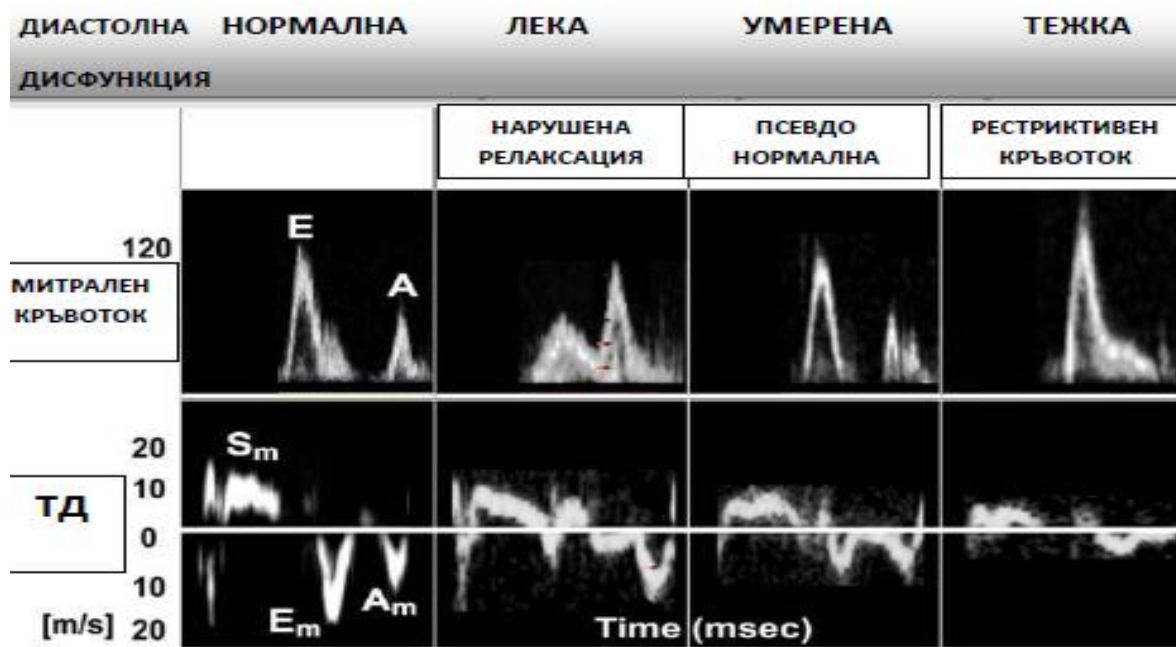
Фиг. 3 Тъканна доплер ехокардиография: А- четири кухинен срез, апикална позиция, позициониране на пробния обем на септалната и латералната страна на митралния анулус; В- S_a - ранна систолна скорост, E_a - ранна диастолна скорост; A_a - късна диастолна скорост; С- двукухинен срез, позициониране на пробния обем на септалната и латералната страна на митралния анулус; D- спектрален анализ

Степенуване на Диастолната дисфункция (ДД) (по Brounwald 8th)

При всички пациенти се извърши степенуване на ЛК ДД според общоприетата класификация, в зависимост от съотношението E/A на митралния кръвоток, времето на децелерация (ВД) и лонгитудиналните скорости от тъканния доплер (фиг.4).

- 1ва степен (лека дисфункция) - нарушена релаксация с нормално налягане на пълнене на лява камера
- 2ра степен (умерена дисфункция) - псевдонормален образ на вълните на митралния кръвоток
- 3та степен (тежка, обратима дисфункция) - обратимо рестриктивно пълнене на ЛК (т.е. високо налягане на пълнене)

- 4та степен (тежка, необратима дисфункция) - необратим рестриктивен тип пълнене (т.е. високо налягане на пълнене на ЛК)



Фиг. 4 Симултантен запис на митралния кръвоток и скоростите от ТД. При нормално сърце се наблюдава бърза ранна миокардна релаксация. С нарушаване на релаксацията има отчетливо забавяне на скоростта на ранна миокардна релаксация; E-вълна на митралния кръвоток, A-вълна на митралния кръвоток; S_m- систолна миокардна скорост; E_m- ранна скорост на миокардната релаксация; A_m- късна скорост на миокардната релаксация, асоциирана с предсърдната контракция

2.7. Селективна коронарна ангиография (СКАГ)

В СБАЛ по кардиология селективна коронарна ангиография се проведе при 168 пациенти. Използван беше ангиограф модел RAURA 9F PHILIPS, произведен през 1999г, рециклиран през 2007г. Ангиографът работи с операционна система на PHILIPS, разработена за осъществяването на интервенционална диагностика на сърдечно-съдовата система.

Лява сърдечна катетеризация се осъществи по метода на Селдингер, като в 87% от случаите беше използван десен

радиален достъп. Пациентите са оценени на базата на наличието на значима обструкция на коронарен лумен $\geq 50\%$ на поне една голяма епикардна коронарна артерия. Пациентите с коронарна болест (КБ) са подразделени на болни с едноклонова, двуклонова и триклонова КБ. На базата на клиничната картина, симптоматиката, коронарната анатомия и изчислен SYNTAX score, пациентите са лекувани интервенционално (чрез перкутанна коронарна ангиопластика) в СБАЛК гр. Плевен, чрез аортокоронарен байпас в кардиохирургичен център или консервативно чрез медикаментозна терапия.

2.8. Статистически метод

Данните са въведени и обработени със статистическия пакет IBM SPSS Statistics 22.0. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе прието $p < 0.05$.

Бяха приложени следните методи:

1. *Дескриптивен анализ* – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване.

2. *Вариационен анализ* – за оценка на характеристиките на централната тенденция и статистическо разсейване.

3. *Графичен анализ* – за визуализация на получените резултати.

4. *Алтернативен анализ* – за сравняване на относителни дялове.

5. *Точен тест на Фишер и тест χ^2* за проверка на хипотези за наличие на връзка между категорийни променливи.

6. *Непараметричен тест на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк* – за проверка на разпределението на емпиричните данни за нормалност.

7. *Еднофакторен дисперсионен анализ (ANOVA)* – параметричен тест за проверка на хипотези за влияние на категориен фактор върху количествен признак.

8. *T-критерий на Стюдънт* – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.

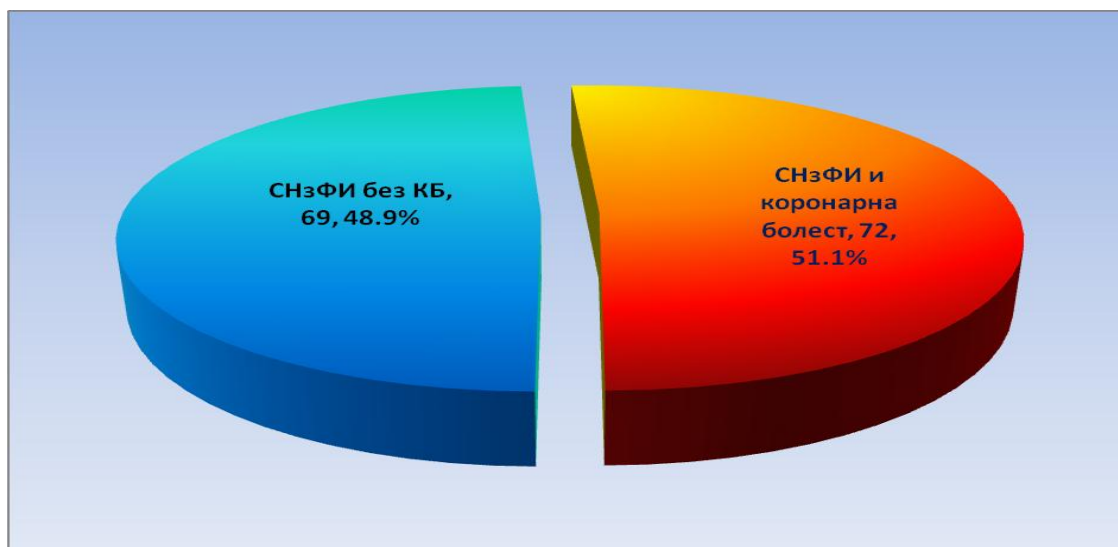
9. *Непараметричен тест на Крускал-Уолис* – за проверка на хипотези за различие между няколко независими извадки.

10. *Непараметричен тест на Ман-Уитни* – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.

IV. Резултати

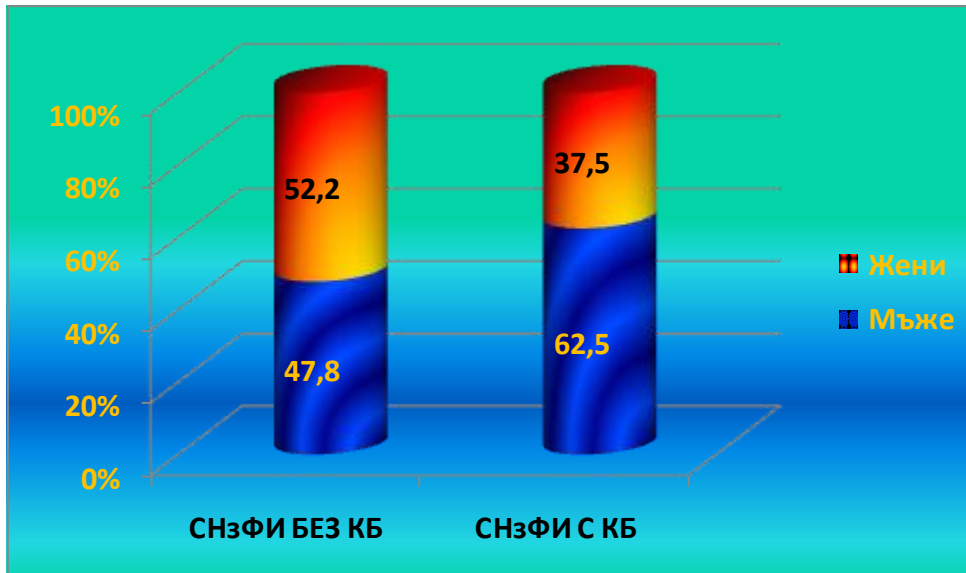
1. Пациенти – демографски и клинични показатели

В изследването бяха включени 168 пациенти, диагностицирани и лекувани в УМБАЛ “Г. Странски” гр. Плевен и СБАЛ по Кардиология, гр. Плевен за периода 2011-2013г. Те бяха подбрани според включващи и изключващи критерии сред 386 хоспитализирани пациенти със сърдечна недостатъчност и бяха проследени проспективно за период от 1 г. Изследваните пациенти бяха на средна възраст $68,79 \pm 9,44$. В зависимост от наличието на стеноза $\geq 50\%$ на поне една голяма епикардна артерия се формираха две групи: 72ма пациенти със значима коронарна болест (СНЗФИ и КБ) и контролна група от 96 пациенти без значима КБ (СНЗФИ без КБ) (фиг. 5). При 27 жени от контролната група бе поставена диагнозата микроваскуларна болест. При тях проведеният стрес тест (велоергометрия -18 и добутамин стрес тест- 9) бе позитивен, но СКАГ установи липсата на коронарна болест. Lanza и сътр. изтъкват индивидуалната патогенеза и липсата на доказан терапевтичен подход при микроваскуларната болест. Те бяха изключени от проучването, а оценката, хода на заболяването и терапевтичния отговор бе проследено, но не е обект на настоящата разработка.



Фиг. 5: Разпределение на изследваните пациенти по групи

Двете групи са статистически уеднаквени по известните замъгляващи фактори пол и възраст, макар че в алгебричен план в групата СНЗФИ без КБ преобладават жените, а при СНЗФИ и КБ – мъжете (фиг. 6).



Фиг. 6 Разпределение на пациентите по пола принадлежност

В групата с КБ се наблюдават статистически значимо повече пушачи 46 (63,90%) в сравнение с контролната група 28 (40,60%) и повече пациенти със затлъстяване 32ма (44,40%) с БМИ ≥ 30 . В същата група по-често срещани са мозъчно-съдова болест (n-26; 36,10%) и хронична периферна артериална недостатъчност (n-39; 54%) (табл. 1).

Таблица 1: Сравнителен анализ на изследваните групи по рискови фактори и придружаващи заболявания

Показател	СНЗФИ		СНЗФИ и КБ		p
	n	%	n	%	
Тютюнопушене					0,007
Не	41	59,40	26	36,10	
Да	28	40,60	46	63,90	
ИТМ					0,003
Нормален	20	29,00	18	25	
Наднормен	23	33,30	22	30,60	
Затлъстяване	26	37,70	32	44,40	

АХ					0,237
Не	13	18,80	20	27,80	
Да	56	81,20	52	72,20	
Захарен диабет					0,002
Не	25	34,80	40	55,60	
Да	44	65,20	32	44,40	
ХБН					0,311
Не	36	52,20	44	61,10	
Да	33	47,80	28	38,90	
МСБ					0,005
Не	52	74,80	46	63,90	
Да	17	25,20	26	36,10	
ХАНК					0,001
Не	55	80	33	46	
Да	14	20	39	54	
Дислипидемия					0,001
Не	28	40,20	45	62,50	
Да	41	59,80	27	37,50	
ЕКГ ST-T промени					0,003
Не	56	81,60	48	66,30	
Да	13	18,40	24	33,70	

В контролната група над 65% (n=44) имаха захарен диабет, а 41 (59,8%) са с дислипидемия. Артериалната хипертония е еднакво често срещана в двете групи (при 81,20% без КБ и при 71,20% с КБ).

В групата с КБ пациентите бяха разделени според тежестта на коронарната болест: най-често срещана е едноклоновата болест - при 44 (61%), следвана от двуклонова – при 20 (28%) и най-рядка е триклоновата – при 8 (11%). Групата СНЗФИ и КБ бе подразделена и според проведения тип лечение. При 40 (55,6%) пациенти е осъществена перкутанна ангиопластика, 24 (33,3%)

са насочени за аорто-коронарен байпас, а при 8 (11,1%) е проведена медикаментозна терапия (фиг. 7).



Фиг. 7: Разпределение на СНЗФИ и КБ според типа лечение

Сравнение на двете групи според провежданата медикаментозна терапия

Двете групи бяха сравнени изходно според типа терапия, която приемат (табл. 2). Болните с КБ приемат в много по-голяма степен б-блокери (59,8%), Са-антагонисти (52%), аспирин (66%), статин (36%) и нитрати (45,8%) (табл. 2).

Таблица 2: Сравнителен анализ на двете групи според приеманите медикаменти

Медикамент	СНЗФИ		СНЗФИ и КБ		p
	n	%	n	%	
Бета-блокери	31	44,93	41	59,80	0,031
АСЕ-инхибитор	41	59,40	37	51,40	0,021
АРБ	16	23,20	19	26,40	0,700
Диуретик	39	55,10	24	33,30	0,023
Калий-съхраняващ диуретик	13	18,80	17	23,60	0,541
Са-антагонист	21	30,40	38	52,70	0,01
Аспирин	38	55,20	48	66,70	0,028
Статин	24	34,70	26	36,10	0,025

Нитрат	23	33,30	33	45,80	0,011
--------	----	-------	----	-------	-------

Сравнение на двете групи според функционалния клас ангина пекторис и сърдечна недостатъчност

Сравнявайки тежестта на САП според класификация на Канадското сърдечно-съдово дружество (CCS), пациентите със СНЗФИ и КБ са в по-голямата си част с висок функционален клас: Шти - 69,1%; При - 31,9%. При групата без КБ разпределението между втори и трети клас е относително изравнено (табл. 3). В двете групи изходно липсват пациенти с Iви и IVти функционален клас.

Таблица 3: Сравнителен анализ на изследваните групи по клас ангина пекторис (според класификацията на Канадското сърдечно-съдово дружество за САП - CCS)

Показател	СНЗФИ		СНЗФИ и КБ		p
	n	%	n	%	
Клас Ангина Пекторис					0,001
CCS II	37	53,60	23	31,90	
CCS III	32	47,40	49	69,10	

В зависимост проявите на СН, групата с КБ е с по-изразена симптоматика: При ФК (30,6%), Шти ФК (51,4%) и IV ФК (18,1%) по NYHA. Пациентите без КБ са разпределени по равно между При и Шти ФК (50,7% и 46,4%) и едва 2,9 % са с IV ФК по NYHA (табл. 4).

Таблица 4: Сравнителен анализ на изследваните групи по клас сърдечна недостатъчност (според Ню Йоркската Сърдечна Асоциация NYHA)

Показател	СНЗФИ		СНЗФИ и КБ		p
	n	%	n	%	
Клас СН					0,003
NYHA II	35	50,70 ^a	22	30,60 ^b	
NYHA III	32	46,40 ^a	37	51,40 ^a	
NYHA IV	2	2,90 ^a	13	18,10 ^b	

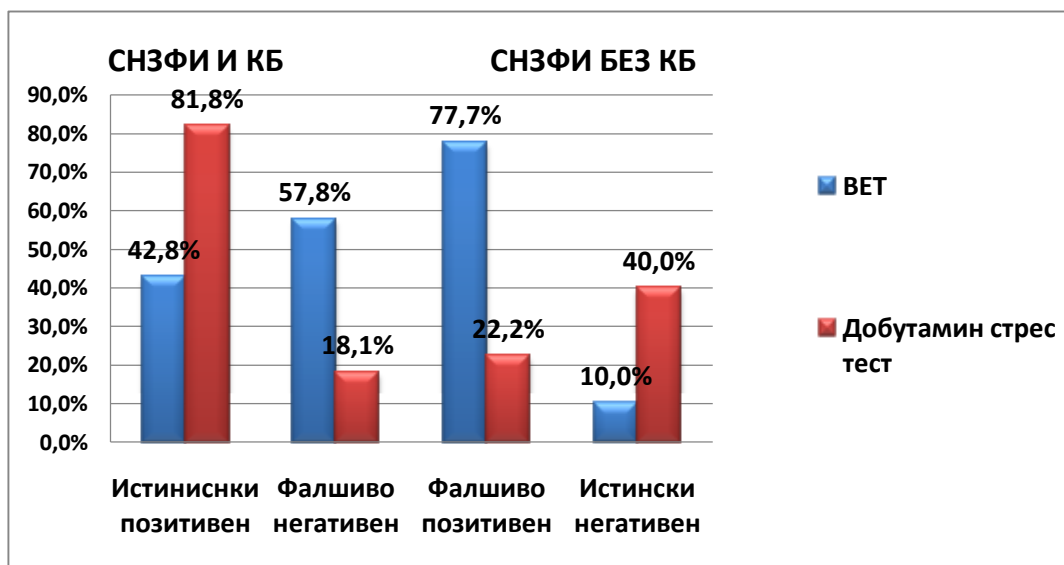
* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

Сравнение на двете групи според проведения стрес тест

При 67 (40%) от пациентите беше проведен стрес тест (ВЕТ при 46 пациенти (68%) и ДСТ при 21ма (32%) (фиг. 8).

В групата с КБ стрес тест е проведен при 30 (41,60%), като разпределението според вида тест- ВЕТ и ДСТ е както следва: 19 (63,6%) и 11 (36,6%). От тях истински позитивни са 42,8% от ВЕТ ($n=8$) и 81,8% от ДСТ($n=9$), а фалшиво негативни са 57,8% от проведените ВЕТ ($n=11$) и 18,1 % от ДСТ ($n=2$).

При пациентите без КБ стрес тест е проведен при 37 (53,60%). От тях ВЕТ е използван при 27(72,90%), а ДСТ при 10 (27,10%). Тук ВЕТ е фалшиво позитивен при 21 (77,7%), а истински негативен при 6 (10%), докато ДСТ е фалшиво позитивен при 6 (22,2%), а истински негативен при 4 (40%)



Фиг. 8 Сравнение на проведените стрес тестове в двете групи

Сравнение да двете групи според изследваните стойности на NT-proBNP

NT-proBNP беше изследвано при 52ма (31%) от пациентите- 32 (44, 4%) със СНЗФИ и КБ и 20 (29, 9%) от пациентите със СНЗФИ без КБ. При групата с КБ стойностите на натрийуретичните пептиди са статистически значимо повишени в сравнение с групата без КБ (табл 5).

Таблица 5. Сравнение стойностите на NT-proBNP в двете групи

	СНЗФИ	СНЗФИ + КБ	P value
n	20	32	
NT-proBNP pg/mL	265± 26	347± 37	<0.01

2. Изходни ехокардиографски показатели при СНЗФИ с КБ и без КБ

2.1. Сравнение на двуразмерната ехокардиография в двете групи

Сред всички показатели на двуразмерната ехокардиография двете групи се различават статистически достоверно по индексът на левопредсърдния обем (ЛПОи) и по индексът на левокамерната маса (ЛКМи), като те са значимо по-големи при пациентите със СНЗФИ и КБ (табл.6).

Таблица 6: Сравнителен анализ на двуразмерна ехокардиография в двете групи

Показател	СНЗФИ			СНЗФИ и КБ			p
	N	\bar{X}	SD	N	\bar{X}	SD	
ТСР (mm)	69	30,87	4,24	72	31,71	3,80	0,231
ТДР (mm)	69	46,87	4,34	72	47,78	3,25	0,174
ТСО (ml)	69	39,42	5,79	72	39,67	5,33	0,705
ТДО (ml)	69	126,86	13,33	72	130,74	11,94	0,096
ФИ (%)	69	60,62	4,52	72	59,82	4,59	0,402
МКП (mm)	69	14,48	1,42	72	14,63	1,41	0,719
ЗСЛК(mm)	69	13,87	1,37	72	14,04	1,17	0,581
ЛКМи (g/m ²)	69	140,26	12,38	72	145,22	13,06	0,01

ОДС	69	0,53	0,08	72	0,51	0,04	0,331
ЛПд (mm)	69	47,36	2,88	72	47,78	2,77	0,376
ЛПОи (ml/m ²)	69	40,45	2,30	72	42,50	2,04	<0,001

2.2. Сравнение степента на диастолна дисфункция (ДД) в двете групи

Степенувайки диастолната дисфункция чрез съотношението E/A бе установена сигнификантна връзка между тежестта и наличието на КБ. При групата със СНЗФИ и КБ значимо повече са пациентите с рестриктивен тип пълнене (необратима ДД) на лява камера (E/A > 1,5) (табл 7).

Таблица 7: Сравнителен анализ на изследваните групи според степента на диастолна дисфункция

Показател	СНЗФИ		СНЗФИ и КБ		p
	n	%	n	%	
Съотношение E/A					0,015
E/A < 1 (нарушена релаксация)	29	42,00	21	29,20	
1 ≤ E/A ≤ 1.5 (псевдо нормализация)	29	42,00	24	33,30	
E/A > 1.5 (рестриктивно пълнене)	11	16,00	27	37,50	

2.3. Сравнителен анализ на Доплер ехокардиографията в двете групи

Налице е статистически значима зависимост между наличието на КБ и съотношението E/E' и пиковата скорост на E – вълната, като те са сигнификантно по-високи при пациентите със СНЗФИ и КБ. A-вълната е статистически значимо по-ниска при СНЗФИ и КБ (табл 8).

Таблица 8: Сравнителен анализ на Доплер ехокардиографията в двете групи

Показател	СНЗФИ			СНЗФИ и КБ			p
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	
E/E`	69	15,25	1,02	72	17,79	1,98	<0,001
E (m/sec)	69	0,94	0,25	72	1,02	0,21	0,034
A (m/sec)	69	0,6	0,28	72	0,4	0,22	0,02
E` (sm/sec)	69	5,32	1,21	72	5,13	0,94	0,295
A` (sm/sec)	69	9,3	1,93	72	9,4	1,98	0,32
S` (sm/sec)	69	6,70	0,74	72	6,59	0,69	0,337

3. Изходни ехокардиографски показатели според тежестта на коронарната болест

Сравнение степента на ДД

Съществува сигнификантна връзка между тежестта на КБ и съотношението E/A: пациентите с триклонова болест имат значимо по-голям относителен дял на съотношение E/A в интервала [1 – 1.5] (нарушение по типа псевдонормализация), следвано от нарушение от рестриктивен тип, без да имат Iва степен ДД. В групата с едноклонова болест разпределението по степени на ДД е по равно, а при двуклонова коронарна болест мнозинството имат Iва и IIIта степен ДД (табл. 9)

Таблица 9: Сравнителен анализ на ДД според тежестта на коронарната болест

Съотношение E/A	Тежест на коронарната болест					
	Едноклонова		Двуклонова		Триклонова	
	n	%	n	%	n	%
E/A<1 нарушена релаксация	13	29,55 ^a	8	40,00 ^a	0	0 ^b
1 ≤ E/A ≤ 1.5 псевдо нормализация	16	36,36 ^{ac}	3	15,00 ^{bc}	5	62,50 ^a
E/A > 1.5 рестриктивно пълнене на ЛК	15	34,09 ^a	9	45,00 ^a	3	37,50 ^a

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава (p<0,05)

Сравнение на доплер ехокардиография и тъканен доплер според тежестта на коронарната болест

Установи се статистически значима зависимост между тежестта на КБ и показателите E/E', E' и S' - вълните. Средната стойност на E/E' е сигнификантно по-висока при пациентите с триклонова КБ спрямо едно- и двуклоновата (20,35; 17,3; 17,84, p<0.05), а E' и S' - вълните са най-ниски при триклонова КБ спрямо едноклонова и двуклонова болест (табл. 10)

Таблица 10: Сравнителен анализ на доплер ехокардиографията според тежестта на коронарната болест

Показател	Тежест на коронарната болест								
	Едноклонова			Двуклонова			Триклонова		
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD
E/E'	44	17,30 ^a	1,73	20	17,84 ^a	1,67	8	20,35 ^b	2,18
E (m/sec)	44	1,05 ^a	0,21	20	0,98 ^a	0,20	8	0,99 ^a	0,26
A (m/sec)	44	0,4 ^a	0,12	20	0,5 ^a	0,14	8	0,11 ^a	0,45
E' (sm/sec)	44	5,29 ^a	0,98	20	5,06 ^{ac}	0,81	8	4,41 ^{bc}	0,64
A (sm/sec)	44	8,3	1,2	20	8,5	1,3	8	8,6	1,4
S' (sm/sec)	44	6,53 ^a	0,74	20	6,73 ^a	0,62	8	4,50 ^b	0,61

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава (p<0,05).

4. Клиничен статус на двете групи след 12 м проследяване

4.1. Сравнение според настъпилите събития в групата с КБ и без КБ

Пациентите със СНЗФИ и КБ имат статистически повече повторни хоспитализации по повод ангина пекторис (52,8%), реСКАГ (51,4%) и повторни реваскуларизации (41,7%), докато смъртността при тях е значимо по-ниска (23,6%) в сравнение с групата без КБ (33,10%) (табл. 11).

Таблица 11: Сравнителен анализ на двете групи според настъпилите събития

Събития	СНЗФИ		СНЗФИ + КБ		p
	n	%	n	%	
Ре-хоспитализации за ангина пекторис	11	15,90	38	52,80	<0,001
Ре-хоспитализации за сърдечна недостатъчност	28	40,60	41	56,90	0,064
Хоспитализация по повод предсърдно мъждене	24	34,80	26	36,10	1,000
Ре-хоспитализации за реСКАГ	11	15,90	37	51,40	<0,001
Ре-хоспитализации за ПКА	2	2,90	30	41,70	<0,001
Смъртност	23	33,10	17	23,60	<0.01

4.2. Сравнение на настъпилите събития в групата с КБ

Пациентите с дву- и триклоновата КБ имат значимо повече повторни хоспитализации за СН (по 75%) в сравнение с едноклоновите, а пациентите с едно- и двуклонова КБ имат повече повторни интервенционални процедури (съответно 43% и 50%). По отношение на смъртността не се наблюдава статистически значима разлика между групите (табл. 12).

Таблица 12: Сравнителен анализ на настъпилите събития в групата с КБ

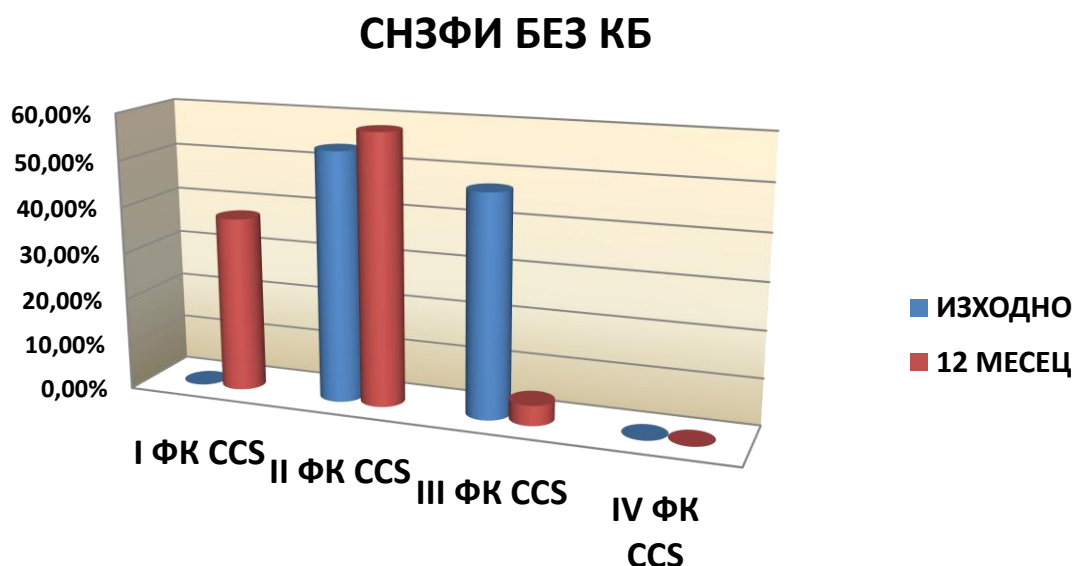
Събития	Едноклонова КБ		Двуклонова КБ		Триклонова КБ	
	n	%	n	%	n	%
Ре-хоспитализации за ангина пекторис	21	47,70 ^a	14	70,00 ^a	3	37,50 ^a
Ре-хоспитализации за сърдечна недостатъчност	20	45,50 ^a	15	75,00 ^b	6	75,00 ^b

Хоспитализация по повод предсърдно мъждене	12	27,30 ^a	10	50,00 ^a	4	50,00 ^a
Хоспитализации за реСКАГ след 12 месеца	24	54,50 ^a	11	55,00 ^a	2	25,00 ^a
Ре-хоспитализации за ПКА	19	43,20 ^a	10	50,00 ^a	1	12,50 ^b
Смърт	10	22,70 ^a	5	25,00 ^a	2	25,00 ^a

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

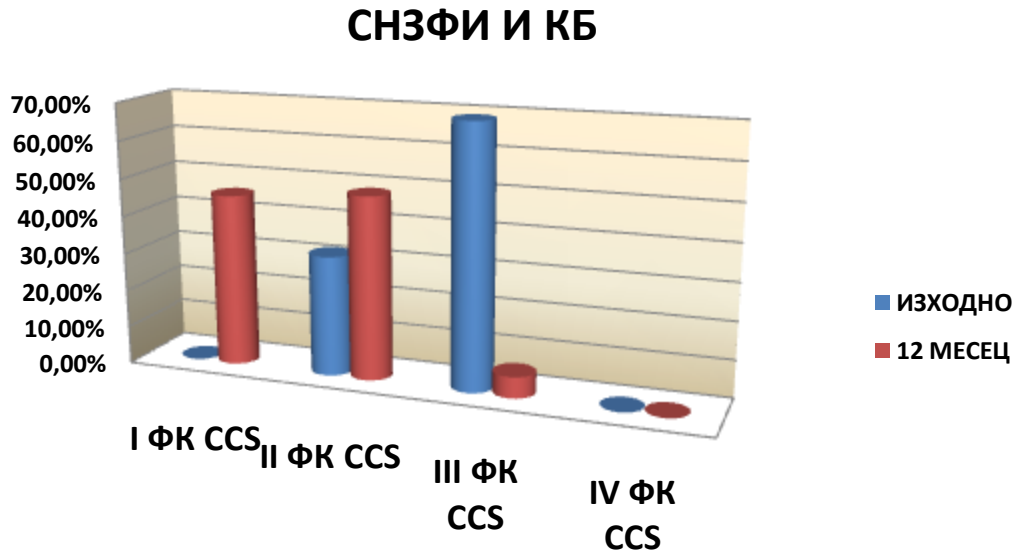
4.3. Сравнение на функционалния клас при пациентите със СНЗФИ с КБ и без КБ

Прави впечатление, че след 12 месечно лечение на контролната група (СНЗФИ без КБ), въпреки липсата на ангиографски сигнификанти стенози, пациентите имат в голям процент оплаквания от гръдна болка при усилие. Наблюдава се намаление на броя пациенти с III ФК по CCS за сметка увеличаването на тези с Iви ФК (фиг. 9).



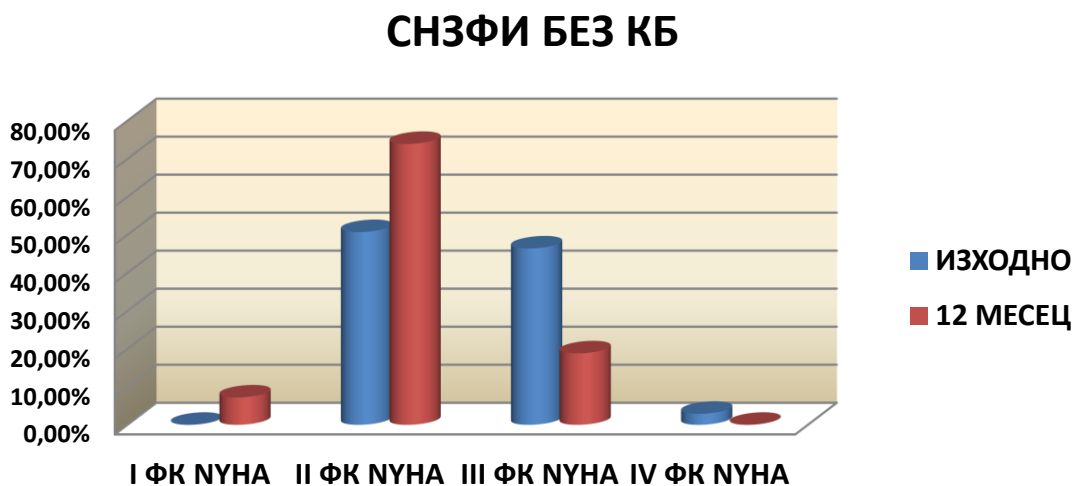
Фиг. 9 Сравнение ФК по CCS при пациентите със СНЗФИ без КБ изходно и след 12 м проследяване

В групата с КБ има сходна динамика - намалява значимо процентът на пациенти с Шти ФК за сметка увеличение процентът пациенти с Iви ФК (фиг. 10).



Фиг. 10. Сравнение на ФК по CCS при пациентите със СНЗФИ и КБ изходно и след 12 м

Според функционалният клас сърдечна недостатъчност по NYHA, пациентите без КБ показват увеличение на процента на При ФК за сметка на намаляване процента Шти ФК (фиг. 11)



Фиг.11 Сравнение ФК по NYHA при пациентите със СНЗФИ без КБ изходно и след 12 м

При групата с КБ се забелязва същата тенденция, но статистически значимо по - изразена (фиг. 12).



Фиг. 12 Сравнение на ФК по NYHA при пациентите със СНЗФИ и КБ изходно и след 12 м

5. Ехокардиографски показатели в двете групи след 12 м проследяване

5.1. Сравнение на двуразмерната ехокардиография в двете групи след 12 м

След проследяване от 12 м не се установява статистически значима разлика между показателите от конвенционалната ехокардиография в двете групи освен по фракция на изтласкване, диаметър на ЛП и индекс на ЛПО. (табл 13).

Таблица 13: Сравнителен анализ на конвенционалната ехокардиография в двете групи след 12 м

Показател	СНЗФИ			СНЗФИ и КБ			p
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	
ТСР (mm)	46	30,87	4,30	55	31,65	3,97	0,290
ТДР (mm)	46	47,10	4,26	55	46,90	3,17	0,708
ТСО (ml)	46	39,74	5,33	55	40,60	4,76	0,244
ТДО (ml)	46	125,84	12,71	55	129,94	11,03	0,059
ФИ (%)	46	60,83	4,74	55	57,19	4,02	<0,001
МКП (mm)	46	14,67	1,29	55	14,58	1,40	0,505

ЗСЛК (mm)	46	13,45	1,21	55	13,56	1,12	0,459
LVMl (g/m ²)	46	141,54	14,26	55	144,43	12,54	0,480
ОДС	46	0,48	0,04	55	0,48	0,04	0,723
ЛПд (mm)	46	48,84	2,77	55	46,63	2,99	<0,001
ЛПОи (ml/m ²)	46	42,23	2,22	55	41,13	3,43	0,029

В групата с КБ има статистически значимо понижение на ФИ след 12 месеца (от 59.8% до 57.19, $p < 0.001$), докато в групата без КБ динамика не се забелязва (60.1% с/у 60.8%, ns) (фиг.12).



Фиг. 12 Сравнение на ФИ изходно и след 12м в двете групи

5.2. Сравнение тежестта на диастолна дисфункция според E/A в двете групи след 12 м

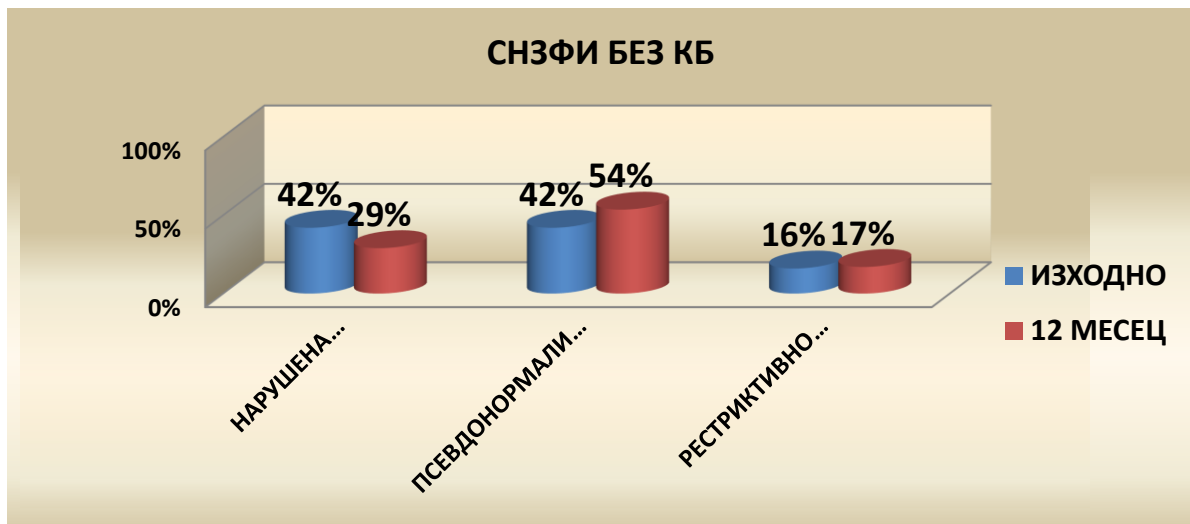
Липсва статистически значима разлика между двете групи в зависимост от разпределението според тежест на ДД след 12 месечно проследяване (табл. 14).

Таблица 14: Сравнителен анализ на изследваните групи по според тежестта на ДД (след 12 м)

Показател	СНЗФИ		СНЗФИ и КБ		p
	n	%	n	%	

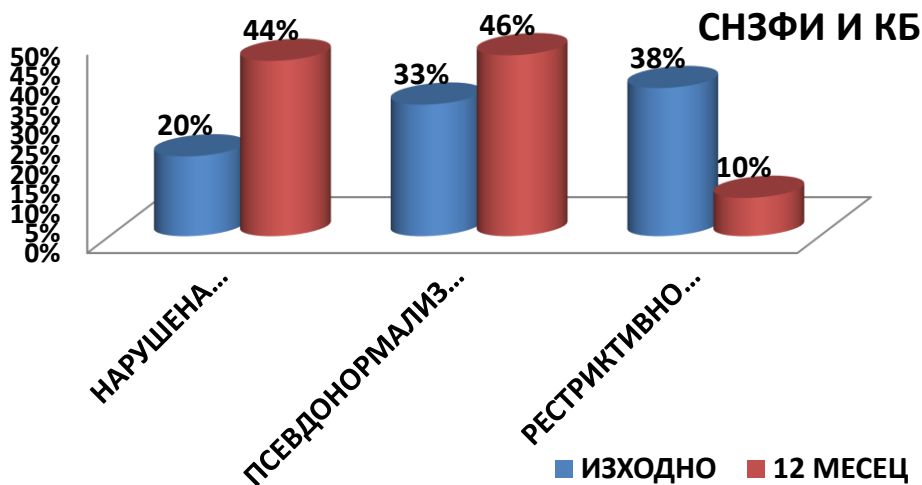
Съотношение E/A				0,119
E/A < 1	13	29,00	24	44,40
нарушена релаксация				
$1 \leq E/A \leq 1.5$	25	53,60	25	45,80
псевдонормализация				
E/A > 1.5	8	17,40	6	9,80
рестриктивно пълнене				

След 12 месечно лечение в групата без КБ единствено пациентите с лека степен на ДД променят сигнификантно процентното си съотношение (от 42% изходно спадат до 29% след 12м). Липсва съществена динамика при умерената и тежка степен ДД (фиг. 13).



Фиг. 13 Анализ на ДД при пациентите със СНЗФИ без КБ след 12 м лечение

В групата с КБ се установява сигнификантно намаление на пациентите с тежка ДД, т.е. рестриктивен тип пълнене (изходно 38% до 10%, $p < 0.001$) и удвояване на пациентите с лекостепенна ДД след 12 месечно лечение (фиг. 14).



Фиг. 14 Анализ на ДД при пациентите със СНЗФИ с КБ изходно и след 12 м

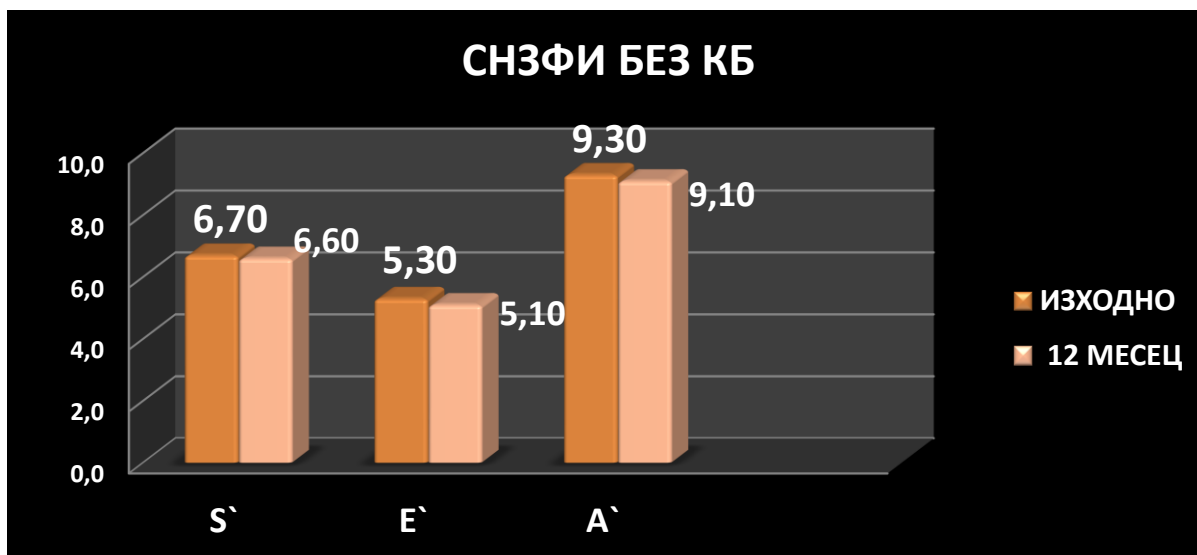
5.3. Сравнение на показателите от доплер и тъканната ехокардиография след 12 м проследяване

Съотношението E/E' и E – вълната са сигнификантно по-високи при контролите ($p < 0.001$; $p = 0.015$), а E' – вълната е повишена в групата със СНЗФИ и КБ ($p < 0.001$) (табл 15).

Таблица 15: Сравнителен анализ на доплер ехокардиография (след 12 месеца)

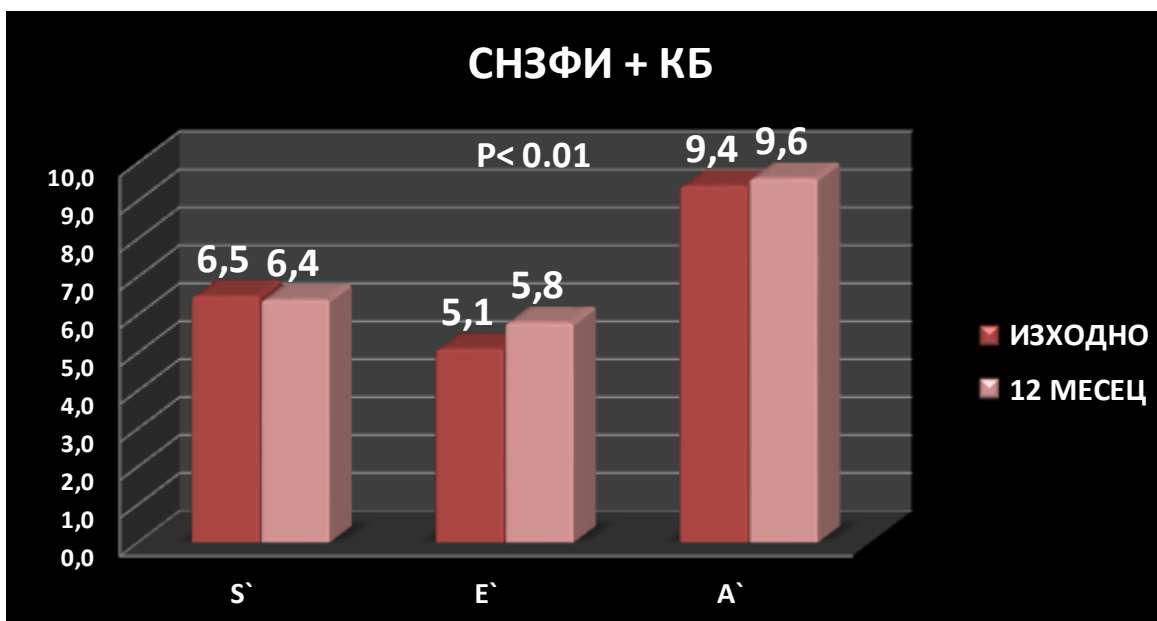
Показател	СНЗФИ			СНЗФИ и КБ			p
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	
E/E'	46	15,34	1,10	55	13,46	2,18	<0,001
E (m/sec)	46	0,90	0,23	55	0,81	0,20	0,015
E' (sm/sec)	46	5,15	1,06	55	5,81	1,13	<0,001
S' (sm/sec)	46	6,63	0,76	55	6,48	0,58	0,082

Лонгитудиналните скорости, измерени чрез тъканна ехокардиография в групата без КБ- изходно и след 12 м не показват статистически значима динамика (фиг. 15).



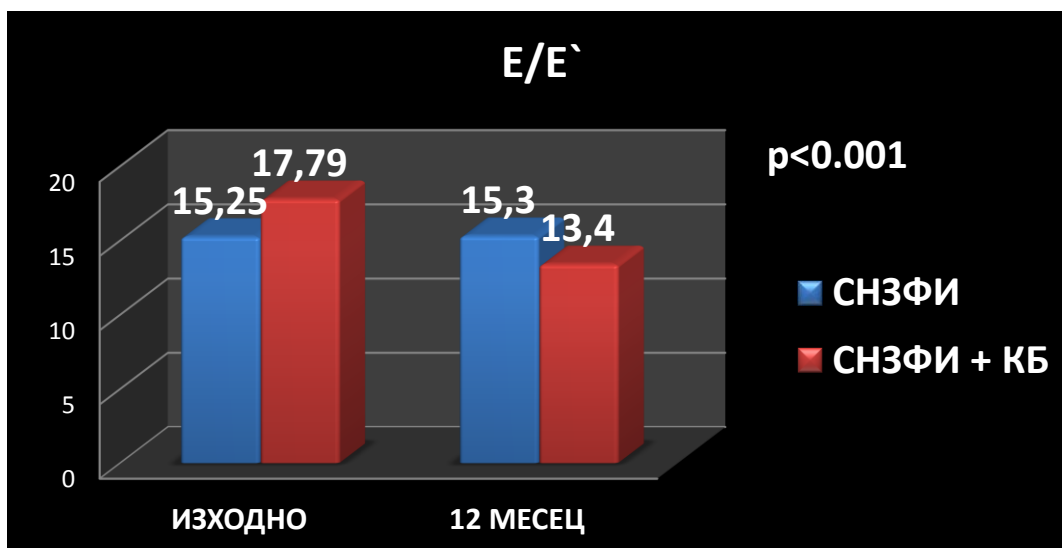
Фиг. 15 Сравнение на скоростите от ТД при пациенти със СНЗФИ без КБ- изходно и след 12 м лечение

При групата с КБ се установява статистически значимо повишаване на E` след 12 месечно проследяване ($p < 0.01$)(фиг. 16).



Фиг. 16. Сравнение на скоростите от ТД при пациенти със СНЗФИ и КБ- изходно и след 12 м лечение

След 12 месечно проследяване се установява, че в групата без КБ E/E` не търпи динамика от изходните стойности ($p=0.2$), докато при пациентите с КБ се наблюдава статистически значимо понижение ($p < 0.001$)(фиг. 17).



Фиг. 17 Сравнение на E/E` при пациенти със СНЗФИ със и без КБ-изходно и след 12 м

6. Клинични и ехокардиографски показатели при СНЗФИ и КБ според типа лечение след 12 м проследяване

6.1. Анализ на настъпилите събития в групата СНЗФИ с КБ след 12 м

Пациентите, лекувани с АКБ имат най-висока честота на повторни хоспитализации за декомпенсирана СН (79,2%) и реСКАГ (66,7%). При лекуваните медикаментозно в най-голям процент, са проведени повторни инвазивни оценки (75%) (табл. 16). По отношение смъртност липсва статистически значима разлика между лекуваните с АКБ и ПКА, а при пациентите лекувани медикаментозно не са регистрирани смъртни случаи.

Таблица 16: Сравнителен анализ на настъпилите събития при пациентите с КБ според типа лечение

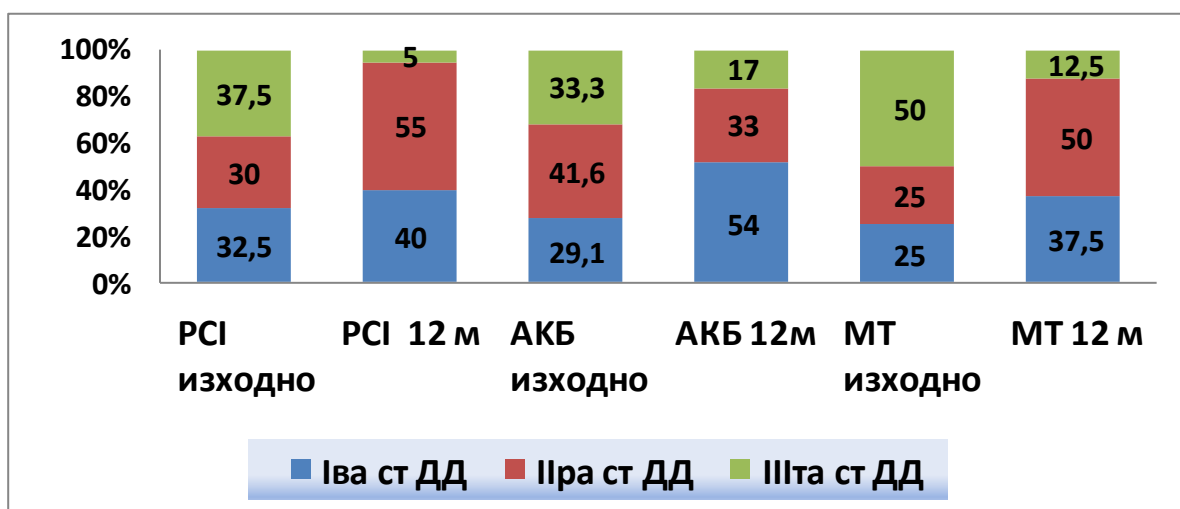
Събития	Тип лечение					
	ПКА		АКБ		Медикаментозна терапия	
	n	%	n	%	n	%
Ре-хоспитализации за	21	52,50 ^a	12	50,00 ^a	5	62,50 ^a

ангина пекторис						
Ре-хоспитализации за сърдечна недостатъчност	20	50,00 ^a	19	79,20 ^b	2	25,00 ^a
Хоспитализация по повод предсърдно мъждене	15	37,50 ^a	9	37,50 ^a	2	25,00 ^a
Хоспитализации за реСКАГ	15	37,50 ^a	16	66,70 ^b	6	75,00 ^b
Ре-хоспитализации за ПКА	14	35,00 ^a	13	54,20 ^a	3	37,50 ^a
Смърт	11	27,50 ^a	7	29,20 ^a	0	0 ^a

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава (p<0,05)

6.2. Сравнение степента на диастолна дисфункция в групата СНЗФИ с КБ след 12 м

Прави впечатление, че и при трите подхода на лечение на КБ при със СНЗФИ след 12 м има сигнификантно увеличение на пациентите с Iва степен ДД, като това е най-отчетливо в групата с АКБ. Пациентите провели медикаментозна терапия удвояват процента на Пра степен ДД след 12 м проследяване, а при лекуваните с ПКА статистически значимо намаляват тези с Шта степен (рестриктивен тип пълнене на лява камера) (фиг. 18).



Фиг. 18 Степен на ДД, оценена чрез съотношението Е/А при СНЗФИ и КБ след 12 м лечение

6.3. Анализ на доплер ехокардиографските показатели в групата СНЗФИ с КБ след 12 м

След 12 м лечение и в трите подгрупи се установява статистически достоверно намаление на пиковата скорост на Е-вълната на митралния кръвоток, а ранната диастолна скорост (Е') се увеличава значимо единствено при лекуваните консервативно. Ранната систолна и късната диастолна скорости (S` и A`) не търпят съществена динамика. Проведеното лечение и в трите подгрупи води до статистически значимо понижени на съотношението Е/Е` (табл. 17).

Таблица 17: Сравнение на систолните и диастолни скорости при пациентите със СНЗФИ и КБ след 12 м лечение

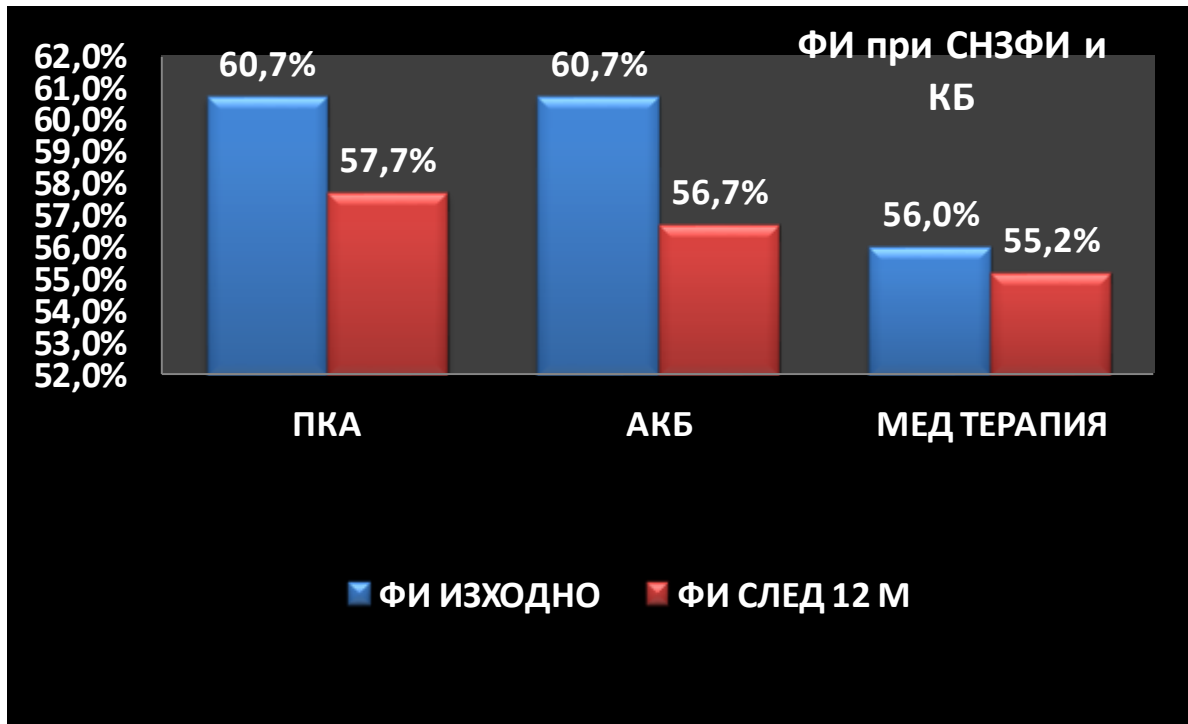
	ПКА		АКБ		МЕД ТЕРАПИЯ	
	изходно	12 м	изходно	12 м	изходно	12 м
Е/Е`	21.7 ± 4.1	12.6 ± 3.9 ^{a,b,c}	22.9 ± 5.3	14.9 ± 4.3 ^{a,b,c}	18.6 ± 3.2	12.9 ± 4.5 ^{a,b,c}
Е (m/sec)	0.96 ± 0.17	0.81 ± 0.21 ^{a,b,c}	1.05 ± 0.32	0.81 ± 0.19 ^{a,b,c}	0.96 ± 0.23	0.78 ± 0.15 ^{a,b,c}
Е` (sm/sec)	5.1 ± 1.4	5.8 ± 1.1 ^{a,c}	5.1 ± 1.9	5.4 ± 0.95 ^{b,c}	5.1 ± 0.99	6.7 ± 1.16 ^{a,b}
S (sm/sec)	6.5 ± 2.8	6.5 ± 0.69 ^a	6.5 ± 1.9	6.4 ± 0.62 ^a	6.5 ± 1.15	6.5 ± 0.45 ^a

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава (p<0,05)

6.4. Анализ на фракцията на изтласкване на ЛК при СНЗФИ и КБ след 12 м

Независимо от типа реваскуларизация на КБ след 12 м се установява сигнификантно понижени на ФИ на лява камера

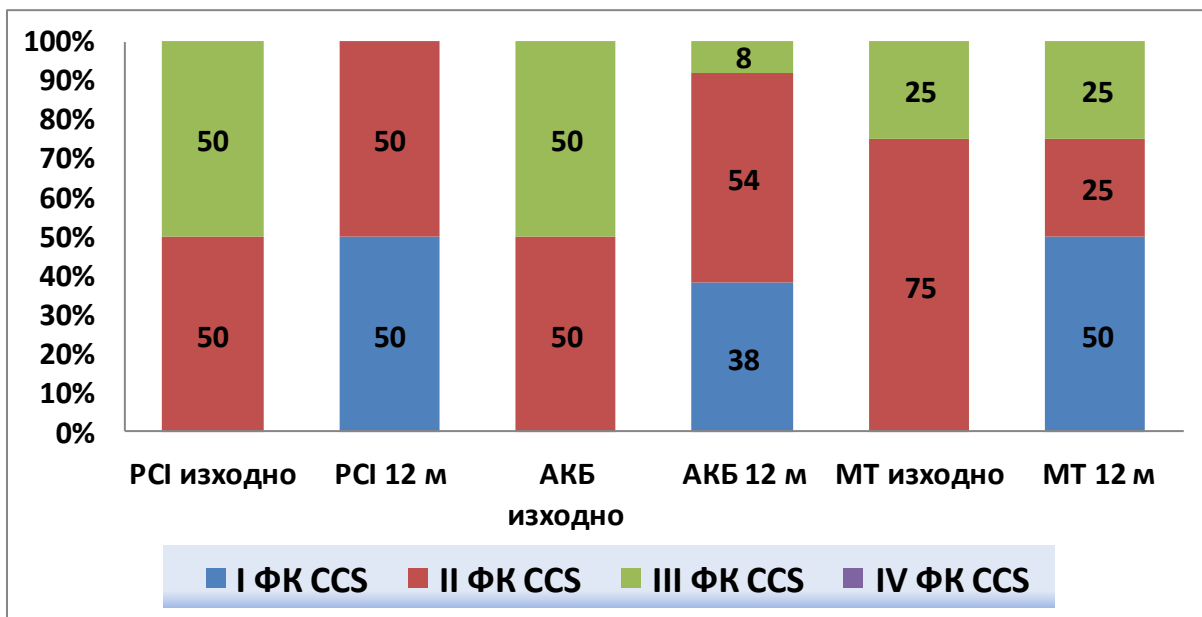
($p < 0.05$). При пациентите, лекувани медикаментозно липсва съществена динамика по същия показател (фиг. 19).



Фиг. 19 Сравнение промяната на ФИ след 12м лечение при СНЗФИ и КБ

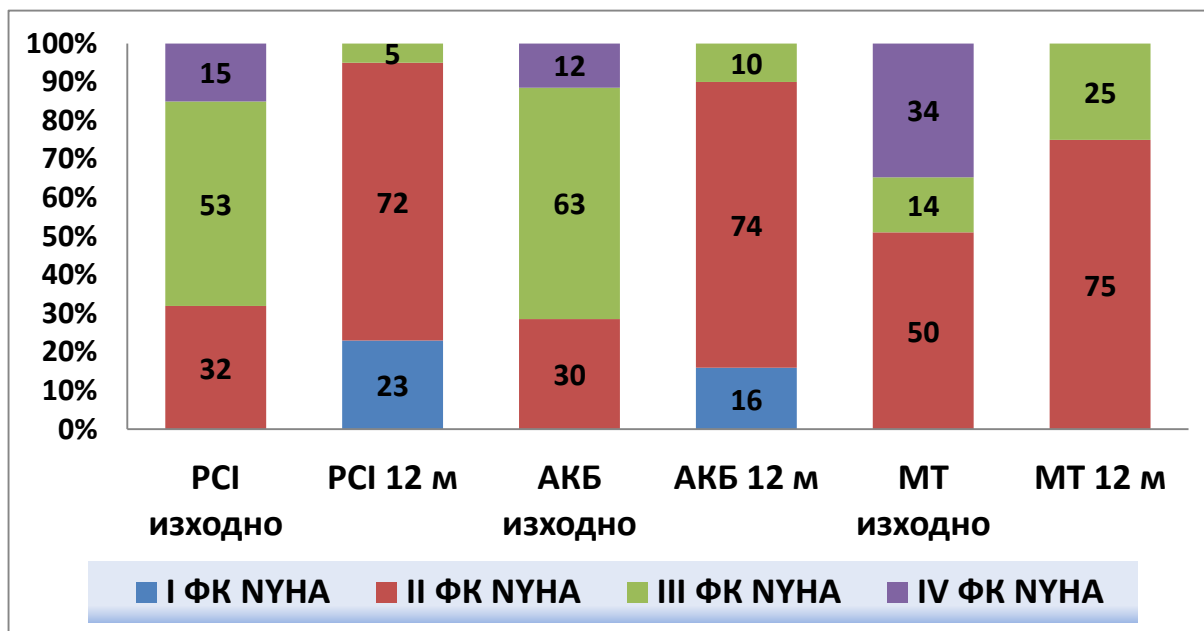
6.5. Сравнение на функционалния клас ангина пекторис и сърдечна недостатъчност след 12 м лечение на СНЗФИ и КБ

Изходно и трите групи пациентите са с При и Шти ФК, като при лекуваните интервенционално и хирургично те са съответно по равно разпределени, а в групата с медикаментозна терапия 2/3ти са с При ФК по CCS, и едва 1/3та с Шти. След 12 м проследяване пациентите с ПКА намаляват функционалния си клас до Iви и При, а при лекуваните с АКБ статистически значимо намалява процента на пациентите с Шти ФК (фиг. 20).



Фиг. 20 Функционален клас по CCS за стабилна ангина пекторис в зависимост от проведеното лечение

Сравнени според проявите на СН и при трите метода на лечение се наблюдава подобрене на ФК по NYHA класификацията, като след 12 м лечение и в трите групи липсват пациенти с IV ФК (фиг. 21)



Фиг. 21 Функционален клас на СН по NYHA класификацията в зависимост от проведеното лечение

V. ОБСЪЖДАНЕ

Сърдечната недостатъчност е сред най-широко разпространените синдроми в световен мащаб. За оптимизиране на диагностиката, терапевтичното поведение и ефекта от лечението пациентите със сърдечна недостатъчност най-общо се разделят според помпената функция на лява камера, чиято общоприета мярка е фракцията на изтласкване на лява камера. Успехите по отношение лечение и прогноза се наблюдават при пациентите с подтисната фракцията на изтласкване. Все още липсват убедителни доказателства за предимството на дадена терапия при СНЗФИ. Това налага подразделянето ѝ по отношение на доминиращото придружаващо заболяване. Поради голямото значение на хроничната коронарна болест като основен причинител на сърдечна недостатъчност през последното десетилетие, нашата разработка се фокусира върху пациентите със стабилна ангина пекторис при подлежаща СНЗФИ.

1. Чувствителност на ЕКГ в покой и при стрес тест при пациентите със СНЗФИ

Развитието на ST-T промени по време на исхемия се появява едва след настъпване на промени в систолната и диастолна функции, водещи до регионални сегментни нарушения. В нашата разработка установихме, че едва 33% от пациентите със сигнификантна КБ имат съответстващи ST-T промени на регистрираната ЕКГ в покой. В групата без КБ при 18% от пациентите се наблюдава девиация на ST-сегмента. Това потвърждава ниската чувствителност на 12 каналната електрокардиограма в покой за детекция на КБ. В допълнение, не установихме корелация между тежестта на засегнатите коронарни артерии и ST-T промените. При пациентите с двуклонова и триклонова болест се откриха ST-T промени в 22% респективно 16%.

В групата с КБ, установихме, че и двата типа стрес тест (велоергометрия и фармакологичен тест с добутамин) имат сходна сензитивност за откриване на индуцируема исхемия, като ВЕТ е с по-ниска специфичност.

В групата без КБ ВЕТ има предимство пред фармакологичния стрес тест за изключване на КБ. В същата група при 21 жени е фалшиво позитивен, което потвърждава публикуваните от Morise резултати относно ниската му специфичност и чувствителност при жени.

Като цяло способността на стрес теста да предвиди КБ се наблюдава едва в 43% от проведените тестове. Hwang и сътр. съобщават, че в тяхното проучване акуратността на стрес теста в диагностицирането на КБ, потвърдена с ангиография е 66%, без значима разлика между видовете стрес тест.

2. Натрийуретични пептиди за ранна диагностика на КБ

Корелацията на натрийуретичните пептиди с индексите за ранна диастолна релаксация и налягането на пълнене на ЛК е известна и това е причината те да използват като допълнителен диагностичен метод при СНЗФИ. Все още обаче се изследва ролята им за предикция на КБ при пациенти със САП. Kragelund и сътр. съобщават, че NT-proBNP има умерена стойност в предикцията на сигнификантна КБ при пациенти със САП. В нашата разработка нивата на NTproBNP са статистически значимо повишени в групата с КБ (347 ± 37) в сравнение с тези без КБ (265 ± 26), но поради ограничения брой пациенти, при които са изследвани не позволява да направим категоричен извод за стойността им в ранната диагностика на КБ.

3. Изходни показатели от конвенционалната ехокардиография при пациенти със СНЗФИ в зависимост от наличието на коронарна болест.

Конвенционалната ЕхоКг е лесен и достъпен неинвазивен метод за глобална оценка на левокамерната геометрия и функция, но има

ограничено значение за ранната детекция на коронарна болест, преди разгърнатата и изява в смисъла на коронарен инцидент, водещ до смущения в левокамерната кинетика и отклонения във фракцията на изтласкване на лява камера.

Междукамерната преграда и задна стена на лява камера са умерено задебелени и в двете групи. Левокамерната маса индексирана към телесната площ също е увеличена, като се наблюдава статистически значима разлика между двете групи ($145,22 \pm 13,06$ гр/м² за групата с КБ и $140,26 \pm 11,28$ гр/м² без КБ, $p < 0.01$). Левокамерната хипертрофия води до развитието на диастолна дисфункция. Тя е сравнително често срещана при пациенти с АХ и редица други заболявания, което прави наличието и неспецифично за СНЗФИ. За разграничаването на типа ремоделиране на ЛК, което настъпва в резултат на АХ се използва комбинацията от относителната дебелина на стените и индексът на левокамерна маса. В нашето изследване се наблюдава повишена относителна дебелина на стените и увеличен индекс на ЛК маса, което сочи наличието на концентричен тип левокамерна хипертрофия.

В нашата разработка диаметърът на ляво предсърдие, както и по-показателният за левопредсърдна дилатация, индекс на левопредсърдния обем, са увеличени и за двете групи със статистически значима разлика за ЛПОи при СНЗФИ с КБ ($42,5$ мл/м²) в сравнение с тези без КБ ($40,7$ мл/м²) ($p < 0.001$).

Въпреки множеството дискусии относно способността на фракцията на изтласкване да оцени глобално систолната функция на лява камера, тя остава незаменим компонент от ехокардиографското изследване и е широко използвана в клиничните проучвания и студии. В нашето изследване използвахме общоприетата мярка за запазена ФИ $\geq 50\%$, като в двете групи не се установи значима разлика в стойностите ѝ ($61\% \pm 7$ за СНЗФИ без КБ и $59\% \pm 6$ за групата с КБ).

4. Степенуване на диастолната дисфункция при пациенти със СНЗФИ в зависимост от наличието на коронарна болест и според тежестта ѝ

Съотношението на скоростите на митралния входящ кръвоток (Е/А) за степенуване на ДД е широко застъпено в клиничната практика поради лесното и достъпно приложение. Въпреки, че Е и А-вълните са зависими от редица фактори като възраст, предтовар, сърдечна честота и т.н. степенуването на ДД е важен прогностичен фактор за сърдечно-съдови събития и смъртност (Е/А < 0,6 се асоциира с два пъти по-висок риск, а Е/А > 1,5 с три пъти за сърдечно-съдова смъртност).

С възрастта максималната скорост на ранната диастолна скорост (Е) намалява, а късната диастолна скорост (А) се увеличава. В нашето изследване Е-вълната показва тенденция за повишение и в двете групи независимо от възрастта, като в групата с КБ това е статистически значимо по-изразено ($1,02 \pm 0,2$ м/сек СНЗФИ с КБ и $0,92$ м/сек $\pm 0,3$ за СНЗФИ без КБ, $p=0.034$). Тази закономерност е очаквана, тъй като при пациенти със СНЗФИ се наблюдава нарушена левокамерна релаксация. При степенуването на ДД въз основа съотношението Е/А групата с КБ в по-голям процент имат умерена и тежка (от рестриктивен тип) степен ДД. При групата без КБ над 2/3 от пациентите имат лека и умерена ДД, като едва 1/3 са с рестриктивен тип пълнене на лява камера.

5. Промени в систолната и диастолната лонгитудинална функция при СНЗФИ в зависимост от наличието на коронарна болест и тежестта ѝ

Тъканната доплер (ТД) ехокардиография е високо сензитивна и специфична за оценка както на систолната, така и на диастолната левокамерна функция. Експериментални модели при животни и пациенти с коронарна болест, демонстрират, че миокардната исхемия се характеризира с намаление на пиковата систолна

миокардна скорост (S'), израз на нарушената регионална контрактилна функция.

В нашето изследване S' , измерена на шесте митро-ануларни позиции и усреднена, макар и сигнификантно намалена в сравнение с приетата за възрастта норма, не се различава статистически значимо между двете групи ($6,6 \pm 1,2$ при СНЗФИ и КБ и $6,4 \pm 1,4$ за СНЗФИ без КБ $p > 0.05$). S' показва нарушена лонгитудинална систолна функция на лява камера, което потвърждава твърдението, че нормалната ФИ не е равносилна на нормална систолна функция и нейното намаляване е късен белег за влошена систолна ЛК функция. В нашето изследване S' не успя да отграничи пациентите с КБ от контролната група, но анализирайки данните в групата с КБ по отношение на степен на засягане на коронарните артерии, показва статистически значимо понижение при пациентите с триклонова коронарна болест (едноклонова КБ $6,5 \pm 0,72$, двуклонова КБ $6,7 \pm 0,62$, триклонова КБ $4,5 \pm 0,9$ $p < 0.001$). Това кореспондира с резултатите, съобщени от Hoffmann и сътр. през 2010г, изследващи 88 пациенти със стенокардна симптоматика и запазена левокамерна ФИ, които показват сигнификантно намаление на систолната миокардна скорост S' при триклонова коронарна болест.

Според редица автори лонгитудиналните миокардни фибри са разположени в субеднокарда, поради което са силно чувствителни на миокардна исхемия. Доказано е че при СНЗФИ ранната диастолна скорост E' на митралния пръстен е намалена. В исхемичната каскада диастолната дисфункция се проявява преди систолната дисфункция, поради което се очаква отклонение в стойностите на ранната диастолна лонгитудинална скорост E' и късната диастолна скорост A' .

Това се потвърждава и в нашата разработка, а наличието на исхемия допълнително я понижава, като това е най-ясно изразено при

ангажиране на трите големи епикардни артерии (при едноклонова КБ 5.2 ± 1.1 , двуклонова КБ 5 ± 1.3 и триклонова КБ 4 ± 0.2 , $p=0.64$).

Съотношението на ранната скорост на митралния кръвоток E отнесена към ранната диастолна скорост на миокардната релаксация E' , $E/E' > 15$ е прието за самостоятелно доказателство за левокамерна ДД без необходимост от провеждането на каквито и да е други измервания, което се застъпва и в препоръките за поставяне на диагнозата СНЗФИ на Европейското Дружество по кардиология от 2012г.

В изследваните групи съотношението E/E' отграничава статистически значимо пациентите с КБ от тези без КБ ($15,2 \pm 2,9$ за СНЗФИ без КБ и $17,7 \pm 2,7$ при СНЗФИ и КБ, $p < 0,001$). Значението на този маркер се подчертава и от Hwang и сътр., които установяват значимо различие, сравнявайки СНЗФИ с КБ и без КБ. През 2012г Hoffmann и сътр. изследват пациенти със САП със и без сигнификантна КБ при нормална ФИ и без СН, като също съобщават за значимо повишение на E/E' в групата с КБ, с което подчертават значението му за подобряване ранната диагноза на КБ. Измерените от тях стойности са по-ниски от тези в нашата разработка, като вероятно причината е наличието на изявена СН в изследваната от нас група.

При анализ на E/E' в групата с КБ в зависимост от броя засегнати коронарни артерии се установи несигнификантна разлика между пациентите с едно- и двуклонова коронарна болест ($17,2 \pm 1,7$ с/у $17,8 \pm 1,6$ $p > 0,05$), и значимо отдиференциране на тези с триклонова коронарна болест със съотношение за $E/E' = 20,3 \pm 2,1$. С напредване на КБ и причинената от нея исхемия настъпват структурни промени, които водят до повишаване на предтовара и намалнение на къмлайнса, а както вече Nagueh и Ommen доказват E/E' отразява глобалната диастолна функция и се асоциира с ЛК предтовар.

*6. Анализ на клиничния статус и настъпилите събития след
едногодишно проследяване на пациентите със СНЗФИ с КБ и
без КБ*

Големите проспективни национални регистри ADHERE и OPTIMIZE-HF съобщават, че пациентите със СНЗФИ имат не по-малка честота на рехоспитализации от тези с подтисната ЛКФИ (до 29% в първите 90 дни след дехоспитализация по повод декомпенсация).

Изследваните от нас пациенти бяха проследени за период от 12 месеца, като контролен преглед бе осъществен на 101 (46 без КБ и на 55 с КБ), поради смърт на 40 пациенти (28%). Поради невъзможност, да съберем пълна информация относно причина за смъртта, приемаме смъртността като обща, без да можем да съобщим точния дял на сърдечно-съдовата.

В групата с КБ при над 50% от пациентите се е наложило повторна хоспитализация по повод на ангина пекторис. Не беше възможно отдиференцирането на САП и НАП, поради пристрастно кодиране на медицинската документация в болничните заведения. Интерес представлява фактът, че при 11 (16%) от пациентите без КБ също е осъществена хоспитализация по повод на стенокардна симптоматика, което е в унисон с данните на Hwang и сътр. че близо 1/3 от изследваните от тях пациенти със СНЗФИ (n=376) имат симптоми на ангина пекторис независимо от наличието на коронарна болест, а 45% от пациентите без КБ имат фалшиво положителен стрес тест.

При проследените от нас пациенти 56% от тези с КБ са имали повторна хоспитализация за декомпенсирана СН, а в групата без КБ - 40%. Предсърдното мъждене е една от честите ритъмни патологии при СНЗФИ, като най-големите епидемиологични проучвания като ADHERE , Euro Heart Failure и OPTIMIZE-HF съобщават честота между 20 и 33%. При изследваните пациенти по време на

проследяването предсърдно мъждене е настъпило в около 35%, като между двете групи липса сигнификантна разлика.

Повторна СКАГ е осъществена при над половината от пациентите с КБ (n-37, 50%), като на 30 (41%) се е наложило интервенционално лечение. При първично лекуваните с ПКА, повторна интервенция е проведена на 14 (35%), а в групата реваскуларизирана с АКБ при 13 (54%). При 6 (75%) пациенти, лекувани консервативно се е наложила реСКАГ, а при 3 (37.5%) е предприета ПКА. Групата с хирургична реваскуларизация е имала в 79 % (n-19) повторна хоспитализация за декомпенсирана СН.

По фактор смъртност няма статистически значима разлика между групата с ПКА и АКБ (25% и съответно 30%). Още през 1977г Vlietstra и сътр. съобщават, че реваскуларизацията подобрява преживяемостта при „по увредените“ пациенти, в частност тези с подтисната левокамерна функция. В годините следват множество студии, изтъкващи предимството на реваскуларизацията пред медикаментозната терапия при пациенти със САП. STICH изследва пациенти с ФИ <35%, лекувани с АКБ и консервативно, като не показва разлики в 5-годишната преживяемост. Рандомизираното изпитване CASS, сравняващо бай-пас хирургия с консервативна терапия, показва различия в преживяемостта единствено при ФИ 35%-49% при триклонова коронарна болест в полза на реваскуларизацията.

Нашите резултати могат да бъдат отнесени към изброените проучвания, с тази разлика, че въпреки проведената реваскуларизация трите групи не се различават статистически значимо по повторни хоспитализации за ангина пекторис, а групите с ПКА и АКБ имат тенденция към повече хоспитализации по повод СН.

В групата без КБ индикации за повторна ангиография е имало при 11 (16%), като на 2ма (3%) е установена сигнификантна стеноза на коронарна артерия и е предприета ПКА.

Сравнявайки двете групи по отношение на смъртност, тя е настъпила при 1/3 от пациентите със СНЗФИ без КБ, докато при тези с КБ при 1/4. Hwang и сътр. съобщават, че напълно раваскуларизираните пациенти имат по-добра дългосрочна преживяемост, сравнима с тази на пациентите без КБ. От нашата разработка става ясно, че наличието на КБ при СНЗФИ е свързано с по-висока честота на повторни хоспитализации, а лечението и подобрява краткосрочната (едногодишна) преживяемост.

Подразделяйки групата на СНЗФИ с КБ по степен на ангажиране на коронарните артерии (n=44 едноклонови, n=20 двуклонови и n=8 триклонови) наблюдаваме сходна честота на повторни хоспитализации за ангина пекторис, СН, предсърдно мъждене и повторна коронарна интервенция. Не се установява статистически значима разлика в смъртността при трите групи: 22% (n-10) за едноклонова коронарна болест, 25% (n-5) за двуклонова и 25% (n-2) за триклонова КБ.

7. Оценка на лечението на СНЗФИ в групата без КБ посредством конвенционална и тъканна ЕхоКг

До момента нито едно лечение не представя убедителни доказателства за намаляване на заболяемостта и смъртността при пациенти със СНЗФИ. Левокамерната миокардна структура при пациентите със СНЗФИ се характеризира с изразена кардиомиоцитна хипертрофия, с кардиомиоцитен диаметър 50% по-голям от този при СН с подтисната ФИ. Ето защо една от основните терапевтични стратегии при СНЗФИ е адекватно лечение на АХ с цел регресия на миокардната хипертрофия. Три проучвания съобщават за регресия на ЛК хипертрофия: V-HeFT докладва за сигнификантна редукция на ЛК маса с еналаприл, SCHARM-Preserved съобщава подобни резултати при лечение с кандесартан, както и едно малко проучване сравняващо небиволол с ателолол.

В нашата разработка в групата без КБ показателите от двуразмерната ЕхоКг –размери, обеми, дебелина на стените на ЛК и

индекс на ЛК маса показват статистически незначима динамика от изходните стойности независимо провежданата медикаментозна терапия.

След 12 месечно проследяване, съотношението на скоростите на митралния кръвоток Е/А показват влошаване на степента ДД. Лонгитудиналната функция на ЛК, оценена чрез ТД не търпи съществена динамика от изходната. Въпреки оптимизацията на медикаментозната терапия с повишение процента прием на б-блокери, АСЕ-инхибитори, Са-антагонисти, аспирин и статини, добрият контрол на АН липсва и значима промяна във функционалния им клас по NYHA. Поради персистиращи субективни оплаквания за гръдна болка, 20 % от пациентите без КБ след 1 г от включването продължават, да се лекуват с нитрат.

8. Оценка на лечението на СНЗФИ в групата с КБ посредством конвенционална и тъканна ЕхоКг

В групата със СНЗФИ и КБ след 12 месечно проследяване, независимо от провежданото лечение, се отчита редукция във ФИ с $2,6\% \pm 1,6$, което е статистически значимо в сравнение с изходната ФИ. Подобен резултат съобщава Dunlay и сътр., а Hwang и сътр. стигат до извода, че спадът на ФИ при пациентите със СНЗФИ и КБ е резултат от настъпването на остри и хронични исхемични събития.

След едногодишно лечение, останалите показатели на двуразмерната ЕхоКг не показват значима разлика. Това ни дава основание, да заключим, че двуразмерната ЕхоКг не е чувствителна за оценка ефекта от лечението при КБ.

По отношение данните от Доплер ЕхоКг, Е-вълната на митралния кръвоток показва значимо понижаване (от $1,2 \pm 0,2$ изходно до $0,8 \pm 0,2$, $p=0.02$ след 12 м), което рефлектира и на съотношението Е/А (от $2,2 \pm 0,3$ изходно до $1,4 \pm 0,2$ с; $p=0.02$ след 12м).

Статистически значимо намалява процентът на пациенти с рестриктивен тип пълнене на ЛК (от 37,5% изходно до 9,7% след 12 м, $p < 0.001$).

Анализирайки Е/А в подгрупите съобразно проведеното лечение: ПКА, АКБ или медикаментозна терапия не се установява статистически значима разлика.

Систолната миокардна скорост на удължаване S' не показва значима разлика от измерената в началото на изследването. Вероятно това се дължи на фактът, че въпреки проведеното лечение-реваскуларизация или медикаментозна терапия, персистират исхемични сегменти, които влошават систолната функция, независимо от нормалната ФИ.

Ранната диастолна миокардна скорост E' се повишава статистически значимо от изходната (от $5,1 \pm 0,94$ при включването до $5,8 \pm 1,13$ след 12 м, $p < 0,01$), т.е. лечението на КБ подобрява ЛК миокардна релаксация. В подгрупите според типа лечение при пациентите провели медикаментозна терапия тя се повишава статистически значимо.

E/E' показва позитивна динамика със сигнификантно понижение от изходните стойности при групата с КБ след едногодишното проследяване (от $17,7 \pm 2,7$ до $13,4 \pm 1,6$; $p < 0.001$). Въпреки, че стойностите остават повишени спрямо приетата норма ($E/E' < 8$), можем да заключим, че лечението на исхемията подобрява глобалната диастолна функция. При анализ на E/E' спрямо проведеното лечение не се установява разлика в зависимост от това дали пациентите са лекувани с реваскуларизация или медикаментозно.

В заключение КБ е сравнително често срещана при пациенти със СНЗФИ. Въпреки, че симптомите, левокамерната структура и функция са сходни при пациентите с КБ и тези без, са налице различия в изхода и терапевтичния отговор. Лонгитудиналните

сistolни и диастолни скорости, измерени чрез тъканната ехокардиография могат, да подобрят чувствителността на конвенционалните методи за диагностика на коронарна болест при СНЗФИ. Въпреки това, граничните стойности за детекция на КБ все още са неясни. Лечението на исхемията води до промяната им, като тя колелира с функционалния клас, без обаче да дава предимство на конкретен метод на лечение. Необходими са по-нататъшни изследвания, които да определят оптималните методи за идентификация и лечение на КБ при СНЗФИ, заболяване за което до момента липсва доказало успеха си лечение.

VI. ИЗВОДИ:

На базата на направените изследвания и получените резултати можем да направим следните изводи:

1. При проспективното проследяване на пациентите със СНЗФИ по-голяма честота на повторни хоспитализации има групата с КБ в сравнение с тази без КБ, докато лечението на КБ при СНЗФИ подобрява едногодишната преживяемост.
2. Най-чувствителните ехокардиографските показатели за ранно разпознаване на КБ при пациенти със СНЗФИ са ранната диастолна скорост на митралния кръвоток – E , индексът на левокамерна маса, съотношението E/E' .
3. Ролята на ЕКГ в покой и стрес тестът нямат предимство пред тъканната ЕхоКг в разпознаването на КБ при СНЗФИ, докато NT-proBNP би могъл да влезе в съображение като допълнителен метод за неинвазивен скрининг.
4. E/E' корелира с тежестта на коронарната болест, което подчертава съществената роля на миокардната исхемия за влошаването на диастолната функция.
5. Индексът на левопредсърдния обем би могъл да се използва за проследяване ефекта от лечението при СНЗФИ без КБ, тъй като корелира със съотношението E/E' , както и с влошаването на диастолната дисфункция и функционалния клас по NYHA. В групата СНЗФИ и КБ съотношението E/E' е надежден маркер за проследяване ефекта от лечение независимо от метода (ПКА, АКБ или медикаментозна терапия).
6. След 12 м проследяване ФИ при пациентите със СНЗФИ и КБ намалява без да корелира със стойностите на E/E' и с функционалния клас по NYHA и CCS, което я прави неинформативна по отношение ефекта от терапията.

VII. ПРИНОСИ:

1. Анализирани са данните от конвенционалната и доплер ехокардиографията, като се потвърждава значението на тъканния доплер за поставяне диагнозата СНЗФИ.
2. Оценен е рисковия профил на пациенти със СНЗФИ в контекста на подлежаща стабилна ангина пекторис.
3. Осъществен е анализ на ехокардиографските и електрокардиографските показатели за определяне стойността им в ранното разпознаване на хроничната стабилна коронарна болест сред пациенти със СНЗФИ.
4. Потвърждава се влиянието на миокардната исхемия върху показателите за лонгитудинална систолна и диастолна функции.
5. Проучена е връзката между ефекта от лечението на САП при СНЗФИ и влиянието, което оказва върху показателите на тъканната ехокардиография.

VIII. Списък на публикациите свързани с дисертационния труд

1. Petrova D, Marchev S, Tzekova M “*Diagnostic value of NT-proBNP in heart failure with preserved ejection fraction*”-32nd Balkan Medical Week, 21-23.09.2012, Nis, Serbia, (стр. 145)
2. Петрова Д., Цекова М., Марчев С. „*Неизнвазивни методи за диагностика при сърдечна недостатъчност със запазена левокамерна систолна функция и коронарна болест*”, списание Българска Кардиология, том XX, 2014, стр. 48
3. Петрова Д., Лакова Е., Цекова М., Марчев С., “*Диагностициране на сърдечна недостатъчност при запазена фракция на изтласкване на лява камера*”, списание МедИнфо, брой 9, септември 2014, стр. 42
4. Петрова Д., Цекова М., Марчев С., “*Диастолна дисфункция при коронарна болест*”, списание наука Кардиология, под печат