Медицински университет „Проф. д-р П. Стоянов“ – Варна

Факултет „Фармация“

Катедра по фармакология, токсикология и фармакотерапия

***Маг. фарм. Надежда Руменова Хвърчанова***

**Фармакотерапевтично проучване, потенциални странични и токсични ефекти на кардиоактивни медикаменти при лечение на хоспитализирани пациенти с хронична сърдечна недостатъчност**

**АВТОРЕФЕРАТ**

на дисертация за присъждане на образователна и научна степен  **„доктор“**

**Област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт. Професионално направление: 7.3. Фармация. Научна специалност: Токсикология**

**Научен ръководител:** Доц. д-р Мариета Петрова Георгиева, д.м.

**Научен консултант:** Проф. д-р Бранимир Николов Каназирев, д.м.

**Официални рецензенти:** Проф. д-р Христо Благоев Цеков, д.м.н.

 Доц. д-р Атанас Ангелов Атанасов, д.м.

Варна, 2018

Дисертационният труд съдържа 113 стандартни печатни страници и е онагледен с 47 таблици и 17 фигури.

Библиографският списък включва 269 заглавия, 11 на кирилица и 258 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден на катедрен съвет на Катедрата по фармакология, токсикология и фармакотерапия към Медицински университет „Проф. д-р П. Стоянов“, гр. Варна на 28.05.2018 година.

 **Научно жури**

* Доц. д-р Мариета Георгиева, д.м.
* Доц. д-р Атанас Ангелов, д.м.
* Проф. д-р Христо Цеков, д.м.н.
* Доц. д-р Димитър Карастатев, д.м.
* Доц. д-р Никола Александров, д.м.н.

Публичната защита на дисертацинния труд ще се състои на ………… 2018 г. от …… часа в …………………………………….

СЪДЪРЖАНИЕ:

Списък на често използваните съкращения 5

**I. Въведение 7**

**II. Цел и задачи на проучването** 9

**III. Материали и методи 11**

1. Клиничен материал 11

2. Методи 13

2.1. Описателен анализ 14

2.2. Непараметрични методи 14

2.3. Параметрични методи 14

**IV. Собствени резултати и обсъждане 16**

1. Демографски признаци на пациентите със СН 16

2. Коморбидности при пациентите със СН 23

3. Значение на ХБЗ като съпътстващо заболяване при пациентите с ХСН и рискове 32

4. Предписване на основните препоръчани терапии,
разгледани според ФИ на пациентите 34

5. Други важни за терапията на ХСН медикаменти,
разгледани според ФИ на пациентите 37

6. Предписвани терапии за ХСН,
разгледани според ФИ и пола на пациентите 40

7. Интегриране на Ivabradine в лечението на СНрФИ 52

8. Спазване на препоръките на ESC за лечение на ХСН 53

**V. Обсъждане 59**

1. Анализ на демографските данни на пациентите със СН 59

2. Съпътстващи заболявания при пациентите със СН 60

3. Медикаментозно лечение на пациентите със СН 66

4. Придъжане към препоръките за лечение на СН

от европейските ръководства 70

**VI. Заключение 72**

**VII. Изводи 73**

**VIII. Справка за приносите на дисертационния труд 74**

**IX. Списък на публикациите във връзка
с дисертационния труд 75**

**X. Списък на участията, свързани с дисертационния
труд 76**

**Списък на често използваните съкращения**

СН - сърдечна недостатъчност

ХСН - хронична сърдечна недостатъчност

ОСН - остра сърдечна недостатъчност

ФИ - фракция на изтласкване

СНзФИ - сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване

СНрФИ - сърдечна недостатъчност с редуцирана фракция на изтласкване

HFmrEF - сърдечна недостатъчност със междинна фракция на изтласкване

ББ - бета-блокери

АСЕи - инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим

АРБ - блокери на тип I рецепторите за Ангиотензин II

КА - калциеви антагонисти

МРА - минералкортикоид/алдостерон рецепторните антагонисти

(e) GFR - (estimated) glomerular filtration rate; (изчисленa) степен на гломерулна филтрация

АХ - артериална хипертония

ИБС - исхемичната болест на сърцето

ХОББ - хронична обструктивна белодробна болест

ХБЗ - хронично бъбречно заболяване

ХБН - хронична бъбречна недостатъчност

СЧ - сърдечна честота

ПМ - предсърдно мъждене

NYHA - New York Heart Association (Нюйоркска кардиологична асоциация)

ESC - Европейското дружество по кардиология (European Society of Cardiology)

ACCF/AHA - Американската колегия по кардиология/ Американска кардиологична асоциация (American Collage of Cardiology Fondation/ American Heart Association)

ANP - А-тип натриуретичния пептид

BNP - В-тип натриуретичен пептид

ПНМК - полиненаситените мастни киселини

EPA - ейкозапентаенова киселина

DHA - докозахексаенова киселина

1. **ВЪВЕДЕНИЕ**

Сърдечната недостатъчност (СН) е сложен клиничен синдром, характеризиращ се с висока заболяемост и смъртност, с повишаващ се брой хоспитализации и финансова тежест за обществото. Очаква се разпространението на СН да продължава да нараства, поради застаряване на населението, повишена преживяемост при другите сърдечно-съдови болести, както и от все по-ефективната медикаментозна терапия.

Сърдечната недостатъчност традиционно се разглежда като недостатъчност на контрактилната функция и фракцията на изтласкване на лявата камера (ФИ) 54.

Пациентите със СН – могат да бъдат с нормална ФИ (СНзФИ) и с редуцирана ФИ (СНрФИ). Епидемиологичният и етиологичен профил на СНзФИ е различен от този на СНрФИ. Пациентите със СНзФИ имат по-добра прогноза, в сравнение с тези със СНрФИ.

Налице са няколко компенсаторни механизма при сърдечна недостатъчност: повишената активност на системата ренин – ангиотензин – алдостерон, повишената активност на симпатиковата нервна система и ремоделирането на сърдечните структури и сърдечната честота. Няколко групи са и главните медикаментозни терапии, които се противопоставят на тези механизми – АСЕ инхибитори, ангиотензин-рецепторни блокери и минералкортикоидните антагонисти, потискащи системата ренин-ангиотензин-алдостерон, бета блокери, намаляващи повишената симпатикова активност и медикаментите, забавящи сърдечната честота с потискане на активността на синусовия възел (Ivabradine). Те обикновено се използват в комбинация с диуретик, назначаван за облекчаване на симптомите и признаците на белодробен и системен застой. Има и нововъведения с нова група лекарства с комбинирано действие на ангиотензин-рецепторна и неприлизинова инхибиция, така наречените АRNI, присъстващи в последните препоръки на Европейската Асоциация по Кардиология от 2016 година 54.

В зависимост от подлежащата патология на СН, както и от съпътстващите заболявания има и други медикаменти които могат да бъдат взети предвид - калциеви антагонисти метаболитно активни антиисхемични медикаменти (Trimetazidine), антикоагуланти, ацетилсалицилова киселина и статини 54.

Преди 90-те години на миналия век, тоест преди така наречената „съвременна ера на лечение“, 60 – 70% от пациентите са умирали в рамките на 5 години след поставяне на диагнозата. Хоспитализацията поради влошаващи се симптоми е била често повтаряща се и това е довело до епидемия от хоспитализации по повод СН в много страни 25, 66, 67. Отчита се относително намаляване от 30 –50% на броя хоспитализациите за последните години и по-малко, но значително намаляване на смъртността. За това придържането към европейските насоки за фармакологично повлияване на медицината на доказателствата е от съществено значение 54.

1. **ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ПРОУЧВАНЕТО**

***1. Цел***

1.1. Събиране на демографски данни, пола, типа сърдечна недостатъчност и съпътстващи заболявания при пациентите със сърдечна недостатъчност,

1.2. Проследяване на прилаганото медикаментозно лечение при пациенти със сърдечна недостатъчност.

1.3. Проследяване на връзката между съпътстващи заболявания и рискове при лечението, свързани с лекарствената терапия при пациенти със сърдечна недостатъчност.

1.4. Проследяване на спазването на европейските препоръки за лечение на сърдечна недостатъчност.

***2. Задачи***

* 1. Анализ на демографските характеристики, пола и типа сърдечна недостатъчност, както и съпътстващите заболявания при хоспитализираните по повод на сърдечна недостатъчност болни.
	2. Ретроспективно проследяване и анализ на лечението, прилагано на пациентите със сърдечна недостатъчност, според техния пол и според фракцията на изтласкване.
	3. Анализ на противопоказанията и страничните ефекти при прилагане на медикаменти и свързаните с тях токсикологични рискове при лечението на пациентите със сърдечна недостатъчност .
	4. Анализ на лекарствени комбинации, увеличаващи риска от хиперкалиемия, асоциираща се с потенциални странични и токсични ефекти.
	5. Анализ на предписаните на пациентите медикаменти, преоценено спрямо противопоказанията за тях и оценка на спазването на европейските насоки за лечение на сърдечна недостатъчност.

1. **МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ**

***1. Клиничен материал***

Включени са 535 пациенти, мъже и жени на възраст над 18 години, хоспитализирани в клиниката по вътрешни болести на УМБАЛ „Света Марина“ за периода от януари 2010 до декември 2014 година с диагноза хронична обострена сърдечна недостатъчност NYHA клас III-IV. Пациентите са подбрани на случаен принцип от всички месеци и години на преминалите през стационар над 4000 пациенти за този период. Данните за съпътстващите заболявания и приложените лекарства при изписване на пациентите са получени от медицинската документация. Те включват ***възраст, пол, фракция на изтласкване на лявата камера (ФИ), съпътстващи заболявания, прилагани медикаменти, противопоказания, нежелани ефекти и токсикологични рискове.***

* ***Демографските данни***

Те включват ***възраст, пол, фракция на изтласкване на лявата камера (ФИ), съпътстващи заболявания.***

* ***Определяне на типа сърдечна недостатъчност***

 ФИ е изследвана чрез 2D ехокардиография, като за ***СНзФИ*** е счетена тази със симптоми или признаци на СН и фракцията на изтласкване ≥ 50%, а ***СНрФИ*** е дефинирана тази със симптоми и признаци на сърдечна недостатъчност и ФИ < 50%.

* ***Проучване на съпътстващите заболявания*** - ***диабет, анемия, ХОББ, хипертония, а също така и хронично бъбречно заболяване и влошена бъбречна функция според изчисления eGFR.***

***Таблица 1. Критерии за дефиниране на съпътстващите заболявания***

|  |  |
| --- | --- |
| **Съпътстващи заболявания** | **Критерии** |
| ***Артериална хипертония (АХ)*** | Анамнеза за хипертония или кръвно налягане по-високо от 140/90 mmHg при болничните изследвания  |
| ***Захарен диабет (ЗД)*** | Анамнеза за захарен диабет на орално или инсулиново лечение, или новооткрит ЗД според нивата на кръвната захар  |
| ***Хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ)***  | Анамнеза и/или хоспитализации поради ХОББ  |
| ***Хронично бъбречно заболяване (ХБЗ)*** | Анамнеза и/или хоспитализации поради ХБЗ и eGFR по-малък от 60 мл/мин/м2 |
| ***Хронична бъбречна недостатъчност (ХБН)*** | eGFR по-малък от 30 мл/мин/м2 |
| ***Анемия*** | Ниво на хемоглобина по-ниски от 130 g/l за мъже и 120 g/l за жени  |
| ***Хиперкалиемия*** | Серумен калий над 5.5 mmol/l |

Определянето на скоростта на гломерулна филтрация (GFR) е осъществено чрез използването на уравнението за модификация на диетата при бъбречно заболяване (***Modification of Diet in Renal Disease – MDRD***) eGFR- стойност изчислена с помощта на калкулатор от сайта на National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases по формулата: **GFR (ml/min/1.73 m2) (при възраст 18 години и повече) = 186 x (Scr/88.4)-1.154 x (възрастта)-0.203 x (0.742 за жени) x (1.21 за негроидна раса).**

* ***Проучване на прилагани медикаменти и анализ по пол и по тип СН***

Проучени са най-често предписваните медикаменти - ***АСЕ-инхибитори, ангиотензин рецепторни блокери, бета-блокери и алдостерон рецепторни антагонисти и калциеви антагонисти, статини, бримкови диуретици, тиазидни диуретици, Ivabradine, Trimetazidine, кумариновия орален антикоагулант Acenocoumarol, Digoxin и Ацетилсалицитовата киселина.*** Анализирано е предписването им спрямо фракцията на изтласкване, пола и противопоказанията на пациентите.

* ***Проучване на противопоказания, нежелани ефекти и токсикологични рискове***

Изследвани са и противопоказанията за употребата на препоръчаните според европейските насоки за лечение кардиоактивни медикаменти (ББ, АСЕи, АРБ и МРА). Това са част от съпътстващите заболявания (астма/ХОББ, eGFR по-малък от 30 мл/мин/м2), както и симптоматична хипотензия (систолно кръвно налягане под 100 mmHg), брадикардията (сърдечна честота под 60 удара/минута), а също така и хиперкалиемията (серумен калий над 5.5 mmol/l), както и рисковите фактори водещи до възникване или задълбочаване на състоянието.

***2. Методи***

***Статистическа обработка***

Демографските признаци, данните за съпътстващите заболявания, рисковите характеристики за усложнения, както и данните за приложената фармакологична терапия са описани чрез:

* 1. ***Описателен анализ***
		1. ***Метод на статистическа групировка на данните*** - променливите са подредени според вида си във вариационни, интервални и категорийни статистически редове.
		2. ***Метод на статистическо оценяване*** – точкови оценки – за средни аритметични на непрекъснати променливи и интервални оценки за статистическа значимост – р, интервал на доверителност (Cl) средно статистическо отклонение (SD).
		3. ***Графични методи –*** Microsoft Office Professional Plus Exel 2013 е използван за визуализация и описание на демографските данни и рисковите характеристики на пациентите.
	2. ***Непараметрични методи***
		1. ***Хи-квадрат и кростабулация*** – при определяне на честота (%) и търсене на значими разлики в честотното представяне на категорийните стойности. Статистическа значимост при непараметричните тестове е приемана при р≤0.05.
	3. ***Параметрични методи***
		1. ***Independent t-test (t-тест за независими извадки) –*** за сравняване на непрекъснати променливи.
		2. ***Дисперсионен анализ (ANOVA) –*** за вариабилността на непрекъснатите променливи.
		3. ***Корелационен анализ –*** използван за изследване на зависимости между променливите. Оценката на силата на зависимостта между променливите се базира на резултатите от коефициента на Спиърман (r), като той изчислява корелацията на базата на монотонни взаимоотношения. Степента на асоциация между променливите е определяна като силна, когато е над 0.7, средно силна над 0.5 и за слаба – под 0.3.

За статистическия анализ е използван статистически софтуер IBM SPSS за WINDOWS ver. 23, като р-стойност ≤0.05 беше считана за статистически значима.

1. **Собствени резултати и обсъждане**
2. ***Демографски признаци на пациентите със СН***

***Общи демографски данни и коморбидности***

На ***Таблица 2*** са представени демографските данни - възраст, пол и тип на СН, както и коморбидностите на всички пациенти.

***Таблица 2. Демографски признаци на пациентите –възраст, пол, тип СН и процент на коморбидностите***

|  |  |
| --- | --- |
| ***Параметри*** | ***Всички*** |
| Пациенти | 535 |
| Средна възраст (години) | 71.2 ±11 |
| Пол женски | 287 (53.6 %) |
| СНзФИ | 338 (63.2 %) |
| Хронично бъбречно заболяван е(ХБЗ), eGFR<60 ml/min/m2 | 301 (56.3%) |
| Бъбречна недостатъчност (БН) eGFR<30 ml/min/m2 | 66 (12.3%) |
| Артериална хипертония (АХ) | 261 (49%) |
| Захарен диабет (ЗД) | 214 (40%) |
| Анемия | 161 (30.1%) |
| Хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) | 77 (14.4%) |

Средната възраст на всички участвали в проучването пациенти със СН, хоспитализирани в периода 2010-2014 е 71.2 години, преобладава женският пол 53.6 % и сърдечната недостатъчност със запазена фракция на изтласкване - 63.2 %. Най-честата коморбидност е ХБЗ с 56.3%, следвана от АХ - 49%, ЗД – 40%, анемия - 30.1% и ХОББ-14.4%.

***Възраст***

Средната възраст за петгодишният период на всички пациенти от 2010 до 2014 година доказва една нарастваща тенденция, като средната възраст е била 71.2 ±11 години.При проследяване на средната възраст по години, според пола – при жените няма съществени разлики, докато при мъжете възрастта се е покачила с 4.4 години. Анализ на средната възраст при мъже и жени за целия период сочи, че жените са били с около 1 година по-възрастни от мъжете (***Таблица 3, Фигура 1***).

***Таблица 3. Средна възраст по пол за всички години и по години***

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Възраст***  |  ***Общо*** |  ***2010 г.*** |  ***2011 г.*** |  ***2012 г.*** |  ***2013 г.*** |  ***2014 г.*** |
| ***Всички***  | 71.21 (±11) | 70(±9.9) | 70.2(±11.4) | 73(±9.8) | 70.9(11.7) | 71.9(10.5) |
| ***Жени*** | 70.53 (±10) | 71.70 (±10) | 71.35 (±11) | 74.89 (±9) | 70.40 (±13) | 71.29 (±11) |
| ***Мъже*** | 71.80 (±11) | 68.19 (±10) | 67.95 (±12) | 71.79 (±10) | 71.42 (±11) | 72.63(±9) |

***Фиг. 1. Повишаване на средната възраст при пациентите с СН за годините 2010-2014***

За периода на проучването се установява тенденция на намаляване на средната възраст при пациентите със СНрФИ и повишаване на средната възраст при тези със СНзФИ. За последната година пациентите със СНзФИ са по-възрастни с 2.58 години спрямо тези със СНрФИ. Не се отчитат съществени разлики, при сравняване на средната възраст между пациентите със запазена и редуцирана ФИ обобщено за целия период (***Таблица 4***).

***Таблица 4. Средна възраст на пациентите със СНрФИ спрямо СНзФИ***

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Възраст*** | ***Общо***  | ***2010 г.*** | ***2011 г.*** | ***2012 г.*** | ***2013 г.*** | ***2014 г.*** |
| ***СНрФИ*** | 71.19 (±11) | 71.12 (±8) | 70.96 (±10) | 72.74 (±10) | 70.64 (±14) | 70.29 (±11) |
| ***СНзФИ*** | 71.23 (±11) | 69.5 (±11) | 69.67 (±12) | 73.2 (±10) | 71 (±11) | 72.87 (±10) |

Установява се числено превъзходство на възрастните пациенти (над 65 години). За целия период на проучването възрастните пациенти са 375 души, тоест около 70% от пациентите с диагноза ХСН. При пациентите със запазена ФИ те са 238 души – тоест около 70% от тях, а при пациентите с редуцирана ФИ те са 139 души – тоест около 71% от тях (***Таблица 5)****.*

***Таблица 5. Разпределени по години пациентите под и над 65:***

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  ***СНзФИ*** | ***(338)*** | ***СНрФИ*** | ***(197)*** |
| ***Възраст*** | ***над 65год.*** | ***под 65 год.*** | ***над 65 год.*** | ***под 65год.*** |
| ***2010 г.*** | 45 | 21 | 24 | 10 |
| ***2011 г.*** | 47 | 25 | 30 | 16 |
| ***2012 г.*** | 54 | 16 | 31 | 12 |
| ***2013 г.*** | 45 | 22 | 28 | 8 |
| ***2014 г.*** | 47 | 16 | 26 | 12 |
| ***Общо (пациенти)*** | 238 (70.4%) | 100 (29.6%) | 139 (70.6%) | 58 (29.4%) |

***Заключение***

В нашето проучване се наблюдава по-висок относителен дял на пациентите от женски пол (53,6%). Значимо по-голям дял на болните със СНзФИ и при двата пола, като общо за периода те са 63.2%. Мъжете са преобладаващи сред пациентите със СНрФИ, а жените сред тези със СНзФИ. Средната възраст се повишава с годините – тя е 71.2 (±11) за целия период, като преобладаващи са възрастните пациенти - над 65 години.

 ***Пол***

Пациентите от женски пол са преобладаващи в цялото проучване и във всички проучени години с изключение на една година 2012, където преобладават мъжете. Жените за проучения период са 53.6% (***Фигура 2)****.*

***Фиг. 2. Процентно разпределение по пол за годините 2010-2014***

***Фракция на изтласкване***

Пациентите със запазена фракция на изтласкване преобладават през всичките години на проучването, сумарно за целия период те са 63.2% от пациентите. СНзФИ и при двата пола е значимо по-често срещана от СНрФИ (***Таблица 6)***.

***Фиг. 3. Процентно разпределение на СН със запазена и редуцирана ФИ в годините***

***Таблица 6. Разпределение по пол на СНзФИ и СНрФИ за периода 2010-2014***

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Пациенти***  | ***СНзФИ*** | ***СНрФИ*** | ***t*** | ***p-level*** |
| ***Мъже (%)*** | 52.4 | 47.6 | 4.16 | 0.0001 |
| ***Жени (%)*** | 72.5 | 27.5 | 13.24 | 0.0001 |

 СНрФИ преобладава при мъжете в съотношение 3:2, а СНзФИ при жените в съотношение приблизително 3:2 (***Таблица 8***).

***Таблица 8. Разпределение на СН с редуцирана и запазена ФИ според пола***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ***Диагноза***  | ***Мъже*** | ***Жени*** |
| ***СНрФИ (%)*** | 59.8 | 40.2 |
| ***СНзФИ (%)*** | 38.4 | 61.6 |

***Разпределение по ФИ и по пол***

При анализ на разпределението на СНзФИ и СНрФИ според пола по години се наблюдава тенденцията за преобладаващ процент СНзФИ с постигане на статистически нива на значимост за три от годините (***Таблица 9).***

***Таблица 9. Разпределение по пол на СНзФИ и СНрФИ по години***

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ***2010*** | ***Жени*** | ***Мъже*** | ***χ 2*** | ***p*** |
| СНрФИ | 18.9% | 51.1% |  |  |
| СНзФИ | 81.1% | 48.9% | 7.525 | 0.006 |
| ***2011*** | ***Жени*** | ***Мъже*** |  |  |
| СНрФИ | 40.3% | 39% |  |  |
| СНзФИ | 59.7% | 61% | 0.132 | 0.717 |
| ***2012*** | ***Жени*** | ***Мъже*** |  |  |
| СНрФИ | 25.5% | 50% |  |  |
| СНзФИ | 74.5% | 50% | 10.417 | 0.001 |
| ***2013*** | ***Жени*** | ***Мъже*** |  |  |
| СНрФИ | 21.8% | 50% |  |  |
| СНзФИ | 78.2% | 50% | 8.909 | 0.003 |
| ***2014*** | ***Жени*** | ***Мъже*** |  |  |
| СНрФИ | 32.7% | 45.7% |  |  |
| СНзФИ | 67.3% | 54.3% | 3.099 | 0.078 |

1. ***Коморбидности при пациентите със СН***

Данните за коморбидностите са отразени в ***Таблица 10***.

***Таблица 10. Данни за съпътстващите заболявания спрямо всички пациенти 2010-2014г.***

|  |  |
| --- | --- |
| ***Параметри*** | ***всички*** |
| **Пациенти** | 535 |
| **Хронично бъбречно заболяване, eGFR<60 ml/min/m2** | 301 (56.3%) |
| **eGFR<30 ml/min/m2** | 66 (12.3%) |
| **Артериална хипертония (АХ)** | 261 (49%) |
| **Захарен диабет** | 214 (40%) |
| **Анемия** | 161 (30.1%) |
| **Хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ)** | 77 (14.4%) |

От представените на ***Таблица 10*** данни се установява, че хроничното бъбречно заболяване е най-често срещаната коморбидност с 56.3% от всички пациенти, последвана от артериалната хипертонията при 49% и захарния диабет, при 40% от тях. Голям е процентът и на пациентите с анемия – около 30%, като вероятно при една част от тях тя е желязодефицитна.

В ***Таблица 11*** и ***Фигура 4*** са сравнени съпътстващите заболяване на пациентите, според техния пол. Анализът показва, че значимо повече са жените с влошена бъбречната функция, спрямо мъжете както за eGFR<60 ml/min/m2, така и при eGFR<30 ml/min/m2. Няма съществени разлики при разпространението на хипертонията и захарния диабет, въпреки че се отчита тенденцията жените да са по-често с това състояние.

***Таблица 11. Разпространение на коморбидностите, според пола сред всички пациенти със СН***

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Коморбидност** | **Жени** | **Мъже** | **χ 2** | **Р (ниво на значимост)** |
| ***Всички*** | 287 (53.6%) | 248 (46.4%) |  |  |
| ***АХ*** | 153 (53.3%) | 108 (43.5%) | 1.992 | 0.158 |
| ***ХБН, eGFR<30 ml/min/m2*** | 43 (15.0%) | 23 (9.3%) | 4.009 | 0.045 |
| ***ХБЗ, eGFR<60 ml/min/m2*** | 186 (64.8%) | 115 (46.4%) | 18.378 | 0.0001 |
| ***ХОББ*** | 41 (14.3%) | 36 (14.5%) | 0.187 | 0.665 |
| ***ЗД*** | 122 (42.5%) | 92 (37.1%) | 0.280 | 0.597 |
| ***Анемия*** | 85 (29.6%) | 76 (30.6%) | 0.054 | 0.816 |

***Фиг. 4. Разпределение на коморбидностите според пола***

В ***Таблица 12*** и ***Фигура 5*** е сравнено разпространението на коморбидностите при пациентите с ХСН, според фракцията на изтласкване, при което артериалната хипертония се среща значимо по-често при пациенти със СНзФИ. Не се отчитат значими разлики при останалите изследвани коморбидности.

***Таблица 12. Разпределение на коморбидностите при СНрФИ и СНзФИ***

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Коморбидност** | **СНзФИ** | **СНрФИ** | **χ 2** | **Р (ниво на значимост)** |
| ***Всички*** |  338 (63.2%) | 197 (36.8%) |  |  |
| ***АХ*** | 180 (53.2%) | 81 (41.1%) | 7.339 | 0.007 |
| ***ХБН eGFR<30 ml/min/m2*** | 39 (11.5%) | 27 (13.7%) | 0.540 | 0.462 |
| ***ХБЗ eGFR<60 ml/min/m2*** | 191 (56.5%) | 110 (55.8%) | 0.023 | 0.880 |
| ***ХОББ*** | 44 (13%) | 33 (16.8%) | 1.408 | 0.235 |
| ***ЗД*** | 136 (40.2%) | 78 (39.5%) | 0.010 | 0.920 |
| ***Анемия*** | 99 (29.3%) | 62 (31.5%) | 0.259 | 0.611 |

***Фиг. 5. Разпределение на коморбидностите според ФИ***

В ***Таблица 13*** и ***Фигура 6*** жените със СНзФИ са значимо по-често с аретиална хипертония спрямо жените със СНрФИ. Не се отчитат значими разлики при останалите изследвани коморбидности.

***Таблица 13. Разпределение на коморбидностите сред жените със СНзФИ и СНрФИ***

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Коморбидност*** | **СНрФИ** | **СНзФИ** | **χ 2** | **Р (ниво на значимост)** |
| ***Жени (всички)*** | 79 (27.5%) | 208 (72.5%) |  |  |
| ***АХ*** | 32 (40.5%) | 117 (56.2%) | 5.685 | 0.017 |
| ***ХБН eGFR<30 ml/min/m2*** | 14 (17.7%) | 29 (13.9%) | 0.642 | 0.423 |
| ***ХБЗ eGFR<60 ml/min/m2*** | 55 (69.6%) | 131 (63.0%) | 1.107 | 0.293 |
| ***ХОББ*** | 11 (13.9%) | 27 (12.9%) | 0.044 | 0.833 |
| ***ЗД*** | 35 (44.3%) | 83 (39.9%) | 0.458 | 0.499 |
| ***Анемия*** | 23 (29.1%) | 62 (29.8%) | 0.019 | 0.890 |

**Фигура 6. Разпределение на коморбидностите сред жените със СНрФИ и СНзФИ**

На ***Таблица 14*** и ***Фигура 7*** не се откриват значими разлики в коморбидностите при мъже със СНзФИ и СНрФИ.

***Таблица 14. Разпределение на коморбидностите сред мъже със СНрФИ и СНзФИ***

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Коморбидности**  | **СНрФИ** | **СНзФИ** | **χ 2** | **Р (ниво на значимост)** |
| ***Мъже (всички)*** | 118 (47.6%) | 130 (52.4%) |  |  |
| ***АХ***  | 49 (41.5%) | 63 (48.5%) | 1.202 | 0.273 |
| ***ХБН, eGFR<30 ml/min/m2*** | 13 (11.0%) | 10 (7.7%) | 0.813 | 0.367 |
| ***ХБЗ, eGFR<60 ml/min/m2*** | 55 (46.6%) | 60 (46.2%) | 0.005 | 0.943 |
| ***ХОББ*** | 22 (18.6%) | 17 (13.1%) | 1.447 | 0.229 |
| ***ЗД*** | 43 (36.4%) | 53 (40.1%) | 0.418 | 0.518 |
| ***Анемия***  | 39 (33.1%) | 37 (28.5%) | 0.613 | 0.434 |

***Фигура 7. Разпределение на коморбидностите сред мъже със СНрФИ и СНзФИ***

При анализ на коморбидностите от ***Таблица 15*** и ***Фигура 8*** жените със СНзФИ са значимо по-често с хронично бъбречно заболяване, спрямо мъжете със СНзФИ. Не се отчитат значими разлики при останалите изследвани коморбидности.

***Таблица 15. Разпределение на коморбидностите сред пациентите със СНзФИ, според техния пол***

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Коморбидности** | **Жени** | **Мъже** | **χ 2** | **Р (ниво на значимост)** |
| **СНзФИ (всички)** | 208 (61.5%) | 130 (38.5%) |  |  |
| **АХ** | 117 (56.2%) | 63 (48.5%) | 1.949 | 0.163 |
| **ХБН, eGFR<30 ml/min/m2** | 29 (13.9%) | 10 (7.7%) | 3.062 | 0.080 |
| **ХБЗ, eGFR<60 ml/min/m2** | 131 (63.0%) | 60 (46.1%) | 9.217 | 0.002 |
| **ХОББ** | 27 (13.0%) | 17 (13.1%) | 0.001 | 0.980 |
| **ЗД** | 83 (39.9%) | 53 (40.1%) | 0.025 | 0.875 |
| **Анемия**  | 62 (29.8%) | 37 (28.5%) | 0.085 | 0.770 |

***Фигура 8. Разпределение на коморбидностите сред пациентите със СНзФИ***

***Таблица 16*** и ***Фигура 9***  представят, че при пациентите със СНрФИ, хроничната бъбречна дисфункция се среща значимо по-често при жени, спрямо мъже. Не се отчитат значими разлики при останалите изследвани коморбидности.

***Таблица 16. Разпределение на коморбидностите сред пациентите със СНрФИ според техния пол***

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Коморбидности**  | **Жени**  | **Мъже**  | **χ 2** | **Р (ниво на значимост)** |
| ***СНрФИ (всички)*** | 79 (40.1%) | 118 (59.9%) |  |  |
| ***АХ*** | 32 (40.1%) | 49 (41.5%) | 0.020 | 0.887 |
| ***ХБН, eGFR<30 ml/min/m2*** | 14 (17.7%) | 13 (11.0%) | 1.798 | 0.180 |
| ***ХБЗ, eGFR<60 ml/min/m2*** | 55 (69.6%) | 55 (46.6%) | 10.160 | 0.001 |
| ***ХОББ*** | 11 (13.9%) | 22 (18.6%) | 0.756 | 0.385 |
| ***ЗД*** | 35 (44.3%) | 43 (36.4%) | 1.122 | 0.289 |
| ***Анемия***  | 23 (29.1%) | 39 (33.1%) | 0.340 | 0.560 |

***Фигура 9. Разпределение на коморбидностите сред пациентите със СНрФИ според техния пол***

***Заключение***

От изложеното по-горе се установява, че повече от половината пациенти с ХСН в настоящото проучване (56.3%) са с умерено до тежко хронично бъбречно заболяване, на второ място по разпространение е артериалната хипертония последвана от захарния диабет, анемията, ХОББ и хроничната бъбречна недостатъчност. Артериалната хипертония се среща значимо по-често при СНзФИ спрямо СНрФИ. Преобладаващи са коморбидностите при жените спрямо мъжете, като значими разлики са открити при ХБЗ и ХБН. Освен това сред жените, тези със СНзФИ са били значимо по-често с артериална хипертония спрямо тези със СНрФИ, докато при мъжете не се откриват статистически значими разлики според ФИ. При сравняване на пациентите с редуцирана и запазена ФИ според техния пол, значимо по-многобройни са жените (спрямо мъжете) с ХБЗ както при запазена, така и при редуцирана ФИ.

1. ***Значение на ХБЗ като съпътстващо заболяване при пациентите със СН и рискове***

Пациентите с ХБЗ, поради лечението на ХСН приемат медикаменти, повишаващи нивото на калий в кръвта [РААСи (АСЕи/АРБ) - 70.8% ; МРА – 34.2%%]. Също така голяма част от пациентите с ХБЗ са приемали тези лекарства в комбинация (РААСи + МРА – 24.6% ) (***Таблица 17***). Наблюдава се и малък процент от пациентите, които освен ХБЗ имат и хиперкалиемия (4%). Те са лекувани също с РААСи (91.7%) и МРА (8.3%) (***Таблица 18***).

***Таблица 17. Пациенти с ХБЗ (и ХСН) и приемани медикаменти, повишаващи риска от хиперкалиемия***

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Години**  | **Общо пациенти** | **ХБЗ****(GFR<60)** | **РААСи (АСЕи/АРБ)** | **МРА** | **РААСи+МРА** |
| ***2010*** | 100 | 48 | 36 | 13 | 8 |
| ***2011*** | 118 | 69 | 52 | 21 | 17 |
| ***2012*** | 113 | 62 | 44 | 24 | 14 |
| ***2013*** | 103 | 67 | 46 | 23 | 18 |
| ***2014*** | 101 | 55 | 35 | 22 | 17 |
| ***Общо*** | ***535*** | ***301 (56.3% от всички)*** | ***213 (70.8% от тези с ХБЗ)*** | ***103 (34.2% от тези с ХБЗ)*** | ***74 (24.6% от тези с ХБЗ)*** |

***Таблица 18. Пациенти с ХСН, ХБЗ и хиперкалиемия – приемани медикаменти, повишаващи риска от хиперкалиемия***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ***ХБЗ + хиперкалиемия (К>5.5 mmol/l)*** | ***Приемали РААСи*** | ***Приемали МРА*** |
| 5 | 5 | 0 |
| 3 | 3 | 1 |
| 3 | 3 | 0 |
| 1 | 0 | 0 |
| 0 | 0 | 0 |
| 12 (4% от тези с ХБЗ) | 11 (91.7%) | 1 (8.3%) |

***Заключение***

Голям процент на пациентите с ХСН имат ХБЗ като съпътстващо заболяване, но въпреки това терапията им налага включване на медикаменти, които биха довели до риск от хиперкалиемия. Това са РААС инхибиторите (АСЕи/АРБ) (70.8%) и МРА (34.2%), а в някои случаи (24.6%) и комбинация от тях. Освен това има и малък процент от тези пациенти, които освен ХСН и ХБЗ са и с установена хиперкалиемия (2.2% от всички пациенти), но въпреки това лечението им включва РААСи (91.7%) и МРА (8.3%).

1. ***Предписване на основните препоръчани терапии, разгледани според ФИ на пациентите***

При изследване на най-често предписваните при ХСН лекарства се откриват много разлики в лечението на ХСН със запазена и редуцирана фракция на изтласкване, с установяване на статистически значими стойности за някои от годините, които трае проучването.

В ***Таблица 19*** са поместени данните за общо предписаните основни медикаменти в годините на проучването, те са разделени според фракцията на изтласкване на пациента с ниво на значимост. При анализирането им не се наблюдава еднородна тенденция в разпределението на лекарствата, според диагнозата (СНзФИ и СНрФИ). Достигнати са нива статистическа значимост за 2010 г. при АСЕи/АРБ и ББ, които са предписвани по-малко при СНрФИ (спрямо СНзФИ) и за 2014 година при МРА - предписвани повече при СНрФИ (спрямо СНзФИ).

***Таблица 19. Предписаните основни медикаменти в годините на проучването***

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ***ACE/AРБ %*** | ***Общо*** | ***СНрФИ*** | ***СНзФИ*** | ***Р (ниво на значимост)*** |
| 2010 г. | 66 | 47.5 | 75.8 | 0.008 |
| 2011 г. | 77.1 | 63.8 | 85.9 | 0.171 |
| 2012 г. | 69.9 | 65.1 | 72.9 | 0.35 |
| 2013 г. | 68 | 63.9 | 70.1 | 0.424 |
| 2014 г. | 60.4 | 64.1 | 58.1 | 0.608 |
|  |  |  |  |  |
| ***ББ %*** |  |  |  |  |
| 2010 г. | 79 | 67.6 | 84.8 | 0.031 |
| 2011 г. | 85.6 | 83 | 87.3 | 0.795 |
| 2012 г. | 76.1 | 79.1 | 77.1 | 0.297 |
| 2013 г. | 81.6 | 83.3 | 80.6 | 0.996 |
| 2014 г. | 83.2 | 84.6 | 82.3 | 0.626 |
|  |  |  |  |  |
| ***МРА %*** |  |  |  |  |
| 2010 г. | 20 | 44.1 | 33.3 | 0.322 |
| 2011 г. | 47.5 | 48.9 | 46.5 | 0.623 |
| 2012 г. | 49.6 | 60.5 | 42.9 | 0.073 |
| 2013 г. | 38.8 | 47.2 | 34.3 | 0.347 |
| 2014 г. | 40.6 | 61.5 | 27.4 | 0.001 |
|  |  |  |  |  |
| ***КA %*** |  |  |  |  |
| 2010 г. | 43 | 32.4 | 48.5 | 0.223 |
| 2011 г. | 32.2 | 29.8 | 33.8 | 0.767 |
| 2012 г. | 29.2 | 27.9 | 30 | 0.585 |
| 2013 г. | 39.8 | 30.6 | 44.8 | 0.375 |
| 2014 г. | 39.6 | 38.5 | 40.3 | 0.608 |

Анализът отчете положителна корелационна зависимост при пациентите със СНрФИ изписвани от клиниката на лечение с основните препоръчани в европейските насоки медикаменти - блокери на PAAC (ACEи/АРБ), бета – блокери, антагонисти на минералкортикоидните рецептори, както и за калциевите антагонисти за годините, но без достигане на статистическа значимост (***Таблица 20***). За СНзФИ се отчете дори намаляване в предписването на съответните медикаменти.

***Таблица 20. Повишаване на предписването за годините***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Лекарства | r | р |
| АСЕи/АРБ | 0.087 | 0.22 |
| BB | 0.100 | 0.161 |
| МРА | 0.099 | 0.162 |

***Заключение***

 Установени са множество разлики в предписването на основните препоръчани медикаменти за СНрФИ и СНзФИ, с достигане на статистическо ниво на значимост за някои от годините. Отчетена е и положителна корелационна зависимост между лекарствата и годините. За последната година от проучването - 2014 г. при пациентите със запазена ФИ сравнени с тези с редуцирана - приеманите ББ, блокери на РААС и МРА са по-малко (съответно 82.3%, 58.1% и 25.8% спрямо 84.6%, 64.1% и 64.1%), докато процентът на приеманите калциеви антагонисти по-голям (съответно 40.3% спрямо 38.5%).

***5. Други важни за терапията на ХСН медикаменти, разгледани според ФИ на пациентите***

Анализирано е и предписването на други значими за СН лекарства и разпределението им според ФИ (***Таблица 21***). Бримковите диуретици са най-предписваните лекарства. Digoxin и Ацетилсалициловата киселина са предписвани по-често на пациентите с редуцирана ФИ, но без достигане на статистическо ниво на значимост. Не се наблюдава еднородна тенденция при другите медикаменти. За 2011 година Trimetazidine е предписван значимо по-често на пациентите със СНрФИ спрямо тези със СНзФИ, за 2012 година антикоагулантът Acenocoumarol е предписван значимо повече на пациентите със СНрФИ, а за 2014 година Ivabradine.

***Таблица 21. Предписвани други значими за ХСН лекарства***

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Бримкови диуретици (%)** | **Общо** | **СНрФИ** | **СНзФИ** | **Р (ниво на значимост)** |
| 2010 г. | 88 | 94.1 | 84.5 | 0.639 |
| 2011 г. | 97.5 | 97.8 | 94.4 | 0.119 |
| 2012 г. | 97.3 | 97.7 | 97.1 | 0.722 |
| 2013 г. | 96.1 | 97.2 | 95.5 | 0.615 |
| 2014 г. | 94.1 | 92.1 | 95.2 | 0.629 |
|  |  |  |  |  |
| ***Тиазиди (%)*** |  |  |  |  |
| 2010 г. | 6 | 2.9 | 7.6 | 0.287 |
| 2011 г. | 5.1 | 8.7 | 2.8 | 0.252 |
| 2012 г. | 6.2 | 7 | 5.7 | 0.978 |
| 2013 г. | 6.8 | 8.3 | 6 | 0.735 |
| 2014 г. | 10.9 | 10.5 | 11.1 | 0.762 |
|  |  |  |  |  |
| ***Статини (%)*** |  |  |  |  |
| 2010 г. | 43 | 47 | 40.9 | 0.424 |
| 2011 г. | 41.5 | 50 | 36.1 | 0.597 |
| 2012 г. | 33.6 | 32.5 | 34.3 | 0.319 |
| 2013 г. | 25.2 | 16.7 | 29.8 | 0.091 |
| 2014 г. | 27.7 | 21.1 | 31.7 | 0.128 |
|  |  |  |  |  |
| ***Антикоагулант (%)*** |  |  |  |  |
| 2010 г. | 14 | 8.8 | 16.7 | 0.625 |
| 2011 г. | 25.4 | 23.9 | 26.4 | 0.344 |
| 2012 г. | 21.2 | 34.9 | 12.9 | 0.033 |
| 2013 г. | 27.2 | 36.1 | 22.4 | 0.22 |
| 2014 г. | 21.8 | 28.9 | 17.5 | 0.31 |
|  |  |  |  |  |
| ***Дигоксин (%)*** |  |  |  |  |
| 2010 г. | 13 | 17.6 | 10.6 | 0.907 |
| 2011 г. | 11 | 17.4 | 6.9 | 0.179 |
| 2012 г. | 14 | 20.9 | 10 | 0.262 |
| 2013 г. | 9.9 | 8.3 | 10.5 | 0.6 |
| 2014 г. | 14.9 | 18.4 | 12.7 | 0.604 |
|  |  |  |  |  |
| ***Антиагрегант*** ***Ацетилсалицилова киселина (%)*** |  |  |  |  |
| 2010 г. | 59 | 67.6 | 54.5 | 0.441 |
| 2011 г. | 51.7 | 63 | 44.5 | 0.432 |
| 2012 г. | 54 | 58.1 | 51.4 | 0.58 |
| 2013 г. | 56.3 | 58.3 | 55.2 | 0.87 |
| 2014 г. | 40.6 | 55.3 | 31.7 | 0.072 |
|  |  |  |  |  |
| ***Триметазидин (%)*** |  |  |  |  |
| 2010 г. | 78 | 70.6 | 81.8 | 0.217 |
| 2011 г. | 52.5 | 78.3 | 36.1 | 0.001 |
| 2012 г. | 62.8 | 72.1 | 57.1 | 0.934 |
| 2013 г. | 3.9 | 0 | 6 | 0.119 |
| 2014 г. | 6.9 | 7.9 | 6.3 | 0.899 |
|  |  |  |  |  |
| ***Ивабрадин (%)*** |  |  |  |  |
| 2010 г. | 9 | 8.8 | 9.1 | 0.336 |
| 2011 г. | 0 | - | - | - |
| 2012 г. | 7.1 | 9.3 | 5.7 | 0.694 |
| 2013 г. | 3.9 | 5.6 | 3 | 0.579 |
| 2014 г. | 9.9 | 18.4 | 4.8 | 0.046 |

***Заключение:***

Бримкови диуретици са най-често предписваните лекарства, независимо от фракцията на изтласкване на пациента. При анализ на резултатите за другите медикаменти се установяват много различия, но без наблюдаване на тенденция. Друг факт е, че предписването на Trimetazidine постепенно намалява с годините, като разликата в предписването между първата и последната година на проучването е 71.1%. Рисковите лекарства с опасни потенциални странични и токсични ефекти Digoxin, Acenocoumarol и статини са изписани съответно на 12.5%, 22.6% и 34.4% от всички пациенти за проучения период.

1. ***Предписвани терапии за ХСН, разгледани според ФИ и пола на пациентите***

***Таблици 22, 23, 24, 25, 26, 27*** представят данните за основните предписвани при ХСН лекарства за целия период на проучването. Те са разпределени според ФИ и пола на пациентите с ниво на значимост.

 При анализ на разпределението на предписаните лекарства за целия период на пациенти с ХСН според фракцията на изтласкване се установява, че ACEи/АРБ са предписвани значимо по-често на пациентите със СНзФИ, а МРА и Trimetazidine значимо по-често на тези със СНрФИ. Не са открити статистически значими разлики при останалите медикаменти (***Таблица 22 и Фигура 10***).

***Таблица 22. Основни предписвани лекарства за ХСН, според фракцията на изтласкване***

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Лекарства*** | ***Всички*** | ***СНзФИ*** | ***СНрФИ***  | ***χ 2*** | ***Р (ниво на значи-мост)*** |
|  |  |  |  |  |  |
| ***Всички***  | 535 | 338 (63.2%) | 197 (36.8%) |  |  |
| ***Бета-******блокери*** | 436 (81.5%) | 278 (82.2%) | 158 (80.2%) | 0.345 | 0.557 |
| ***АСЕи/АРБ*** | 367 (68.6%) | 245 (72.5%) | 122 (61.9%) | 6.438 | 0.011 |
| ***МРА*** | 230 (43%) | 125 (37%) | 105 (53.3%) | 13.521 | 0.0001 |
| ***Ivabradine*** | 31 (5.8%) | 18 (5.3%) | 13 (6.6%) | 0.370 | 0.543 |
| ***КА*** | 195 (36.4%) | 132 (39.1%) | 63 (32%) | 2.688 | 0.101 |
| ***Бримкови диуретици*** | 509 (95.1%) | 320 (94.7%) | 189 (96%) | 0.430 | 0.512 |
| ***Тиазидни диуретици*** | 37 (6.9%) | 22 (6.5%) | 15 (7.6%) | 0.236 | 0.627 |
| ***Trimetazidine*** | 221 (41.3%) | 127 (37.6%) | 94 (47.7%) | 5.280 | 0.022 |
| ***Статини***  | 184 (34.4%) | 124 (36.7%) | 60 (30.5%) | 2.141 | 0.143 |
| ***Acenocoumarol*** | 118 (22.1%) | 67 (19.8%) | 51 (25.9%) | 2.664 | 0.103 |
| ***Acetylsalicylic acid*** | 280 (52.3%) | 176 (52.1%) | 104 (52.8%) | 0.026 | 0.872 |

***Фигура 10. Основни предписвани лекарства за ХСН, според фракцията на изтласкване***

При анализ на разпределението на предписаните лекарства на пациенти с ХСН според пола се установява, че повечето лекарства се изписват по-често на жени отколкото на мъже, с достигане на статистическо ниво на значимост за АСЕи/АРБ и тиазидни диуретици.

Лекарствата, изписвани по-често при мъже са бримкови диуретици, Ivabradine, Digoxin и Acenocoumarol, с достигане на статистическо ниво на значимост при бримкови диуретици и Digoxin. (***Таблица 23, Фигура 11***).

***Таблица 23. Основни предписвани лекарства за ХСН, според пола на пациентите***

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Лекарства*** | ***Всички*** | ***Жени*** | ***Мъже*** | ***χ 2*** | ***Р (ниво на значимост)*** |
|  |  |  |  |  |  |
| ***Всички*** | 535 (100%) | 287 (53.6%) | 248 (46.4%) |  |  |
| ***Бета-******блокери*** | 436 (81.5%) | 241 (84.0%) | 195 (78.6%) | 2.519 | 0.113 |
| ***АСЕи/АРБ*** | 367 (68.6%) | 208 (72.5%) | 159 (64.1%) | 4.317 | 0.038 |
| ***МРА*** | 230 (43%) | 129 (45%) | 101 (40.7%) | 0.968 | 0.325 |
| ***Ivabradine*** | 31(5.8%) | 12 (4.2%) | 19 (7.7%) | 2.952 | 0.086 |
| ***КА*** | 195 (36.4%) | 107 (37.2%) | 88(35.5%) | 0.186 | 0.666 |
| ***Бримкови диуретици*** | 509 (95.1%) | 268 (93.4%) | 241 (97.2%) | 4.150 | 0.042 |
| ***Тиазидни диуретици*** | 37(6.9%) | 26 (29.8%) | 11 (4.4%) | 4.418 | 0.036 |
| ***Trimetazidine*** | 221 (41.3%) | 113 (39.4%) | 108 (43.7%) | 0.957 | 0.328 |
| ***Статини*** | 184 (34.4%) | 106 (36.9%) | 78(31.6%) | 1.772 | 0.183 |
| ***Acenocoumarol*** | 118 (22.6%) | 56 (19.5%) | 62 (25.0%) | 2.331 | 0.127 |
| ***Acetylsalicylic acid*** | 280 (52.3%) | 153 (53.3%) | 127 (51.2%) | 0.235 | 0.628 |
| ***Digoxin*** | 67 (12.5%) | 27 (9.4%) | 40(16.1%) | 5.344 | 0.021 |

***Фигура 11. Основни предписвани лекарства за ХСН, според пола на пациентите***

При анализ на разпределението на предписаните лекарства при СНзФИ според пола се установява, че лекарствата са предписвани по-често на жени. Статистически значими разлики са установени за МРА и тиазидни диуретици, които са изписвани значимо по-често на жени, а бримкови диуретици и Digoxin на мъже (***Таблица 24 и Фигура 12***).

***Таблица 24. Основни предписвани лекарства при СНзФИ***

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Лекарства*** | ***Всички******СНзФИ*** | ***Жени******СНзФИ*** | ***Мъже******СНзФИ*** | ***χ 2*** | ***Р (ниво на значи-мост)*** |
|  |  |  |  |  |  |
| ***СНзФИ*** | 338 (100%) | 208 (61.5%) | 130 (38.5%) |  |  |
| ***Бета-блокери*** | 278 (82.2%) | 171 (82.2%) | 107 (82.3%) | 0.001 | 0.982 |
| ***АСЕи/АРБ*** | 245 (72.5%) | 154 (74.1%) | 91 (70.0%) | 0.654 | 0.419 |
| ***МРА*** | 125 (37.0%) | 86 (41.3%) | 39 (30.0%) | 4.419 | 0.036 |
| ***Ivabradine*** | 18 (5.3%) | 8 (3.8%) | 10 (7.7%) | 2.347 | 0.126 |
| ***КА*** | 132 (39.1%) | 83 (39.9%) | 49 (37.1%) | 0.164 | 0.685 |
| ***Бримкови диуретици*** | 320 (94.7%) | 193 (92.7%) | 127 (97.7%) | 3.816 | 0.051 |
| ***Тиазидни диуретици*** | 22 (6.7%) | 18 (8.8%) | 4 (3.0%) | 4.089 | 0.043 |
| ***Trimetazidine*** | 127 (37.6%) | 75 (36.1%) | 52 (40.0%) | 0.530 | 0.467 |
| ***Статини*** | 124 (36.7%) | 78 (37.5%) | 46 (35.4%) | 0.154 | 0.695 |
| ***Acenocoumarol*** | 67(19.8%) | 37 (17.8%) | 30 (23.1%) | 1.408 | 0.235 |
| ***Acetylsalicylic acid*** | 176 (52.1%) | 114 (54.8%) | 62 (47.7%) | 1.623 | 0.203 |

***Фигура 12. Основни предписвани лекарства при СНзФИ***

При анализ на предписваните лекарства на пациенти със СНрФИ според пола се наблюдава, че ББ, АСЕи/АРБ, МРА, тиазидни диуретици, Trimetazidine и статини са изписвани по-често на жени със СНрФИ, като за ББ се установява, че разликата е статически значима (***Таблица 24 и Фигура 12***).

***Таблица 24. Основни предписвани лекарства при СНрФИ***

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Лекарства*** | ***Всички******СНрФИ*** | ***Жени*** ***СНрФИ*** | ***Мъже***  ***СНрФИ*** | ***χ 2*** | ***Р***  |
|  |  |  |  |  |  |
| ***СНрФИ***  | 197 (100%) | 79 (40.1%) | 118 (59.9%) |  |  |
| ***Бета-блокери*** | 158 (47.6%) | 70 (88.6%) | 88 (74.6%) | 5.867 | 0.015 |
| ***АСЕи/АРБ*** | 122 (47.6%) | 54 (68.3%) | 68 (57.6%) | 2.310 | 0.129 |
| ***МРА*** | 105 (47.6%) | 43 (54.4%) | 62 (52.5%) | 0.068 | 0.795 |
| ***Ivabradine*** | 13 (6.6%) | 4 (5.1%) | 9 (7.6%) | 0.505 | 0.477 |
| ***Калциеви антагонисти*** | 63 (47.6%) | 24 (30.4%) | 39(33%) | 0.155 | 0.694 |
| ***Бримкови диуретици*** | 189 (47.6%) | 75 (94.9%) | 114 (96.6%) | 0.340 | 0.560 |
| ***Тиазидни диуретици*** | 15 (47.6%) | 8 (10.1%) | 7 (5.9%) | 1.183 | 0.277 |
| ***Trimetazidine*** | 94 (47.6%) | 38 (48.1%) | 56 (47.5%) | 0.008 | 0.929 |
| ***Статини*** | 60 (47.6%) | 28 (35.4%) | 32 (27.1%) | 1.548 | 0.213 |
| ***Acenocoumarol*** | 51 (47.6%) | 19 (24%) | 32 (27.1%) | 0.232 | 0.630 |
| ***Acetylsalicylic acid*** | 104 (47.6%) | 39 (49.4%) | 65 (55.1%) | 0.621 | 0.431 |
| ***Digoxin*** | 28 (5.2%) | 11 (13.9%) | 17 (14.4%) | 0.009 | 0.924 |

***Фигура 12. Основни предписвани лекарства при СНрФИ***

При анализ на предписаните терапии при жени със запазена и редуцирана ФИ се отчете, че жените със СНрФИ са приемали по-често проучваните лекарства – ББ, МРА, Ivabradine, бримкови диуретици, тиазидни диуретици, Trimetazidine, Acenocoumarol и Digoxin в сравнение с тези със СНзФИ като за МРА разликата е значима (***Таблица 25 и Фигура 13***).

***Таблица 25. Основни предписвани лекарства при жени със СНрФИ и СНзФИ***

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Лекарства  | Жени Всички | Жени СНрФИ | ЖениСНзФИ | χ 2 | Р |
|  |  |  |  |  |  |
| Жени  | 287 (100%) | 79 (27.5%) | 208 (72.5%) |  |  |
| Бета-блокери | 241 (47.6%) | 70 (88.6%) | 171 (82.2%) | 1.740 | 0.187 |
| АСЕи/АРБ | 208 (47.6%) | 54 (68.4%) | 154 (74%) | 0.927 | 0.336 |
| МРА | 129 (47.6%) | 43 (54.4%) | 86 (41.4%) | 3.961 | 0.047 |
| Ivabradine | 12 (47.6%) | 4 (5.1%) | 8 (3.9%) | 0.212 | 0.645 |
| КА | 107 (47.6%) | 24 (30.4%) | 83 (39.9%) | 2.221 | 0.136 |
| Бримкови диуретици | 268 (47.6%) | 75 (94.9%) | 193 (92.8%) | 0.427 | 0.513 |
| Тиазидни диуретици | 26 (47.6%) | 8 (10.1%) | 18 (8.7%) | 0.151 | 0.698 |
| Trimetazidine | 113 (39.4%) | 38 (48.1%) | 75 (36%) | 3.479 | 0.062 |
| Статини | 106 (47.6%) | 28 (35.4%) | 78 (37.5%) | 0.104 | 0.747 |
| Acenocoumarol | 56 (47.6%) | 19 (24%) | 37 (17.8%) | 1.430 | 0.232 |
| Acetylsalicylic acid | 153 (47.6%) | 39 (49.4%) | 114 (54.8%) | 0.681 | 0.409 |
| Digoxin | 27 (9.4%) | 11 (13.9%) | 16 (7.7%) | 2.609 | 0.106 |

***Фигура 13. Основни предписвани лекарства при жени със СНрФИ и СНзФИ***

Анализът на предписваните лекарства на мъже със запазена и редуцирана ФИ отчете, че ББ, АСЕи/АРБ, Ivabradine, КА, бримкови диуретици, статини и Digoxin са изписвани по-често на мъже със СНзФИ, като статистическо ниво на значимост се наблюдава за АСЕи/АРБ, а МРА са изписвани значимо по-често на мъже със СНрФИ (***Таблица 26, Фигура 14***).

***Таблица 26. Основни предписвани лекарства при мъже със СНрФИ и СНзФИ***

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Лекарства** | **Всички****Мъже**  | **Мъже** **СНрФИ** | **Мъже** **СНзФИ** | **χ 2** | **Р**  |
|  |  |  |  |  |  |
| ***Мъже (всички)*** | 248 (100%) | 118 (47.6%) | 130 (52.4%) |  |  |
| ***Бета-блокери*** | 195 (47.6%) | 88 (74.6%) | 107 (82.3%) | 2.200 | 0.138 |
| ***АСЕи/АРБ*** | 159 (47.6%) | 68 (57.6%) | 91 (70%) | 4.118 | 0.042 |
| ***МРА*** | 101 (47.6%) | 62 (52.5%) | 39 (30%) | 13.021 | 0.0001 |
| ***Ivabradine*** | 19 (47.6%) | 9 (7.6%) | 10 (7.7%) | 0.0001 | 0.985 |
| ***КА*** | 88 (47.6%) | 39 (33%) | 49 (37.7%) | 0.582 | 0.445 |
| ***Бримкови диуретици*** | 241 (47.6%) | 114 (96.6%) | 127 (97.7%) | 0.264 | 0.607 |
| ***Тиазидни диуретици*** | 11 (47.6%) | 7 (5.9%) | 4 (3.1%) | 1.190 | 0.275 |
| ***Trimetazidine*** | 108 (47.6%) | 56 (47.5%) | 52 (40%) | 1.399 | 0.237 |
| ***Статини*** | 78 (47.6%) | 32 (27.1%) | 46 (35.4%) | 1.960 | 0.161 |
| ***Acenocoumarol*** | 62 (47.6%) | 32 (27.1%) | 30 (23.1%) | 0.539 | 0.463 |
| ***Acetylsalicylic acid*** | 127 (47.6%) | 65 (55.1%) | 62 (47.7%) | 1.353 | 0.245 |
| ***Digoxin*** | 40 (16.1%) | 17 (14.4%) | 23 (17.7%) | 0.494 | 0.482 |

***Фигура 14. Основни предписвани лекарства при мъже със СНрФИ и СНзФИ***

***Заключение:***

Установяват се много различия при разглеждане на предписаните лекарства според ФИ и пола на пациентите. МРА са предписвани значимо по-често на СНрФИ, а АСЕи/АРБ значимо по-рядко. Основните препоръчани медикаменти АСЕи/АРБ, ББ и МРА са предписвани по-често на жените спрямо мъжете, с достигане на статистическо ниво на значимост при АСЕи/АРБ. Процентът на основните препоръчани медикаменти, предписани при жените е по-висок спрямо мъжете, както при СНзФИ с достигане на статистическо ниво на значимост при МРА, така и при СНрФИ с достигане на статистическо ниво на значимост при ББ. Жените със СНрФИ спрямо тези със СНзФИ са приемали повече от проучената препоръчана терапия, с достигане на статистическо ниво на значимост при МРА. При мъжете се наблюдава обратната тенденция, като АСЕи/АРБ са предписвани значимо по-често на СНзФИ, а МРА са предписвани значимо по-често на СНрФИ.

1. ***Интегриране на Ivabradine в лечението на СНрФИ***

Анализ на интегрирането на Ivabradine в лечебната практика отчете, че той е изписан общо за петгодишния период на 5.8% от проучените пациенти с ХСН, като не се наблюдава еднородна тенденция при оценяване на резултатите по години (***Таблица 27***). При проучване на пациентите за които той е препоръчан - със СЧ ≥ 70 удара/минута и ФИ ≤ 35%, използваемостта му е 66%.

***Таблица 27.******Предписване на Ivabradine на пациентите с ХСН общо и по години***

|  |  |
| --- | --- |
| ***Години*** | ***Ivabradine %*** |
| ***2010 г.*** | 9 |
| ***2011 г.*** | 0 |
| ***2012 г.*** | 7.1 |
| ***2013 г.*** | 3.9 |
| ***2014 г.*** | 9.9 |
| ***Общо*** | 5.8 |

Заключение:

За периода на проучването честотата на предписване на Ivabradine е малка. Той е изписван на 5.8% от всички пациенти с ХСН за петгодишния период и 66% на пациентите със СНрФИ, за които той е препоръчан.

1. ***Спазване на препоръките на ESC за лечение на ХСН***

Общо блокерите на РААС (АСЕи/АРБ), ББ и МРА за периода 2010-2014 година са предписвани респективно при 68.6%, 81.5% и 43% от пациентите с ХСН. Тъй като тази терапия, е препоръчана според европейските гайдлайни само за пациентите със СНрФИ, при тях нивото на предписване на ACEи/АРБ, ББ и МРА респективно е 60%; 78.6% и 52.2% (тоест не са били предписани общо за периода респективно в 40%, 21.4% и 47.8 от случаите).

За да се оцени до колко са лекувани пациентите според европейските насоки – данните за целия период на проучването са обобщени, след което са анализирани процентите на непредписване по години, без и с оценка на противопоказанията. Противопоказанията на за основните препоръчани лекарства са обобщени на ***Таблица 28***.

***Таблица 28. Противопоказания за приложение на препоръчаните медикаменти***

|  |  |
| --- | --- |
| ***Лекарства*** | ***Противопоказания*** |
| ***АСЕи/АРБ*** | Тежка бъбречна дисфункция, GFR<30 мл/мин/м2; симптоматична хипотензия (систолно налягане под 100 mmHg) и хиперкалиемия (серумен калий над 5.5 mmol/l) |
| ***ББ*** | Астма/ХОББ, брадикардия (сърдечна честота под 60 удара/мин); симптоматична хипотензия (систолно налягане под 100 mmHg) |
| ***МРА*** | Хиперкалиемия (серумен калий над 5.5 mmol/l); ренална дисфункция (GFR<30 мл/мин/м2)  |

Анализирани противопоказанията на медикаментите по години и са разгледани като причина за непредписването на основните препоръчани медикаменти (***Таблица 29***).

***Таблица 29. Пациенти с противопоказания за основните препоръчани медикаменти***

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Години***  | ***Общо пациенти с ХБН (GFR<30)*** | ***Общо пациенти с******Хипер-калиемия*** | ***Общо пациенти с астма/******ХОББ*** | ***Общо пациенти с******брадикардия*** | ***Общо пациенти с******хипотония*** |
| ***Общо*** | **12.3%** | **3.2%** | **14 .4%** | **2.8%** | **6%** |
| ***2010 г.*** | 11%  | 5% | 5%  | 5% | 3%  |
| ***2011 г.*** | 14.4%  | 2.6% |  29.9%  | 5.1% | 5.9%  |
| ***2012 г.*** | 12.4%  | 5.3% | 14.2%  | 2.7% | 8.8%  |
| ***2013 г.*** | 10.7%  | 1.9% | 9.7%  | 0 | 4.9%  |
| ***2014 г.*** | 12.9%  | 1% | 10.9%  | 1% | 6.9%  |

Чрез статистическия тест ANOVA е сравнена липсата на предписване на основните препоръчани лекарства на пациентите със СНрФИ с и без противопоказания за тях. Така е установено колко процента от всички пациенти не са получили препоръчаните за тях лекарства и при колко това се дължи на контраиндикации, като контраиндикациите са съобразени спрямо съответните лекарства (***Таблица 30***). Така е получен процентът на пациентите, които не приемат препоръчаните за тях лекарства без да имат противопоказания за тях, тоест установен е реалният процент на неспазване на насоките на ESC. Открити са статистически значими разлики за последните две години при МРА.

***Таблица 30. Неизписана основна терапия с и без противопоказания***

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Медикаменти*** | ***Неизписан*** | ***Неизписан без противопоказания*** | ***F*** | **Р (ниво на значимост)** |
| ***2010 г.*** |
| **ACE/АРБ** | 52.9% | 47.1% | 3.28 | 0.07 |
| **ББ** | 32.4% | 23.5% | 2.05 | 0.152 |
| **МРА** | 55.9% | 38.2% | 1.56 | 0.213 |
| ***2011 г.*** |
| **ACE/АРБ** | 36.2% | 23.4% | 0.275 | 0.925 |
| **ББ** | 14.9% | 10.6% | 1.17 | 0.295 |
| **МРА** | 48.9% | 25.5% | 2.65 | 0.104 |
| ***2012 г.*** |
| **ACE/АРБ** | 34.9% | 23.3% | 0.87 | 0.937 |
| **ББ** | 20.9% | 16.3% | 0.39 | 0.915 |
| **МРА** | 39.5% | 20.9% | 2.69 | 0.101 |
| ***2013 г.*** |
| **ACE/АРБ** | 36.1% | 16.7% | 0.71 | 0.923 |
| **ББ** | 16.7% | 16.7% | 0.95 | 0.343 |
| **МРА** | 52.8% | 16.7% | 3.95 | 0.047 |
| ***2014 г.*** |
| **ACE/АРБ** | 35.9% | 25.6% | 0.87 | 0.351 |
| **ББ** | 15.4% | 12.8% | 0.47 | 0.495 |
| **МРА** | 35.5% | 17.9% | 11.65 | 0.001 |

Процентното разпределение по години на пациентите, които не са получили препоръчаната терапия е обобщено в ***Таблица 31***.

***Таблица 31. Процент пациенти, които не са получили препоръчаната терапия***

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Години*** | ***2010*** | ***2011*** | ***2012*** | ***2013*** | ***2014*** | ***Общо*** |
| АСЕи/АРБ % | 52.9 | 36.2 | 34.9 | 36.1 | 35.9 | **40** |
| ББ % | 32.4 | 14.9 | 20.9 | 16.7 | 15.4 | **21.4** |
| МРА % | 55.9 | 48.9 | 39.5 | 52.8 | 35.9 | **47.8** |

В една част от случаите причина за непредписването са противопоказанията от ***Таблица 28***, но при другата част, отразяваща реалното неспазване на насоките – причината е непредписване на лекарствата без те да са контраиндицирани. Съобразно с това са преизчислени процентите на непредписване спрямо противопоказанията. Получените резултати показват, че в по-голямата част от случаите причината за непредписване не се е дължала на конкретно противопоказание, а на неспазване на гайдлайните, съответно за АСЕи/АРБ – 26.9%, за ББ – 15.7% и за МРА – 25.4%.

Преизчислените проценти, даващи информация за реалното неспазване на насоките са поместени в ***Таблица 32***.

***Таблица 32. Преизчислените проценти, даващи информация за реалното неспазване на насоките***

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Години*** | ***2010*** | ***2011*** | ***2012*** | ***2013*** | ***2014*** | ***Общо*** |
| АСЕи/АРБ % | 47.1 | 23.4 | 23.3 | 16.7 | 25.6 | **26.9** |
| ББ % | 23.5 | 10.6 | 16.3 | 16.7 | 12.8 | **15.7** |
| МРА % | 38.2 | 25.5 | 20.9 | 16.7 | 17.9 | **25.4** |

При проследяването на процента на непридържане към насоките за основните медикаменти по години се отчита намаляваща тенденцията в резултатите ***Фигура 15***. Тоест установява се едно все по-добро придържане към препоръките за лечение на СНрФИ, с обратна корелационна зависимост между показателите, но без достигане на ниво, което да е статистически значимо (***Таблица 33***).

***Таблица 33. Обратна корелационна зависимост между процента на непредписване на медикаментите и годините***

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
|  | Pearson Correlation | -0,053 |
| P value | 0,460 |
| N | 197 |

***Фиг. 15. Процент на неспазване на насоките за лечение на СНрФИ.***

**Заключение:**

Анализът на пациентите, които не са получили препоръчаната за тях терапия, съобразен с противопоказанията за лекарствата, оцени процентът на непридържане към насоките на ESC за лечение на СНрФИ като голям. Въпреки това се получават данни за обратна корелация между непредписаните лекарства без противопоказания и годините, което е показател за все по-добро придържане към насоките за лечение на тези пациенти.

1. **Обсъждане**
2. ***Анализ на демографските данни на пациентите със СН***

В настоящото проучване средната възраст на пациентитее 71.21 (±11),а преобладаващият процент (70%) от тях са възрастните над 65 години. Резултатите са в унисон с проучвания в областта, според които разпространението на ХСН се повишава с възрастта 7, 23, 41, 57, 60. Във Фрамингамското проучване - средната възраст на пациентите се приближава до тази от настоящото - 70.0±10.8 години. Освен това в него се установява, че разпространението на ХСН при мъжете между 50-59 години е 8 от 1000, като тези стойности се повишават на 66 за 1000 души при тези на възраст от 80 до 89 години. При жените резултатите са подобни, съответно 8 и 79 на 1000 при двата възрастови диапазона 23. Преобладаващият дял пациенти в настоящото проучване са от женски пол (53.6%). Такива са и данните от Фрамингамското проучване, при което 1989 година честотата на хоспитализациите с диагноза ХСН е била 2.5/1000 при мъже и 2.7/1000 при жени. Пациентите със СНзФИ са все по-възрастни с годините спрямо СНрФИ (за последната години съответно 72.9 спрямо 70.3) и по-често жени (съответно 61.6% спрямо 40.2%) 14, 23. Подобни са данните и от мета анализа MAGGIC (Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure от 2011 година), където възрастта на пациентите със СНзФИ спрямо СНрФИ е 71 спрямо 66 години, а жените съставляват съответно 50% спрямо 28% при СНрФИ. Пациентите със СНзФИ са преобладаващи в нашето проучване - общо за целия период са 63.2% от пациентите 20, 70. Проучването от Olmsted County, Minnesota (от 1987 до 2001 година) проследяващо разпределението на пациентите според ФИ установява, че 53% са с редуцирана ФИ, но и че делът на тези със СНзФИ постепенно се повишава с времето 7, 37.

Прогнозата на ХСН се е подобрила значително за периода от пет години, които трае проучването ни. Това заключение се докладва също в европейски проучвания обхващащи последното десетилетие, но предимно за СНрФИ. Причината е основно съвременното лечение с неврохормонални инхибитори, подобреното придържане към гайдлайните и прибавянето на нова терапия (като ивабрадин и CRT – cardiac resynchronization therapy) 7, 19.

 Възрастта е важен прогностичен рисков фактор за смъртност. В петгодишно ретроспективно проучване (от 2007 до 2013 година) сравняващо прогнозата при СНзФИ и СНрФИ се установява, че преживяемостта при пациентите със СНзФИ е по-добра (с 42%) в сравнение със СНрФИ 32.

1. ***Съпътстващи заболявания при пациентите със СН***

Коморбидностите представляват допълнителна тежест, както за самите пациентите, така и за здравните грижи и разходите за СН, а също така са свързани с по-лоши резултати 4, 21, 43. Освен това, коморбидностите може да представляват рисков фактор за СН, да предизвикат епизоди на обостряне и също така се предполага, че те са в основата на влошаването на подлежащия сърдечната недостатъчност болестен процес 48, 50. Данни от мета анализът MAGGIC сочат, че през последните години процентът на пациентите със СН и четири или повече коморбидности значително се е увеличил 70. Друг съвременен доклад показва, че не-сърдечно-съдовите коморбидности представляват по-голяма опасност за хоспитализации и смърт, отколкото сърдечно-съдовите заболявания при пациентите със СН 18.

 Анализ на разпространението на коморбидностите сред проучените от нас пациенти с ХСН поставя на първо място по честота на разпространение ХБЗ (56.3%), на второ място хипертонията (49%), а след тях захарния диабет (40%), анемията (30.1%) и ХОББ (14.4%). Анализ на коморбидностите от пилотно европейско проучване обхващащо 3226 пациента с ХСН от 2013 година поставя по честота на разпространение отново на първо място ХБЗ (41%), на второ анемията (29%) и на трето захарния диабет (29%). В регистърът ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) 3, обхващащ 105,388 пациента със СН, ХБЗ е също сред най-разпространените коморбидности, обхващаща над 60% от пациентите. В ADHERE хипертонията е на първо място по честота на разпространение (73%), след нея е ХБЗ, коронарната артериална болест (57%) и диабета (44%) 3, 65. Захарният диабет е често срещана коморбидност при пациентите с ХСН, която е свързана с маладапнивни сърдечно-съдови промени – той способства прогресията на коронарната атеросклероза, сърдечното ремоделиране, ендотелната дисфункция, автономната невропатия и бъбречната недостатъчност 12. Резултатите от настоящото проучване до голяма степен потвърждават описаните в литературата различия в коморбидностите между двата пола. Преобладаващи са коморбидните състояния при жените (спрямо мъжете), като значими разлики са открити при ХБЗ и ХБН, както при запазена, така и при редуцирана ФИ 24, 71. Тези резултати се доближават до данните от проведено в региона едногодишно ретроспективно проучване от 2013 година с 324 пациенти със СН 1. В регистъра IMPROVE HF (Improve the Use of Evidence-Based Heart Failure Therapies in the Outpatient Setting), включващ изписани пациенти със СН и редуцирана ФИ, жените са с по-голяма вероятност да имат ХБЗ, а също така стойността на eGFR намалява с повишаване на процента на жените 16, 22. Въпреки това в големия мултицентров регистър GWTG-HF 3 (обхващащ 89 127 души) разпространението на ХБЗ е по-голямо при мъжете, независимо от ФИ, а също така ХБЗ се е асоциира с повишена смъртност и при двата пола 3. В проучването I-PRESERVE 40, включващо пациенти със запазена ФИ, ХБЗ е също по-характерна за жените спрямо мъжете със СНзФИ – въпреки по-добрата преживяемост на жените в това проучване намалява при наличието ХБЗ 40. Испанското проучване RICA 59 (The National HF Registry under the Spanish Society of Internal Medicine), включващо 1772 пациента с ХСН също отчита, че ХБЗ е по-разпространено при жени, но в него ХБЗ не се асоциира с преживяемостта на пациентите 59. В нашето проучване се откриват също и статистически значими разлики сред жените, като тези със СНзФИ са били значимо по-често с хипертония спрямо тези със СНрФИ, докато при мъжете не се откриват статистически значими разлики според ФИ. За разлика от това мултицентровия регистър OPTIMIZE-HF 15 (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure), включващ 48,612 пациента установява подобен риск от съпътстващи заболявания и последствия и за двата пола 15.

В настоящото проучване ЗД, анемията и артериалната хипертония са сред по-често срещаните коморбидности при жените, без достигане на статистическо ниво на значимост. Този факт се установява и от други автори 1, 2, 35, 46.

ХБЗ е често срещано състояние при пациентите с ХСН, а ХБЗ и ХСН споделят много общи рискови фактори – възраст, хипертония, диабет и коронарна артериална болест 62, 64. Повече от половината пациенти с ХСН имат умерено до тежко ХБЗ. ХСН и ХБЗ са свързани помежду си - има данни, че ХБЗ е сериозен рисков фактор за тежко увреждане на сърцето, а също така и че ХСН е рисков фактор за прогресивно ХБЗ 5, 49, 65. Неконтролираната ХСН често се асоциира с бърз спад в реналната функция и адекватният контрол на ХСН може да го предотврати. И обратното е вярно – лечението на ХБЗ може да предотврати ХСН. Наличието на ХБЗ се асоциира с повишена заболеваемост и смъртност, а също така и с редуцирано прилагане на препоръчаната терапия за ХСН, която доказано подобрява заболеваемостта и смъртността 63. Хиперкалиемията е проблем при пациентите с ХСН, поради често съпътстващото ХБЗ и лекарствата, прилагани за подобряване на прогнозата 53, 58, 63. РААСи като АСЕи, АРБ и МРА се асоциират с повишен риск от хиперкалиемия, особено когато се приема комбинация от тях, като този риск се повишава при наличие на ХБЗ 33. Анализ на медикаментите приемани от пациентите с ХСН и ХБЗ в нашето проучване демонстрира, че 70.8% приемат РААСи, а 34.2% МРА, като 24.6% от тях приемат комбинация от двете групи лекарства, което повишава риска от хиперкалиемия. Хиперкалиемия е установена при 4% от хоспитализираните пациенти с ХБЗ, като 91.7% от тях приемат АСЕи/АРБ, а 8.3% МРА. Хиперкалиемията, ако не бъде коригирана може да има сериозни последствия, основно на ниво сърдечно-съдова система (понижение на скоростта на проводимост, удължаване на QRS комплекса, камерни аритмии и асистолия) и така да потенцира вече повишения риск от аритмии при болните с ХСН 6, 28, 38. Много клинични проучвания изключват пациентите с напреднало ХБЗ и тези с голям риск от хиперкалиемия, като така оставят празнина в насоките за лекарствена терапия при тези рискови пациенти 9, 10.

 В европейските насоките за лечение на СН от 2016 година са включени полимерът patiromer и неорганичният обменител на натрий-калий sodium zirconium cyclosilicate като две нови калий-свързващи средства, които са в процес на разглеждане с цел регулаторно одобрение 54. Те свързват калия в дебелото черво и така да повишат неговата екскреция и са доказали своята по-добра ефективност и по-добър профил на безопасност в сравнение със смолите, използвани с тази цел. Чрез тези нови лекарства се избягва необходимостта, пациентите със СН да променят основното си медикаментозно лечение, включващо (АСЕи, АРБ и МРА). Американската агенция по храните и лекарствата (FDA) одобрява Patiromer на 21-ви октомври 2015 година, а Европейската агенция по лекарствата (EMA) на 19-ти май 2017 година. Patiromer е орална суспензия, чието действие се състои в захващане на калия в дебелото черво и елиминирането му в кръвта. Ефектът му е потвърден в три големи проучвания – Pearl HF 51, OPAL-HK 52 и AMETHYST-DN 8.

Sodium zirconium cyclosilicate е одобрен от FDA на 18-ти май 2018, а от EMA на 5-ти април 2018 година. Packham и колектив доказват ползите му в двойно-сляпо, мултицентрово проучване (на Sodium zirconium cyclosilicate прямо плацебо в 3 различни дози) 47.

 Очаква се въвеждането на тези медикаменти в лечебната практика, така че пациентите да имат достъп до тези обещаващи средства за терапия на острата хиперкалиемия. Те са от основно значение и за поддържане на нормокалиемията и прием на медикаменти блокиращи РААС при пациентите за които те са от животосъхраняващо значение 39 .

 ХСН е сложен клиничен синдром и овладяването ѝ налага употребата на много медикаменти с потенциални странични и токсични ефекти. Digoxin е приеман от 12.5% от пациентите в настоящото проучване. Той е лекарство показано при пациенти със СНрФИ в синусов ритъм и предсърдно мъждене с бърза камерна честота, когато не могат да бъдат следвани други терапевтични възможности 54, но се асоциира с редица странични и токсични ефекти – сред които гастроинтестинални и неврологични симптоми, както и животозастрашаващи аритмии. Acenocoumarol е приеман от 22.1% пациентите – той се изписва на пациенти със СН и съпътстващо предсърдно мъждене и/или трептене. Пациентите с придружаващо предсърдно мъждене или риск от венозен тромбоемболизъм трябва да продължат антикоагулацията 54, но неговата употреба се свързва с повишен риск от хеморагии. Статините, въпреки това че не са ефективни за подобряване на прогнозата при пациентите със СНрФИ, са лекарства с доказана полза по отношение на намаляването на смъртността и заболяемостта при пациенти с атеросклеротична болест. За това пациенти, които приемат статин, поради подлежаща коронарна артериална болест или/и хиперлипидемия, трябва да се има предвид продължаване на тази терапия, но и тяхната употреба се свързва с редица странични ефекти - скелетно-мускулна токсичност и не-скелетно-мускулни странични ефекти – сред които хепатотоксичност, захарен диабет, бъбречна недостатъчност и протеинурия, неврокогнитивен и неврологичен дефицит, интракранеални хеморагии и панкреатит. Ацетилсализиловата киселина се прилага при пациентите с коронарна болест, която е най-честата подлежаща причина за СН препоръчителната дневна доза е 160-320 мг 54. В нашето проучване делът на пациентите, приемали ацетилсалицилова киселина е 52.3%. Няма данни за намаляване на смъртността/морбидността в сравнение с плацебо или ацетилсалицилова киселина при пациенти със СН без придружаваща коронарна артериална болест, а същевременно има съществен риск от гастроинтестинална хеморагия, във връзка с това лечение,особено при по-възрастни пациенти 54 .

1. ***Медикаментозно лечение на пациентите със СН***

Различни са подходите в медикаментозното лечение при СНрФИ и СНзФИ. Това предопределя и установените в проучването ни различия в основните препоръчани според европейските насоки лекарства. При популацията със СНзФИ няма установена животосъхраняваща терапия. Една от причините да няма детерминирана такава терапия при СНзФИ е фактът, че това е едно хетерогенно състояние със струпване на различни синдроми с различни характеристики, прогноза и ефект от терапията. Наскоро беше предложен нов подход, предлагащ използване на биомаркери за дефинирането на СНзФИ фенотиповете и лечение в тази насока 54, 72. Проведени са множество проучвания, оценяващи различната прогноза при СНрФИ и СНзФИ. Изводите от тях са, че смъртността при СНзФИ, за разлика от СНрФИ, e предимно поради не-сърдечносъдови причини 4. Това предполага, че преживяемостта при пациентите със СНзФИ би се подобрила с лечението на съответните съпътстващи не-сърдечносъдови заболявания. СНзФИ и СНрФИ имат различни прогностични фактори, които корелират с преживяемостта, което налага идеята, че те са две отделни състояния, а не части от един и същ болестен процес. За това и лечението за тези състояния е различно и процентното разпределение на предписваните медикаменти се различава при СНзФИ и СНрФИ. При анализ на препоръчаната в европейските насоки за ХСН терапия (АСЕи/АРБ, ББ и МРА) в настоящото проучване се установява, че МРА са предписвани значимо по-често на пациентите със СНрФИ (спрямо СНзФИ), но ББ и АСЕи/АРБ по-рядко, с достигане на статистическо ниво на значимост при АСЕи/АРБ. Тоест пациентите с най-голяма полза от доказаната, намаляваща смъртността и хоспитализацията терапия са получили по-малко от нея, спрямо тези със СНзФИ, при която данните са недостатъчни 34, 54.

Най-често предписваните лекарства, независимо от пала и фракцията на изтласкване в това проучване са бримковите диуретици. Те са най-широко използваните лекарства за намаляване на симптомите на конгестия изобщо при пациентите с ХСН, независимо от ФИ, въпреки че техният ефект върху дългосрочната прогноза на заболяването не е системно проучен. Причина са етичните съображения в дизайна на рандомизираните клинични проучвания в тази област 27.

 Проучено е интегрирането на Ivabradine в лечението на СНрФИ. Ivabradine е включен сред препоръчаното лечение за СНрФИ. Той е показан при пациенти с ФИ в синусов ритъм и сърдечна честота ≥70 уд/мин, в комбинация със стандартна терапия, включваща ББ или при непоносимост или противопоказания към лечение с ББ 54. Отчетено е, че честотата на предписване на Ivabradine е малка. Общо за пациентите с ХСН - 5.8%. Но пациентите, за които той е препоръчан в европейските насоки (със СЧ≥70 уд/мин и ФИ ≤ 35%) той е предписан в 66% от случаите, което се обяснява с факта, че Ivabradine е едно сравнително ново за страната ни лекарство (от 25 октомври 2005 г.).

 Установено е, че пациентите със СНзФИ не получават същите ползи от инхибицията на ангиотензин-конвертиращия ензим и ангиотензин рецепторната блокада, сравнено с пациентите със СНрФИ 54. Освен това няма данни дали ББ и МРА подобряват симптомите при тях. АСЕи/АРБ, МРА и ББ са доказали ефективността си при пациентите със СНрФИ, но нито едно от тях не е подобрило прогнозата на СНзФИ при клинични проучвания. Обсервационни проучвания и поданализи на клинични проучвания предполагат, но не доказват ползите от употребата на тези лекарства при СНзФИ 27.

 Това обяснява защо при изследване на най-често предписваните при ХСН лекарства се откриват много разлики в лечението на ХСН със запазена и редуцирана фракция на изтласкване, с установяване на статистически значими стойности (p-level) за някои от годините, които трае проучването. Отчетена е и положителна корелационна зависимост между лекарствата и годините, което е показател за все по-добро съобразяване с насоките на ESC.

Анализът на последната година от проучването демонстрира, че при пациентите със запазена ФИ сравнени с тези с редуцирана - приеманите ББ, АСЕи/АРБ и МРА са по-малко (съответно 82.3%, 58.1% и 27.4% спрямо 84.6%, 64.1% и 61.5%), докато процентът на приеманите калциеви антагонисти по-голям (съответно 40.3% спрямо 38.5%). Данните от 2014 година (последната година от проучването) корелират с актуални европейски проучвания, като при сравнение СНрФИ и СНзФИ се установяват статистически значими разлики при употребата на АСЕи/АРБ и ББ, които са предписвани по-често при пациенти със СНрФИ, а също така и при калциеви антагонисти, предписвани по-често на СНзФИ 32. Подобни са и данните от мета - анализa MAGGIC при над 40 000 пациенти с ХСН. В него пациентите със СНрФИ са приемали по-често АСЕи, ББ и МРА в сравнение със СНзФИ 44.

При анализ на различията в предписаната терапия според пола на пациентите в нашето проучване, се отчита че жените са получавали повече от препоръчаната терапия (АСЕи/АРБ, ББ и МРА) с достигане на статистическо ниво на значимост при АСЕи/АРБ. Това се потвържава и при разглеждане на предписването на лекарствата според пола и СНрФИ, с достигане на статистическо ниво на значимост при ББ. Проучвания в областта доказват обратната тенденция. Резултатите от Европейско мултицентрово проучване за качеството на грижата при хоспитализираните пациенти със СН съобщава, че получената терапия с АСЕи и ББ при мъже е значително повече отколкото при жени 30. Разлики в предписаната терапия с АСЕи са установени и в Европейското мултицентрово проучване на първичната грижа за болни със СН, където отново жените приемат значимо по-малко от тази терапия 11. Данни от проучване проведено в Англия демонстрират, че във всички възрасти жените по-рядко приемат лечение с АСЕи за СН 13. Въпреки същественото значение на 90-те години и повишаването на лечението с АСЕи (с повече от 40%), остава разликата в предписването според пола 13, 42.

Лечението на ХСН не се определя според пола. Правилото за терапия е да се спазват насоките за лечение, според фракцията на изтласкване на пациентите – редуцирана и запазена. В клиничните проучвания обикновено по-малко от 30% от пациентите са жени. Оценката за зависимата от пола активност на някои лекарства или класове лекарства произтичат от последващите анализи на тези проучвания. Резултатите от EuroHeart Failure Survey II сочат, че има незначими различия между мъже и жени при някои медикаменти, но това се отдава на различната етиология на сърдечната недостатъчност 45. Не са открити значими различия при разпределението на медикаментозната трапия между половете и в проучване, проведено в региона с 324 пациенти със СН 1.

Има разлики във фармакокинетичните показатели на лекарствата при жени и мъже. Телесната маса е по-ниска при жените, за това обемът на разпределение на липофилните лекарства е по-голям, а също така обемът на разпределение на хидрофилните субстанции е по-малък. Освен това активността на CYP450 изоензимите се различава при мъже и жени. Последствията от това са важни за действието на бета-блокери (CYP2D6 с по-голяма активност при мъже – субстрат Metoprolol) и калциеви антагонисти (CYP3A4 с по-голяма активност при жени – субстрати Diltiazem, Verapamil), чието действие съответно е повишено и понижено при жени 26.

Въпреки, че няма доказващи данни, се смята че АСЕи са по-слабо ефективни при жените спрямо мъжете. В проучванията Consensus-168 и SOLVD 69, намаляването на смъртността е била 5% при жени спрямо 30-40% при мъжете. Също така кашлицата като страничен ефект се среща по-често при жени. Възможна причина за намалената ефикасност на АСЕи може би е преобладаването на СНзФИ при жените, при която блокирането на РААС системата не е така ефикасно за подобряване на прогнозата. В тези проучвания се забелязва, че за разлика от АСЕи, при АРБ не се наблюдават полови различия в употребата 68, 69. Обобщението е, че АСЕи са по-малко ефективни при жените с ХСН (спрямо мъжете), но особено ефективни при тази част, които са със СНрФИ. При ББ сравнителната ефикасност при мъже и жени е една и съща, но в някои случаи е по-добре проявена при жените. Най-вероятното обяснение на това явление е, че CYP450 изоензимите свързани с метаболизма на ББ са с повишена активност при мъжете и за това активността на лекарствата е повишена при жени 17, 55, 56, 61.

1. ***Придъжане към препоръките за лечение на СН от европейските ръководства***

Придържането към препоръките за лечение на СН на ESC се асоциира с по-добрата прогноза на пациентите. Има много проведени проучвания, подкрепящи тази теза и тъй като препоръчаната терапия е основно за СНрФИ, в тях са анализирани пациенти с диагноза СНрФИ 29, 31, 36. АСЕи (АРБ като тяхна алтернатива), МРА и ББ доказано подобряват прогнозата при пациенти със СНрФИ и те се препоръчват за лечение на всеки пациент със СНрФИ, ако липсват противопоказания или непоносимост 54.

За това проучихме честотата на предписване на тези основни лекарства, при което е установена положителна тенденция. За да бъде изчислен реалният процент на непридържане към насоките са отчетени противопоказанията на пациентите. Така реалният процент на неспазване се ограничи до пациентите, които не са приемали препоръчаните им медикаменти, без да имат противопоказание за това.

Резултатите сочат, че се отбелязва намаляване на процента на неспазване на препоръките за лечение на СНрФИ, с оглед на противопоказанията за препоръчаните невро-хормонални антагонисти през петте години, които продължава проучването. Неспазването за ACEи/АРБ, ББ и МРА е съответно 26.9%, 15.7% и 25.4%. Изводът е, че процентът на неспазване на гайдлайните у нас е голям, сравнен с европейски регистри. Според данни от регистър обхващащ 12 440 от 21 страни за периода май 2011 до април 2013 година - неспазването за ACEи/АРБ, ББ и МРА е съответно 3.2%; 2.3% и 5.4% 36. Въпреки това тенденцията у нас се подобрява в годините, доказателство за което е отрицателната корелационна зависимост на процента на неспазване за годините на проучването.

1. **Заключение**
2. Проведено е петгодишно проучване при пациенти с ХСН по отношение на техните демографски признаци, съпътстващи заболявания и предписаното им лечение при изписване от болница.
3. Направен е изчерпателен анализ на разпределението на съпътстващите заболявания при пациентите, според техния пол и фракция на изтласкване.
4. Обобщени са данните за приеманата от пациентите терапия и е анализирано предписването на лекарствата според ФИ и пола на пациентите.
5. Оценено е спазването на насоките за лечение на ХСН от европейските ръководства по кардиология у нас.
6. **Изводи**
7. Систематизирани и обобщени са демографските данни и медикаментозното лечение на 535 хоспитализирани пациенти със сърдечна недостатъчност, със запазена и редуцирана фракция на изтласкване, проследени за период от пет години.
8. В настоящото проучване преобладаващи са възрастните пациенти, женският пол и СНзФИ. Мъжете преобладават сред пациентите със СНрФИ, а жените сред тези със СНзФИ.
9. Хроничното бъбречно заболяване е най-разпространената коморбидност в популацията от проучените пациенти (56.3%), следвана от артериалната хипертония (49%), захарния диабет (40%), анемията (30.1%) и ХОББ (14.4%).
10. Установява се, че най-често предписваните лекарства след бримковите диуретици са бета-блокерите, АСЕи/АРБ и МРА, а Ivabradine е предписван с най-малка честота. Установени са разлики между СНрФИ и СНзФИ в предписваната препоръчана терапия.
11. При хоспитализираните пациентите със СН са установени редица коморбидности, водещи до непредписване на медикаменти, повишен риск от хиперкалиемия и други потенциални странични и токсични ефекти.
12. При проследяване на предписваната терапия в изследвания 5-годишен период се установява все по-добро придържане към препоръките за лечение на СН. През последната година от проучването фармакотерапията се доближава в най-голяма степен до водещи европейски регистри.
13. **Справка за приносите на дисертационния труд**

 1. Систематизирани и обобщени са демографските данни и медикаментозното лечение на 535 хоспитализирани пациенти със сърдечна недостатъчност, със запазена и редуцирана фракция на изтласкване, за период от пет години.

2. Проучена е фармакологичната терапия на пациентите със СН и е разгледана и сравнена според пола и ФИ на пациентите.

3. Идентифицирани са най-честите придружаващи заболявания при болните със СН и са разпределени и сравнени според пола на пациентите и ФИ.

4. Оценено е придържането към лечението на СН според европейските препоръки, като е извършена корекция според коморбидностите.

5. Проследени са фармакологичната терапия и демографските показатели за пет годишен период и е установена динамика и в двете групи показатели.

1. **СПИСЪК НА ПУБЛИКАЦИИТЕ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД**
	1. Hvarchanova N, Georgieva M, Kanazirev B. Changing Trends in Heart Failure Patient’s Hospitalization and Treatment in 2010-2014. Internation Journal of Medical and Health Research. 2017, Volume 3, Issue 11, 54-58. ISSN: 2454-9142, RJIF Impact Factor: 5.54
	2. Hvarchanova N, Georgieva M, Kanazirev B. Gender Differences in Comorbidities of

Heart Failure Patients with Preserved or Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. WebmedCentralCARDIOLOGY 2018;9 (3):WMC005439

* 1. Хвърчанова Н, Георгиева М, Каназирев Б. Тенденции в медикаментозното лечение при хоспитализирани болни по повод на хронична обострена сърдечна недостатъчност със запазена и редуцирана фракция на изтласкване. Варненски медицински форум, 2018; 7(1):53-58
	2. Хвърчанова Н, Георгиева М, Каназирев Б. Полови различия в лечението на пациенти с хронична сърдечна недостатъчност и запазена или редуцирана фракция на изтласкване за периода 2010-2014 година. Наука Фармакология, 2018 (под печат)
1. **СПИСЪК НА УЧАСТИЯТА, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД**
2. Hvarchanova N, Kehayova G, Radeva M, Dimitrova S, Georgieva M, Marinov P, Georgiev K, Sabeva Yu, Kanazirev B. The role of beta - blockers in chronic heart failure. 26-th Annual Assembly, International Medical Association Bulgaria (IMAB), 12-15 May 2016 Golden sands, Varna, Bulgaria.
3. Хвърчанова Н, Георгиева М, Каназирев Б. Бета-блокер и Ивабрадин при хронична сърдечна недостатъчност. Национална конференция по клинична токсикология. 29.09.2017 - 01.10.2017 г. к.к. Слънчев бряг.
4. Хвърчанова Н, Георгиева М, Каназирев Б. Риск от хиперкалиемия при пациенти със сърдечна недостатъчност и нови възможности за лечение. IV Варненски фармацевтичен бизнес форум, 27-29 октомври 2017 г. Варна. Scripta Scientifica Pharmaceutica, 2017 vol 4, suppl 2,ISSN 2367-6000 , абстракт, 49.
5. Хвърчанова Н, Георгиева М, Каназирев Б. Тенденции в медикаментозното лечение при хоспитализирани болни по повод на хронична обострена сърдечна недостатъчност със запазена и редуцирана фракция на изтласкване. „75 години Медицински колеж – Варна“, 17-18 ноември 2017 г. Варна, Варненски медицински форум , том 6, приложение 1, ISSN 1314 -8338, абстракт, 129.
6. Hvarchanova N, Georgieva M, Kanazirev B. Gender differences in comorbidities of heart failure patients for the period 2010 – 2014. 28-th Annual Assembly, International Medical Association Bulgaria (IMAB), 13 - 16 May 2018 Golden sands, Varna, Bulgaria.