

Специализиран Научен Съвет по Кардиология

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
“Проф. Д-р Параскев Стоянов” - гр. Варна
Катедра по Пропedeutика на Вътрешни Болести**

д-р Бранимир Николов Каназирев

**Преживяемост и прогноза при пациенти със
сърдечна недостатъчност и нарушена
левокамерна систолна и сегментна функция**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертация за присъждане на научна и образователна степен
„доктор”

**Научна специалност: Кардиология
Шифър на специалността: 03.01.47**

Научен ръководител: Доц. д-р Жанета Георгиева Тянева, дм

Официални рецензенти:

Доц. д-р Атанас Пенев, дм
Проф. д-р Николай Пенков, дмн

Варна, 2011

Дисертационният труд съдържа 168 стандартни печатни страници и е онагледен с 56 таблици, 41 фигури и едно приложение. Библиографията включва 401 заглавия, 7 на кирилица и 394 на латиница

Защитата на дисертационния труд ще се състои на2011 отчаса в аудитория „Проф. д-р Владимир Иванов” на МБАЛ „Света Марина” - Варна

СЪДЪРЖАНИЕ

1. Въведение	4
2. Предпоставки.....	4
3. Цел и задачи.....	5
4. Материали и методи.....	6
5. Резултати и обсъждане.....	11
5.1. Проследяване на прогнозата, преживяемостта, смъртността и начините на настъпване на смъртта при пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност и нарушена левокамерна систолна и сегментна функция в продължение на 1, 2, 3, 4, 5 и 8-годишен период.....	11
5.2. Създаване на прогностичен модел на сърдечна недостатъчност въз основа на изходни клинични и инструментални показатели - индекс на сегментна кинетика, сърдечна честота, продължителност на QRS интервала, ЕКГ ритъма (синусов или предсърдно мъждене), систолното артериално налягане.....	21
6. Обсъждане	50
7. Заключение.....	53
8. Изводи.....	53
9. Справка за приносите на дисертационния труд	54
10. Публикации във връзка с дисертационния труд	55
11. Summary	56

1. Въведение

Сърдечна недостатъчност е единствената категория в сърдечно-съдовата патология през последните 25 години, при която заболяемостта и болестността, смъртността, броя на хоспитализациите и финансовите разходите са нараствали и продължават да нарастват. Тази епидемия парадоксално се подхранва от повишената преживяемост и намаляване на смъртността при другите сърдечно-съдови болести, а също и от нарастващия брой възрастни пациенти, развиващи левокамерна сърдечна недостатъчност на базата на хронична коронарна и хипертонична болест. Петдесет и една страни в Европейския съюз с население от 900 милиона души имат около 15 милиона пациенти със сърдечна недостатъчност. Сърдечната недостатъчност засяга над 5 милиона души в САЩ и е причина за над 1 милион хоспитализации и над 300 000 смъртни случая годишно. Крайните годишни суми, изразходвани по този повод в Европа и в САЩ надхвърлят няколко десетки милиарда и се предполага, че разпространението на сърдечната недостатъчност и финансовата ѝ тежест върху здравеопазването ще продължават да нарастват. В България през 2009 година по данни на националната статистика от сърдечна недостатъчност са починали 20 801 души. Прогнозата на пациентите със сърдечна недостатъчност и увредена помпена и сегментна функция е важен елемент от общата преценка на стратификация на риска и вида на предприеманото лечение. През последните десетилетия се постигна значителен напредък в подобряване преживяемостта на пациентите със сърдечна недостатъчност както с медикаментозни средства, така и с електронно-механични устройства. Като основни причини за настъпване на смърт при пациентите със сърдечна недостатъчност понастоящем се приемат нарушение в ритъма - ритъмната смърт и нарушение в помпената функция -циркулаторна недостатъчност. Установени са множество и различни фактори, намаляващи преживяемостта на пациентите със сърдечна недостатъчност и са създадени множество модели за оценка на прогнозата на сърдечната недостатъчност.

2. Предпоставки

1. *Липсата на данни за преживяемостта и прогнозата , смъртността и начините на настъпване на смъртта при пациенти със сърдечна недостатъчност и нарушена левокамерна функция в страната*
2. *Кратко, средно и дългосрочно проследяване на пациенти с левокамерна дисфункция.*
3. *Годишно отчитане на смъртността на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8 година.*
4. *Проследяване на преживяемостта по пол.*
5. *Динамика в честотата на смъртността в хода на краткосрочното и дългосрочно проследяване.*

6. Профил на начините на настъпване на смъртта в проценти.
7. Създаване на прогностичен модел за оценка на риска при сърдечна недостатъчност с левокамерна дисфункция.
8. Промоция на използването на индекса на сегментна кинетика в ежеднезната практика.
9. Използване на рутинни показатели за оценка на прогнозата като сърдечна честота, систолно артериално налягане, синусов ритъм или предсърдно мъждене, индекс на сегментна кинетика.
10. Приложение на данните от смъртността и прогностичния модел в клиничната практика.

3. Цел и задачи на проучването

Цел

1. Проследяване на прогнозата, преживяемостта, смъртността и начините на настъпване на смъртта при пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност и нарушена левокамерна систолна и сегментна функция в продължение на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8-годишен период
2. Създаване на прогностичен модел на сърдечна недостатъчност въз основа на изходни клинични и инструментални показатели - индекс на сегментна кинетика, сърдечна честота, продължителност на QRS интервала, ЕКГ ритъма (синусово или предсърдно мъждене), систолното артериално налягане.

Задачи

1. Да се изчисли процентно смъртността на годишна база за краткосрочен период, за средносрочен и за дългосрочен.
2. Да се изчислят процентно начините на настъпване на смъртта и да се съпоставят.
3. Да се осмислят клинично, терапевтично и прогностично получените резултати.
4. Да се създаде работещ прогностичен модел на сърдечната недостатъчност.
5. Да се осмисли прогностичното значение на използваните индекси при оценка на бъдещето на пациента със сърдечна недостатъчност.
6. Да се приложат получените статистически данни в клиничната практика.

4. Клиничен материал и методи на изследване

4.1. Пациенти

Мъже и жени на възраст над 18 години с клинични признаци на хронична сърдечна недостатъчност, левокамерна дисфункция и подлежаща причина исхемична болест на сърцето, идиопатична дилатативна кардиомиопатия, хипертония болест на сърцето с левокамерна дилатация, но без хемодинамично значимо клапно заболяване. За включване се проведе симптом лимитиран модифициран за сърдечна недостатъчност велоергометричен тест с прооъжителност по 2 мин на стъпало с не по-малко от 2 и не повече от 12 минути продължителност на натоварването за изключване на I и IV функционален клас сърдечна недостатъчност по НЙКА. Пациентите отговаряща на тази рандомизация трябва да отговарят и на включващия критерии на индекс на сегментна кинетика по-малък от 1.67 и отговарящ на фракция на изтласкване по-малка от 49.5% и на изключващите критерии от таблица 1

Критерии за включване:

- Възраст: 18 години или повече
- Симптоматична хронична сърдечна недостатъчност (NYHA клас II-III)
- Индекс на сегментна кинетика ≤ 1.67 (съответстващи на левокамерната фракция на изтласкване $\leq 50\%$)
- Модифициран велоергометричен тест продължаващ повече от 2 минути и не надвишаващ 12 мин.

Критерии за изключване:

1. Хронична сърдечна недостатъчност NYHA клас I или IV
2. Анамнеза за сърдечен арест или симптоматично продължителна камерна тахикардия, синдром на болния синусов възел или 2-ри или 3-та степен AV-блок с поставен пейсмейкър
3. Вродено сърдечно заболяване, хипертрофична кардиомиопатия, рестриктивна кардиомиопатия
4. Инфаркт на миокарда и нестабилна стенокардия в рамките на предшестващите 3 месеца
5. Сърдечна хирургия или коронарна интервенция в рамките на предшестващите 3 месеца или при които се планира такава
6. Симптоматична периферна артериална болест в покой
7. Хронична бъбречна недостатъчност с креатинин над 168 мкг/л
8. Хронична обструктивна белодробна болест
9. Анемия с хемоглобин под 100г/л
10. Инсулино-зависим захарен диабет или неинсулинозависим захарен диабет със съдови усложнения

11. Неконтролирана хипертония (систолично АН>175 mmHg или диастолично КН>105 mmHg)
12. Хемодинамично значителна клапно заболяване
13. Злокачествени или други тежки заболявания намаляващи преживяемостта
14. Известна злоупотреба с алкохол или наркотици

145 пациенти с данни за коронарна болест на сърцето или дилатативна кардиомиопатия и наличие на сърдечна недостатъчност с левокамерна дисфункция II-III функционален клас по НЙКА с *индекс на сегментна кинетика** < 1.67 (отговарящ на фракция на изтласкване <50%) са проследени по отношение *смъртността* от общи и сърдечно-съдови причини в зависимост от *входящите* им клинични, биохимични, електрокардиографски и ехокардиографски показатели на фона на стандартно лечение за сърдечната недостатъчност. Пациентите са без значими съпътстващи заболявания, с нормална бъбречна функция и без анемия. Проследяването на пациентите е извършено в периода 1999-2010 като през първите две години е извършено проспективно с периодични прегледи, включващи клинично, лабораторно и ЕКГ изследвания и хоспитализации при необходимост. След този период до края на проучването проследяването е извършено чрез контакти с пациентите и близките, както и от тяхна медицинска документация - епикризи, смъртни актове и други. Преживяемостта е закръглена с точност до един месец и е отчитана за всеки пациент поотделно по броя на преживяните месеци. Смъртността е класифицирана като обща смъртност и сърдечно-съдова смъртност. Общата смъртност е дефинирана като смърт от сърдечно-съдово и несърдечно-съдово естество. Сърдечно-съдовата смъртност включва внезапна сърдечна смърт, остра циркулаторна сърдечна недостатъчност/кардиогенен шок, фатален миокарден инфаркт, мозъчен инсулт, белодробна тромбоемболия, аортна дисекция. Внезапна сърдечна смърт се дефинира като i) наблюдавана смърт - настъпила до 1 час след началото на оплаквания, ii) ненаблюдавана смърт - настъпила за по-малко от 24 часа при липса на предшестваща прогресивна циркулаторна или друга причина за смърт, iii) смърт по време на приложена ресусцитация. Обострена сърдечна недостатъчност - настъпила вследствие на прогресивно влошаване на помпената сърдечна функция до степен на на циркулаторна недостатъчност.

Сто и деветнадесет пациенти с данни от дългосрочното проследяване са участвували в конструирането на прогностичен модел на сърдечна недостатъчност на базата на двегодишно проследяване. Избраният модел за прогноза на сърдечната недостатъчност е апробиран при същите болни при средносрочно (четири години) и дългосрочно (осем години) проследяване.

4.2. Методи

Използваните демографски, клинични, биохимични и инструментални показатели включват:

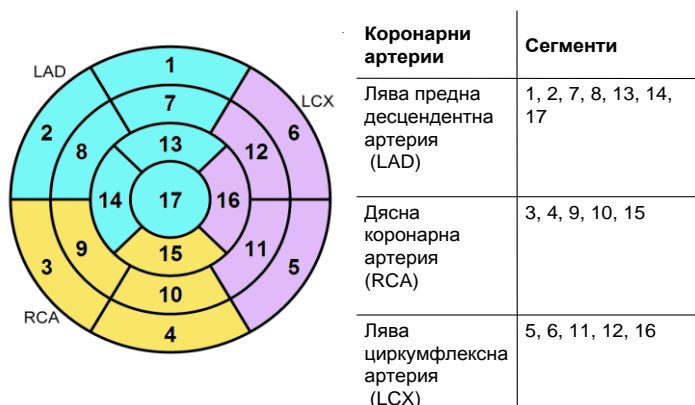
- пол, възраст, индекс на телесната маса - BMI, телесна площ - BSA, хемоглобин, диабет и холестерол, анамнеза за АХ, функционален клас сърдечна недостатъчност;
 - ехокардиографски показател - *индекс сегментната кинетика (wall motion index);
 - ЕКГ-ритъм - синусов ритъм/предсърдно мъждене-6-канален електрокардиограф
 - QRS продължителност- 6-канален електрокардиограф с ръчно измерване на продължителността на QRS комплекса в отвеждане V5
 - сърдечна честота в покой - от ЕКГ запис на 5 комплекса със средна аритметична при синусов ритъм и 10 комплекса със средна аритметична при предсърдно мъждене
 - артериално налягане в покой - с две последователни измервания на артериалното налягане в седнало положение.
- ◆ Критериите за идиопатична дилатативна кардиомиопатия се базират на ехокардиографското изследване и включват дифузна хипокинезия, увеличени левокамерни обеми и размери и липса на левокамерна хипертрофия.

*индекс на сегментна кинетика-обърнат (ИСК) - wall motion index -reversed ** (WMI) - нормални стойности 2.0 - изчислен от кинетиката на 16-сегментен модел (2-нормокинезия, 1-хипокинезия, 0-акинезия, -1-дискинезия) (<1.65 - (умножен по 0.3) съответства на фракция на изтласкване на лявата камера под 50%) - от пет ехокардиографски позиции-парастернална дълга ос, парастернална къса ос, апикална четирикухинна, апикална двукухинна, апикална -дълга ос с изчисляване по 16-сегментен модел.

*Heger JJ, Weymann AE, Wann IS, Rogers EW, Dillon JC, Feigenbaum H. Cross-sectional echocardiographic analysis of the extent of left ventricular asynergy in acute myocardial infarction. *Circulation* 1980;61:1113-1118.

**Berning J, Steensgaard-Hansen F. Early estimation of risk by echocardiographic determination of wall motion index in an unselected population with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990;65:567-576.

Левокамерен сегментен модел Биволско око Bull's eye



4.3. Статистика

4.3.1. **Метод на статистическа групировка на данните** - променливите са подредени според вида си във вариационни, интервални, категорийни статистически редове

4.3.2. **Метод на статистическо оценяване** - точкови оценки - за средни аритметични на непрекъснати променливи и интервални оценки за статистическа значимост - p и интервал на доверителност (CI)

4.3.3. **Корелационен анализ** - за линейна корелация по Pearson с коефициент на корелация r на непрекъснати променливи

4.3.4. **Непараметричен анализ** - за оценка на дефинитивни признаци с критерий хи-квадрат по Pearson

4.3.5. **Дисперсионен анализ** - на вариабилността на непрекъснатите променливи (ANOVA)

4.3.6. **Вариационен анализ** - за сравняване на непрекъснати променливи с T -критерия на Student-Fisher

4.3.7. **Множествен регресионен пропорционален рисков анализ по Cox** - за оценка на независимия ефект на отделните непрекъснати променливи и дефинитивни фактори върху преживяемостта се използва еднофакторен и многофакторен (множествен) регресионен анализ в общ (единичен) модел с оценка на статистическата значимост на участващите компоненти. Приложен бе и методът на пропорционален риск (hazard ratio) за оценка на предсказваща сила на факторите върху промяната на риска, въз основа на което бе и конструиран прогностичен модел на риска.

4.3.8. **Криви на преживяемостта по метода на Kaplan-Meier** - за оценка на преживяемостта във времето, както и за дихотомизация (разделяне на подгрупи) на участващите променливи фактори при ниво на значимост по-малко от 0.05.

4.3.9. **Криви на сензитивността и специфичността (Receiver operating characteristic)** - за оценка на сензитивността и специфичността на променливите за предсказване на начините на настъпване на леталния изход.

4.3.10. **Графични методи към тези статистически обработки**

В обработката на данните като първа стъпка е използван дескриптивен анализ. Категоричните променливи са представени като честоти в проценти. Непрекъснатите променливи са представени като средни стойности със стандартни отклонения. Категоричните променливи са сравнявани с хи-квадрат теста, непрекъснатите променливи с Т-теста на Фишер. За да се идентифицират отделните параметри е извършен множествен регресионен анализ по метода на Кокс. Първо са изчислени корелационните коефициенти между всичките кандидат променливи, но не са намерени такива с корелация по Pearson повече от $r > 0.4$, за да бъдат елиминирани по-слабите предиктори. След това е оценявана силата на взаимовръзката между кандидат-променливата и смъртността с възрастово-коригиран рисков пропорционален модел на Кокс. За да се определи коя от тези променливи независимо предсказва смъртността, всички те са вкарани в рисков пропорционален модел. От този мултивариационен модел са подбрани променливите, които независимо предсказват смъртността (при $p < 0.05$), за да се включат в т.н. Прогностичен модел за сърдечна недостатъчност. За да се получи стойността на точкуване на всяка променлива използвахме пропорционалния риск на всяка променлива т.е. прогнозната промяна в риска за единица увеличение в променливата-предиктор. След това на различните нива пропорционален риск с използване на т.н. статистическо число на Wald се приписват точкови стойности, отговарящи на статистическата сила на предсказване на използваната променлива. В модела за по-голяма пълнота бяха включени и допълнителни индекси, макар и с гранична статистическа значимост. Използвана е и статистическа оценка на комбинацията сензитивност-специфичност чрез метода ROC (receiver operating characteristic) при оценка на връзката на начините на настъпване на смъртта с използваните показатели. Всички анализи са осъществени с помощта на SPSS за Windows (версия 14), като p -стойност $< 0,05$ беше считана за статистически значима.

5. Резултати и обсъждане

5.1. Проследяване на преживяемостта и прогнозата, смъртността и начините на настъпване на смъртта при пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност и нарушена левокамерна систолна и сегментна функция в продължение на 1, 2, 3, 4, 5, 6,7 и 8-годишен период

Основните демографски характеристики, биохимични показатели, рискови фактори, прилагани медикаменти и изследвани показатели са представени на Таблица 1.

<i>Основни характеристики</i>	
Възраст	59,6 ± 10,9
Пол	
Мъже	86%
Жени	14%
ТП м ²	1,92 ± 0,19
ИТМ	26,8 ± 4,01
<i>Рискови фактори</i>	
Хипертония	56,7 %
Диабет	15,9 %
<i>Изследвани показатели</i>	
ЕКГ Синусов	64 %
Несинусов	36 %
Индекс на сегментна кинетика	0,89 ± 0,29
QRS продължителност msec	118 ± 31
Сърдечна честота уд/м	84 ± 12
Систолно артериално налягане мм Hg	128 ± 13
Диастолно артериално налягане мм Hg	81 ± 9
<i>Биохимични показатели</i>	
Холестерол ммол/л	5.02 ± 1,02
Хемоглобин г/л	132 ± 13
Креатинин мкмл/л	99 ± 27
<i>Медикаменти</i>	
➤ АСЕ инхибитори	77%
➤ Бета-блокери	17 %
➤ Антиагреганти	66 %
➤ Антикоагуланти	11 %
➤ Калциеви антагонисти	6 %
➤ Кордарон	15 %
➤ Дигиталис	75 %
➤ Диуретици	92 %
➤ Нитрати	72 %

През първите две години са починали 44 пациенти и 8 са отпаднали от проследяването и данните за смъртността в абсолютни и процентни стойности са показани на таблици 2 и 3 и графики 1, 2 и 3. На графика 4 е показана кумулативната две-годишна смъртност по Каплан-Майер.

Таблица 2. Преживяемост и смъртност общо и по причини за смърт на 3, 6, 12 и 24 месеца

	3 месеца	6 месеца	12 месеца	24 месеца
Преживяли	143	130	120	93
Починали	2	14	21	44
Отпаднали	0	1	4	8
Внезапна СС	2	10	13	22
Остра СН	0	2	3	7
Фатален МИ	0	0	1	4
Инсулт	0	1	2	3
Други	0	1	1	2

Графика 1

Преживяемост на 3, 6, 12 и 24 месеца

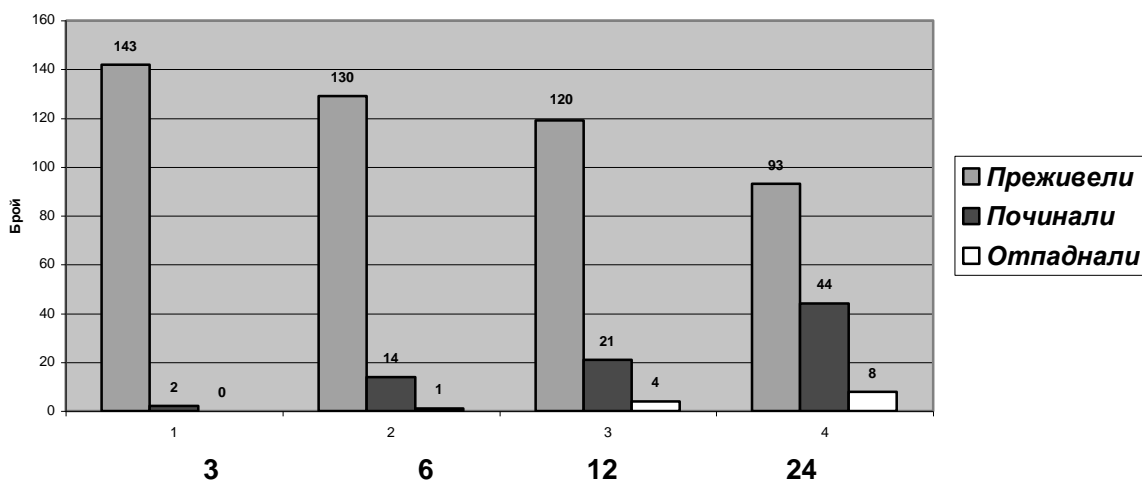
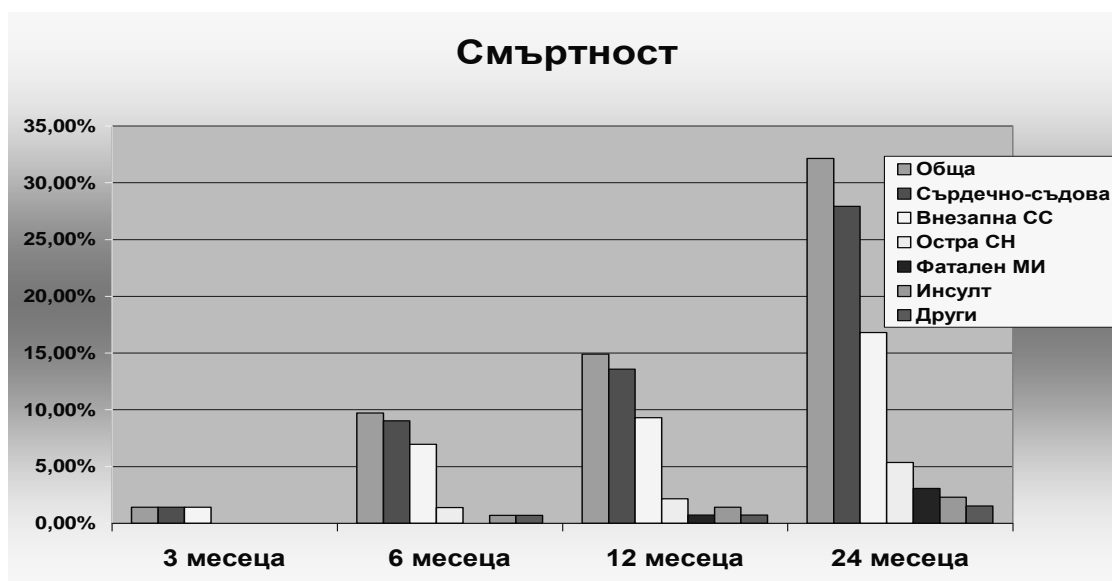


Таблица 3. Обща и сърдечно-съдова смъртност в проценти за период от 24 месеца

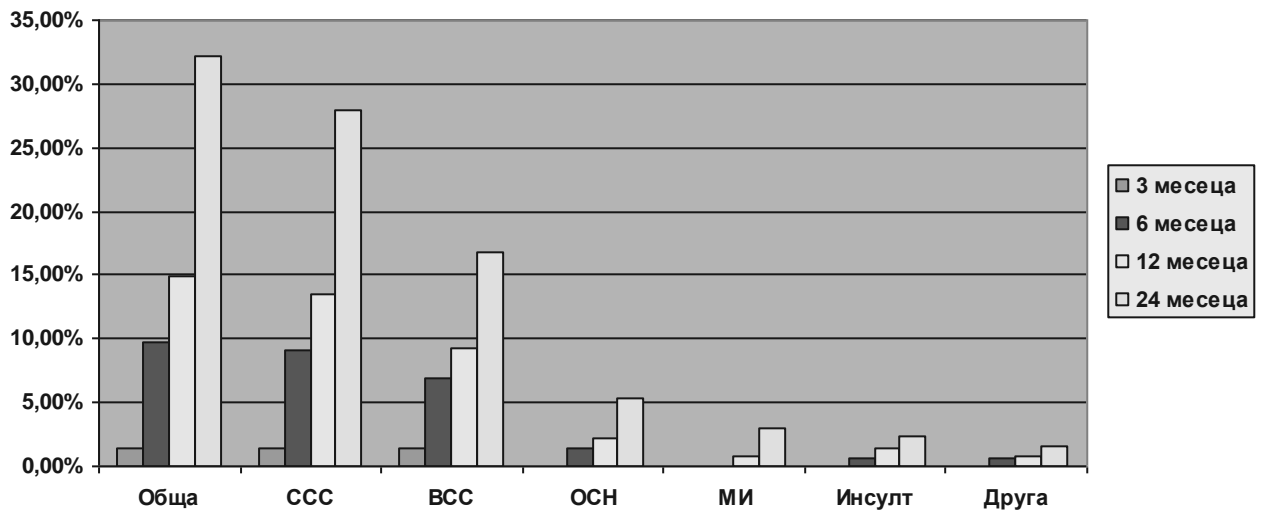
Смъртност	3 месеца	6 месеца	12 месеца	24 месеца
Обща	1,40%	9,70%	14,90%	32,12%
Сърдечно-съдова	1,40%	9,03%	13,57%	27,90%
Внезапна СС	1,40%	6,94%	9,29%	16,79%
Остра СН	0%	1,39%	2,14%	5,34%
Фатален МИ	0%	0%	0,71%	3,05%
Инсулт	0%	0,70%	1,42%	2,29%
Друга	0%	0,70%	0,71%	1,53%

Графика 2. Смъртност на 3, 6, 12 и 24 месец по причини в проценти

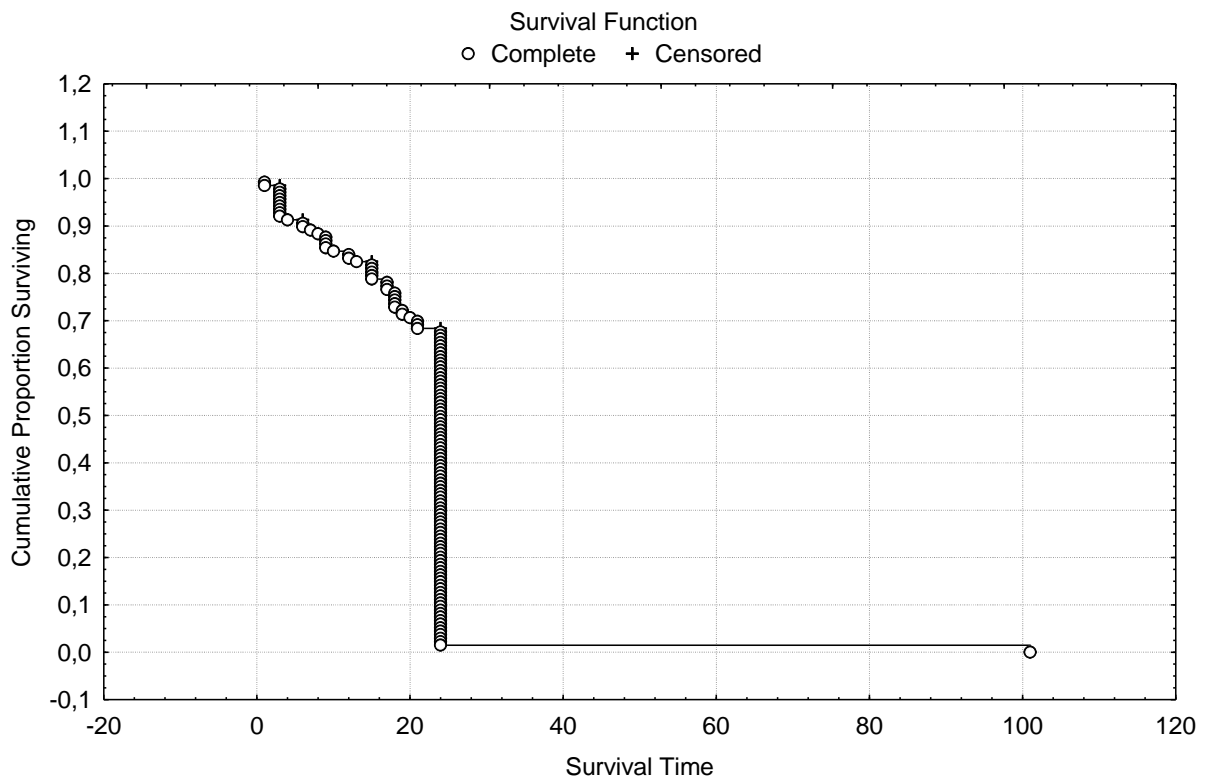


Графика 3

Смъртност за 3,6,12 и 24 месеца по причини в проценти



Графика 4. 24- месечна кумулативна преживяемост по Каплан Майер



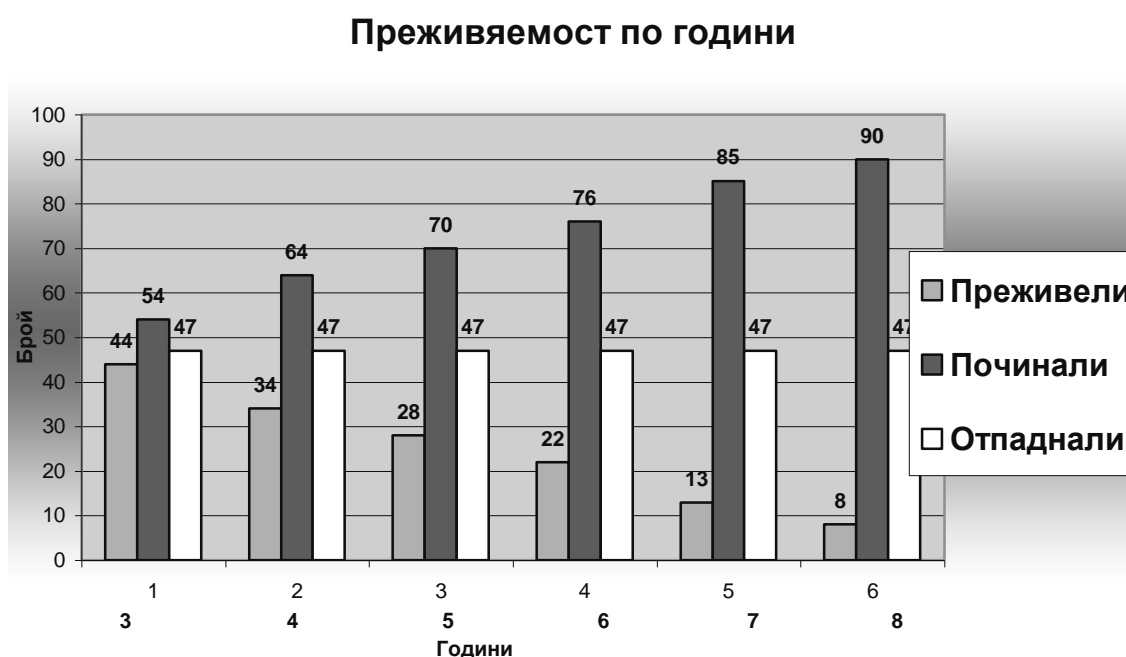
Проследяването на смъртността в абсолютни стойности и в процентно изражение за периода от 3-тата до 8-мата година е показано на таблици 4 и 5 и графики 5, 6 и 7. На графика 8 е показана кумулативната смъртност по

Каплан-Майер за целия период от началото до края на проследяването - от 1-вата до 8-мата година.

Таблица 4. Преживяемост и смъртност общо и по причини за смърт за периода 3-та до 8-ма година

	3-година	4-година	5-година	6-година	7-година	8-година
Преживяли	44	34	28	22	13	8
Починали	54	64	70	76	85	90
Отпаднали	47	47	47	47	47	47
Внезапна СС	3	3	4	6	8	9
Остра СН	28	31	33	36	40	41
Фатален МИ	8	9	11	11	13	14
Инсулт	5	6	6	6	7	7
Други	3	3	4	4	4	5

Графика 5. Преживяемост и смъртност общо и по причини за смърт за периода 3-та до 8-ма година



Графика 6. Преживяемост и смъртност общо и по причини за смърт за периода 3-та до 8-ма година

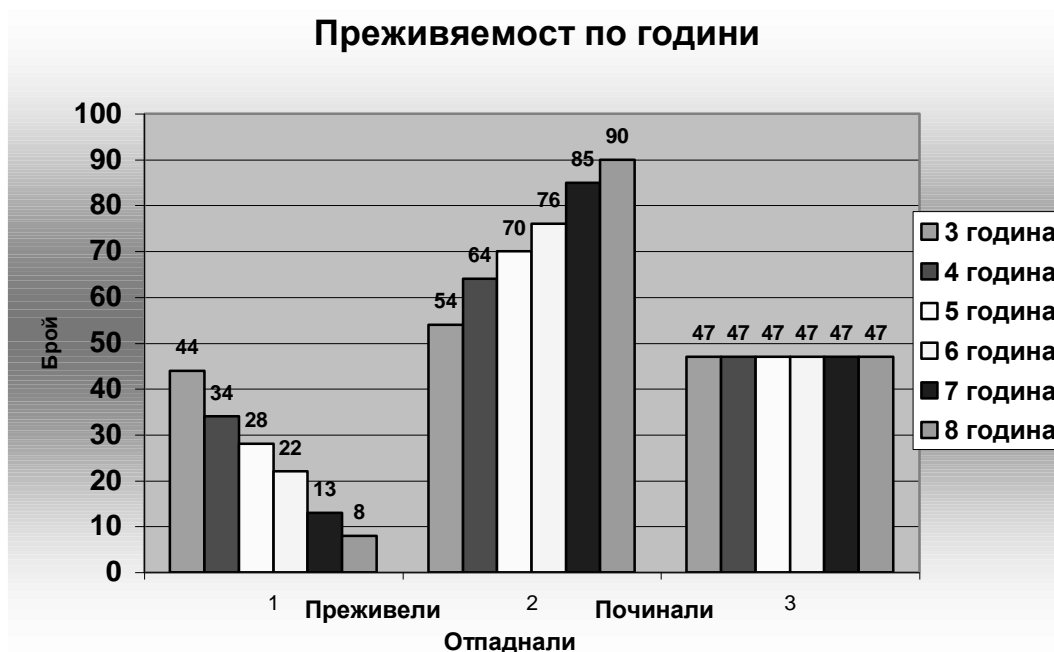


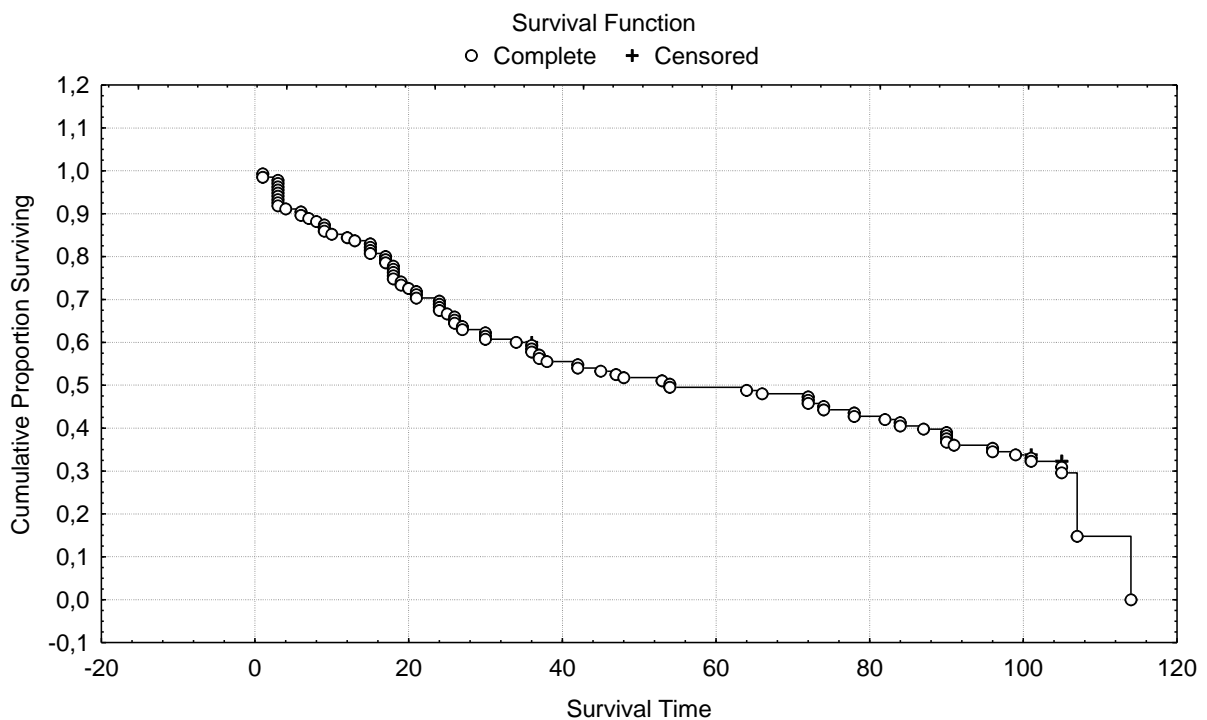
Таблица 5. Смъртност общо и по причини за смърт за периода 3-та до 8-ма година

	3-година	4-година	5-година	6-година	7-година	8-година
Обща	55,10%	65,31%	71,43%	77,55%	86,93%	91,84%
Сърд-съдова	48,35%	56,98%	61,45%	67,06%	75,29%	79,76%
Внезапна СС	30,27%	36,14%	39,75%	42,35%	47,05%	48,80%
Остра СН	8,79%	10,46%	9,63%	12,94%	15,29%	16,67%
Фатален МИ	5,49%	6,98%	7,23%	7,05%	8,23%	8,33%
Инсулт	3,29%	3,48%	4,82%	4,70%	4,70%	5,95%
Други	3,29%	3,48%	4,82%	7,06%	9,41%	10,71%

Графика 7



Графика 5. 8 годишна кумулативна преживяемост по Каплан Майер



Кривата на преживяемостта е по-стръмна през първите 40 месеца след началото на проследяването, след което наклонът значително намалява,

при което може да се заключи, че първите 40 месеца са критични за преживяемостта.

Обобщените данни от 3-я месец до края на 8-мата година в абсолютни стойности и в проценти на общата и сърдечно-съдовата смъртност са показани на таблица 6. На таблици 7 и 8 са показани относителната сърдечно-съдова смъртност по причини и проценти от 3-я месец до края на 8-мата година.

Таблица 6. Обща и сърдечно-съдова смъртност по причини абсолютно в проценти и кумулативно по време до края на проследяването

СМЪРТНОСТ	Обща	ССС	ВСС	ОСН	МИ	Инсулт	Друга
3 месеца	1.40%	1.40%	1.40%	0%	0%	0%	0%
6 месеца	9.70%	9.03%	6.94%	1.39%	0%	0.70%	0.70%
12 месеца	14.90%	13.57%	9.29%	2.14%	0.71%	1.42%	0.71%
24 месеца	32.12%	27.90%	16.79%	5.34%	3.05%	2.29%	1.53%
3 години	55.10%	48.35%	30.27%	8.79%	5.49%	3.29%	3.29%
4 години	65.31%	56.98%	36.14%	10.46%	6.98%	3.48%	3.48%
5 години	71.43%	61.45%	39.75%	9.63%	7.23%	4.82%	4.82%
6 години	77.55%	67.06%	42.35%	12.94%	7.05%	4.70%	7.06%
7 години	86.93%	75.29%	47.05%	15.29%	8.23%	4.70%	9.41%
8 години	91.84%	73.25%	46.51%	18.56%	9.30%	5.81%	10.46%

Таблица 7. Относителна сърдечно-съдова смъртност по причини в проценти по време до края на втората година

Относителна смъртност %	3 месеца	6 месеца	12 месеца	24 месеца
Внезапна СС	100	76,92	68,42	61,11
Остра СН	0	15,38	15,79	19,44
Фатален МИ	0	0	10,02	11,11
Инсулт	0	7,69	5,26	8,33
ССС	100	92,86	95	94,7

Таблица 8. Относителна сърдечно-съдова смъртност по причини в проценти и по време до края на осмата година

Относителна смъртност%	3-година	4-година	5-година	6-година	7-година	8-година
Внезапна СС	63,63	63,27	61,11	63,16	62,5	61,19
Остра СН	18,18	18,37	20,37	19,3	20,31	20,9
Фатален МИ	11,36	12,24	11,11	10,53	10,93	10,44
Инсулт	6,81	6,12	7,41	7,02	6,25	7,46
ССС	93,61	96,08	93,1	90,48	88,89	88,16

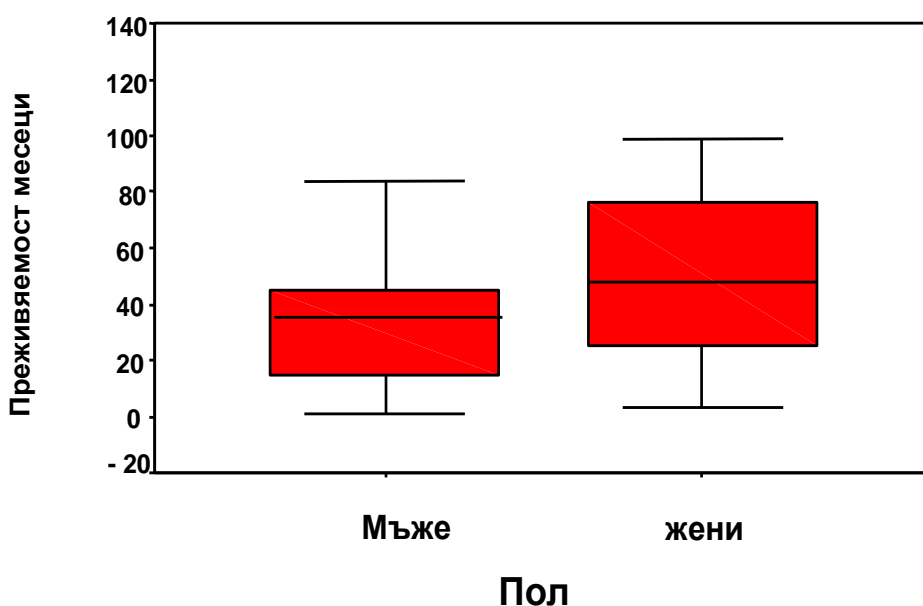
На таблица 8 е показана общата, абсолютната и относителна сърдечно-съдова смъртност, както и специфичните причини за смърт.

Таблица 8. Абсолютна кумулативна обща и сърдечно-съдова смъртност и относителна смъртност в проценти по години и причини

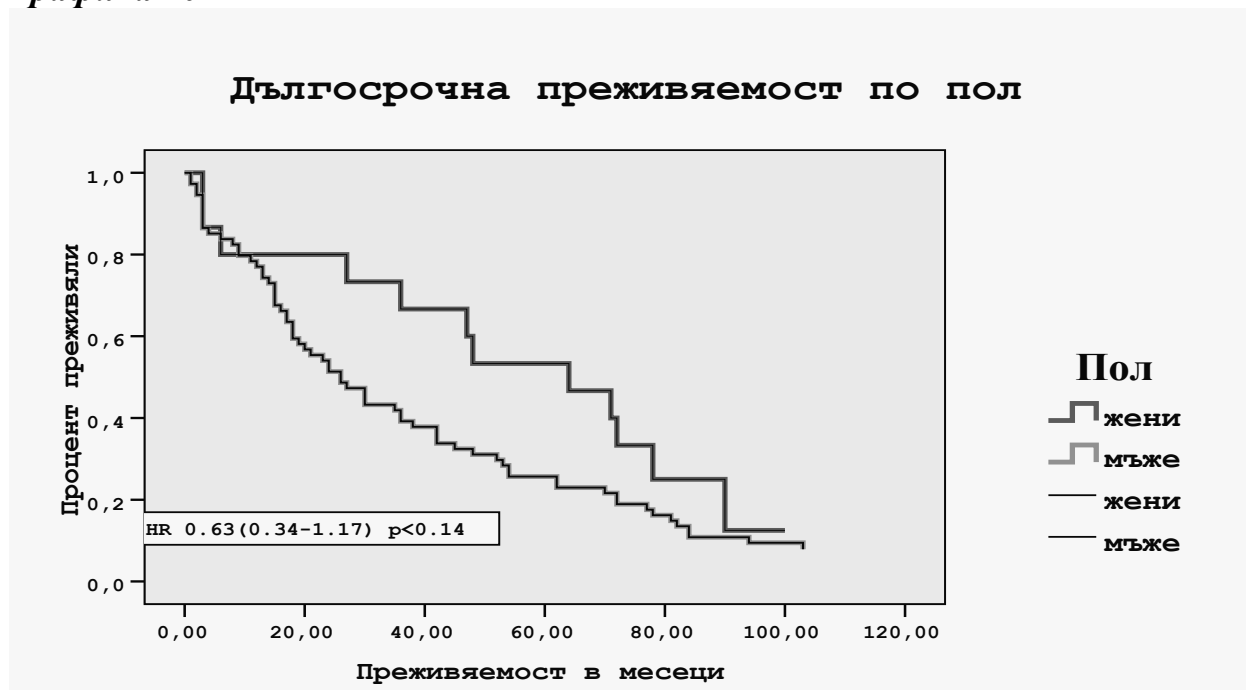
Смъртност %	Обща	Сърд- съдова % абсолют на	Сърд- съдова % относит	ВСС %	ОСН %	Фатален МИ %	Инсулт %
1-година	14.90	13.57	95	68,42	15,79	10,02	5,26
2-година	32.12	27.90	94,7	61,11	19,44	11,11	8,33
3-година	55.10	48.35	93,61	63,63	18,18	11,36	6,81
5-година	71.43	61.45	93,1	61,11	20,37	11,11	7,41
8-година	91.84	73.25	88,16	61,19	20,9	10,44	7,46

На Графики 9 и 10 е показана преживяемостта по пол.

Графика 9. Преживяемост по пол



Графика 10



- **Общата смъртност** е **14.9%** за първата година, **32.12%** за втората година, **55.1%** за третата година и **71.43%** за петата година и **91.84%** за осмата година година;
- Най-голям дял от общата смъртност се дължи на **сърдечно-съдовата смъртност**: **95%** за първата година, **94.7%** за втората година, **93.61%** за третата, **93.1%** за петата година и **88.16%** за осмата година и бележи тенденция към намаляване на релативната сърдечно-съдова смъртност спрямо общата смъртност. До края на проследяването кумулативната сърдечно-съдова смъртност е **73.25%** от всички починали;
- Най-голям дял от сърдечно-съдовата смъртност се дължи на **внезапната сърдечна смърт** - **68.42%** за първата година **61.11%** - за втората година, **63.63%** - за третата година, **61.11%** - за петата година и **61.19%** на осмата година. Делът на внезапната сърдечна смърт е изключително висок и определящ около **3/5** от сърдечно-съдовата смъртност. През първата година този дял процентно е най-висок, след което отбелязва тенденция към намаляване и стабилизиране на едно трайно ниво от около **60%**. До края на проследяването на осмата година внезапната сърдечна смърт представлява **46.51%** от общата смъртност;
- **Острата сърдечна недостатъчност** е втора по значимост причина за настъпване на смъртта - в **15.79%** през първата година, **19.44%** през втората година, **18.18%** през третата година, **20.37%** през петата

и **20.9%** осмата година. Бележи тенденция за увеличаване на относителния дял след първата година и стабилизиране до края на проследяването на ниво от около 20% от общата смъртност. Кумулативната обща смъртност в края на проследяването на осмата година е **18.56%**;

- **Фаталният миокарден инфаркт** е причина за смъртност в **10.02%** през първата година и през целия период на проследяване е на приблизително едно и също ниво: **11.11%** през втората година, **11.36%** през третата година, **11.11%** през петата година и **10.44%** през осмата година;
- **Най-голяма е честота на настъпване на смъртта** през първите **24** месеца, като след **40-я** месец кривата на смъртността значително намалява наклона си. През първите години е висока смъртността както причинена от внезапна сърдечна смърт, така и от остра сърдечна недостатъчност;
- **Внезапната сърдечна смърт е** най-висока в процентно изражение в периода след започване на проследяването и започва от 100% на третия месец, 76.9% - на шестия месец, 68.4% на 12-я месец и 61.1% - на втората година. След втората година процентно стойността се запазва постоянно на нивото на втората година;
- **Смъртността при жените е по-ниска** - пропорционален риск - 0.63 спрямо мъжете с интервал на доверителност 0.34-1.17 и $p < 0.14$ (поради недостатъчна статистическа сила на извадката), **като средната преживяемост при жените е 53.9 ± 4.9 месеца, а при мъжете 40.9 ± 4.0 месеца.**

5.2. Създаване на прогностичен модел на сърдечна недостатъчност въз основа на изходни клинични и инструментални показатели - индекс на сегментна кинетика, сърдечна честота, продължителност на QRS интервала, ЕКГ ритъма (синусов или предсърдно мъждене), систолното артериално налягане

ОБЩИ ХАРАКТЕРИСТИКИ

1.1. Честота

Статистика						
		Възраст	Индекс на сегментна кинетика (WMI)	QRS продължителност	Сърдечна честота (HR)	Систолно артериално налягане (SBP)
Брой	Валидни	119	119	119	119	119
	Липсващи	0	0	0	0	0
Средна(аритметична)(Mean)		60,4538	,8932	114,4202	83,7899	128,8824
Стандартна грешка (Std. Error of Mean)		1,01209	,02609	2,52057	1,49074	1,49600
Медиана (Median)		60,5000	,9000	109,0000	80,8182	129,6364
Метод (Mode)		57,00	1,00	100,00	80,00	130,00
Стандартно отклонение (Std. Deviation)		11,04056	,28458	27,49622	16,26209	16,31947
Дисперсия (Variance)		121,894	,081	756,042	264,455	266,325
Размах (Range)		56,00	1,37	143,00	99,00	85,00
Минимална стойност(Minimum)		29,00	,30	57,00	52,00	90,00
Максимална стойност (Maximum)		85,00	1,67	200,00	151,00	175,00

1.2. Обобщение

Обобщение			
		Брой	Процент
Брой случаи	Брой събития	39	32,8%
	Брой останали	80	67,2%
	Общо	119	100,0%

2. Тест за нормално разпределение

Тест за нормално разпределение

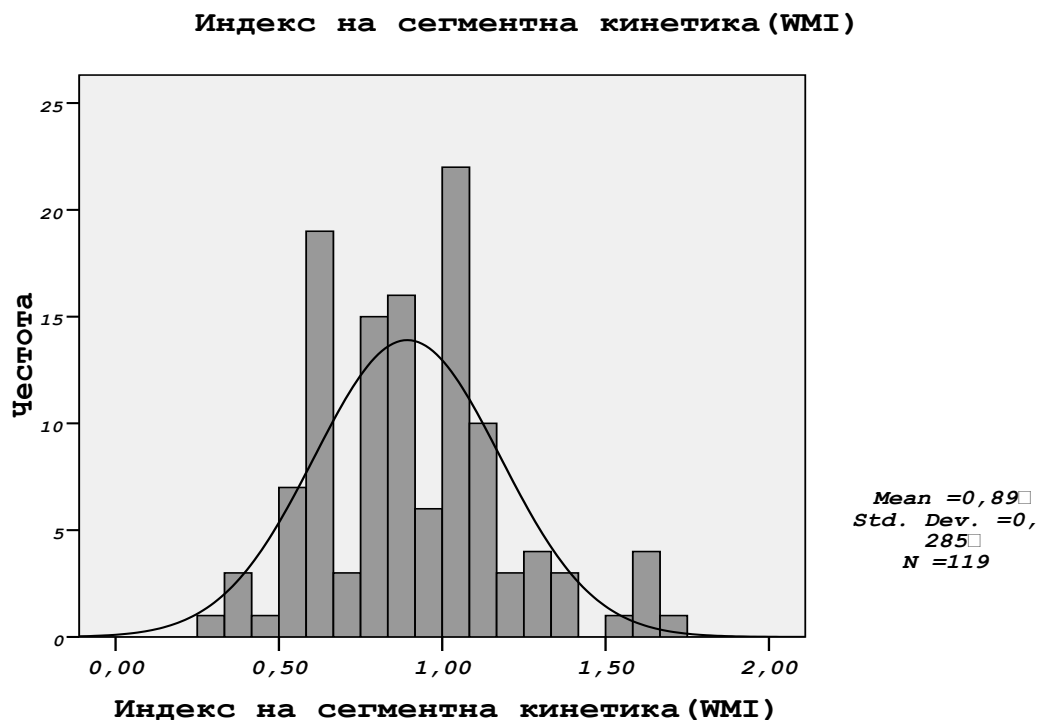
	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
	Статистика	Степен на свобода	Значимост	Статистика	Степен на свобода	Значимост
Индекс на сегментна кинетика (WMI)	,135	119	,000	,958	119	,001
QRS продължителност	,105	119	,003	,949	119	,000
САН	,113	119	,001	,981	119	,093
Възраст	,058	119	,200(*)	,988	119	,365
Сърдечна честота	,107	119	,002	,948	119	,000

* Долната граница на истинска значимост

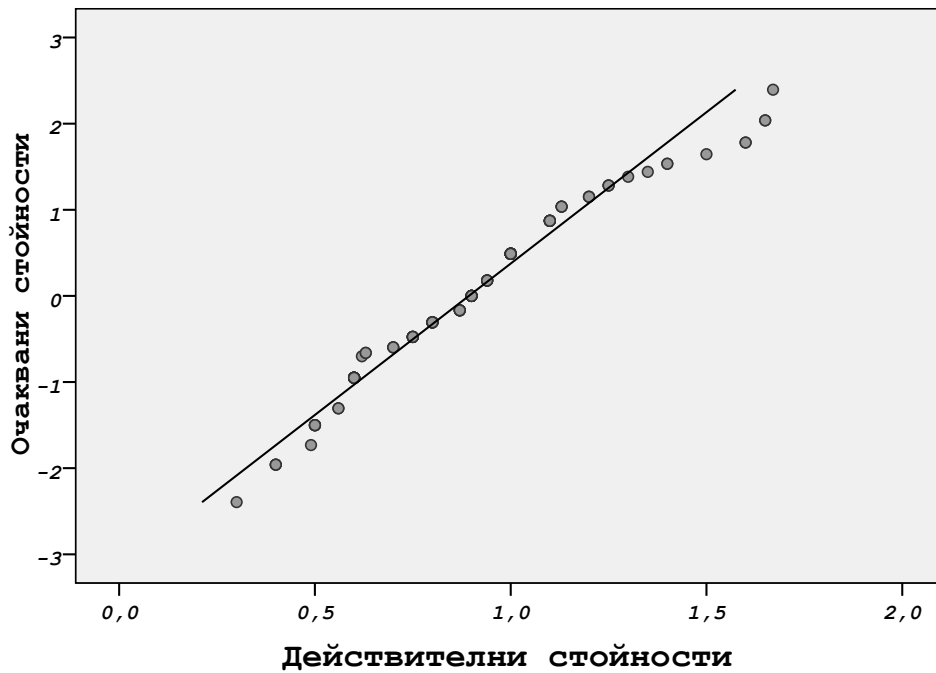
Тестовите за нормално разпределение по Kolmogorov-Smirnov, както и показателите за статистическо разпределение на отделните показатели показват нормално разпределение (2 и 3).

3. Показатели и тяхното статистическо разпределение

3.1. Индекс на сегментна кинетика



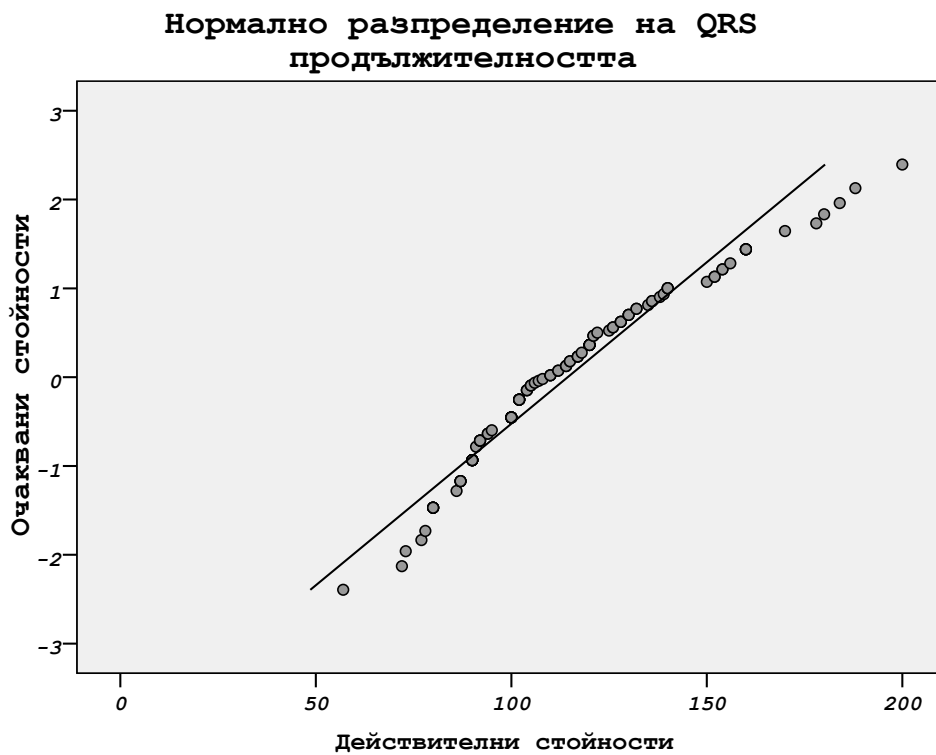
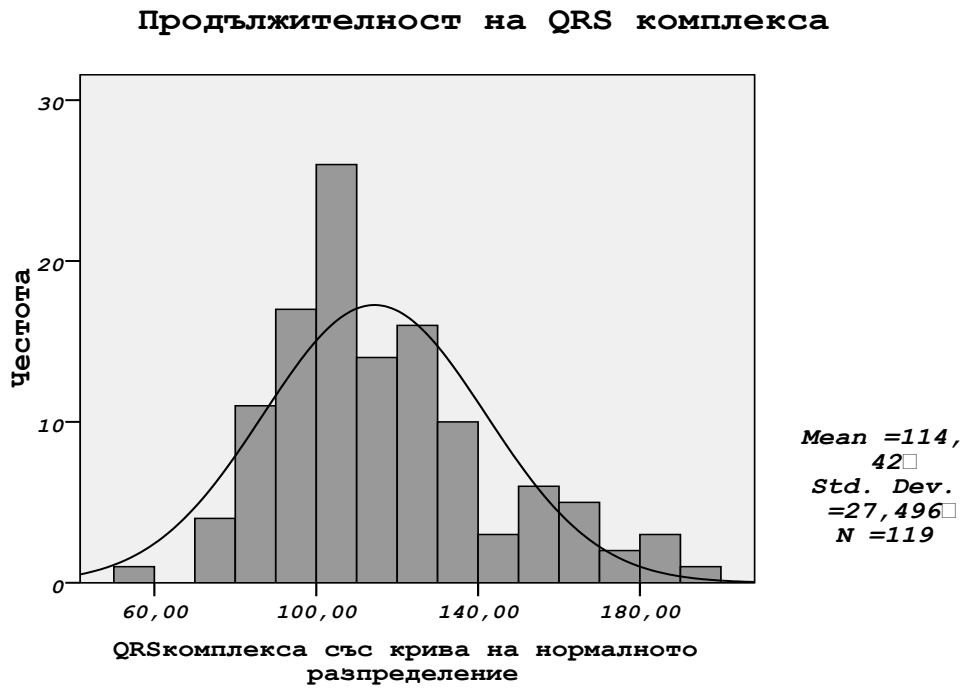
Нормално разпределение на индекса на сегментна кинетика



	<i>Персенти</i>						
	<i>5</i>	<i>10</i>	<i>25</i>	<i>50</i>	<i>75</i>	<i>90</i>	<i>95</i>
<i>Индекс на сегментна кинетика WMI</i>	<i>,5000</i>	<i>,5600</i>	<i>,6300</i>	<i>,9000</i>	<i>1,0000</i>	<i>1,2500</i>	<i>1,5000</i>

		<i>Стойност</i>
<i>Индекс на сегментна кинетика (WMI)</i>	Най-високи	1 <i>1,67</i>
		2 <i>1,65</i>
		3 <i>1,65</i>
		4 <i>1,60</i>
		5 <i>1,60</i>
	Най-ниски	1 <i>,30</i>
		2 <i>,40</i>
		3 <i>,40</i>
		4 <i>,40</i>
		5 <i>,49</i>

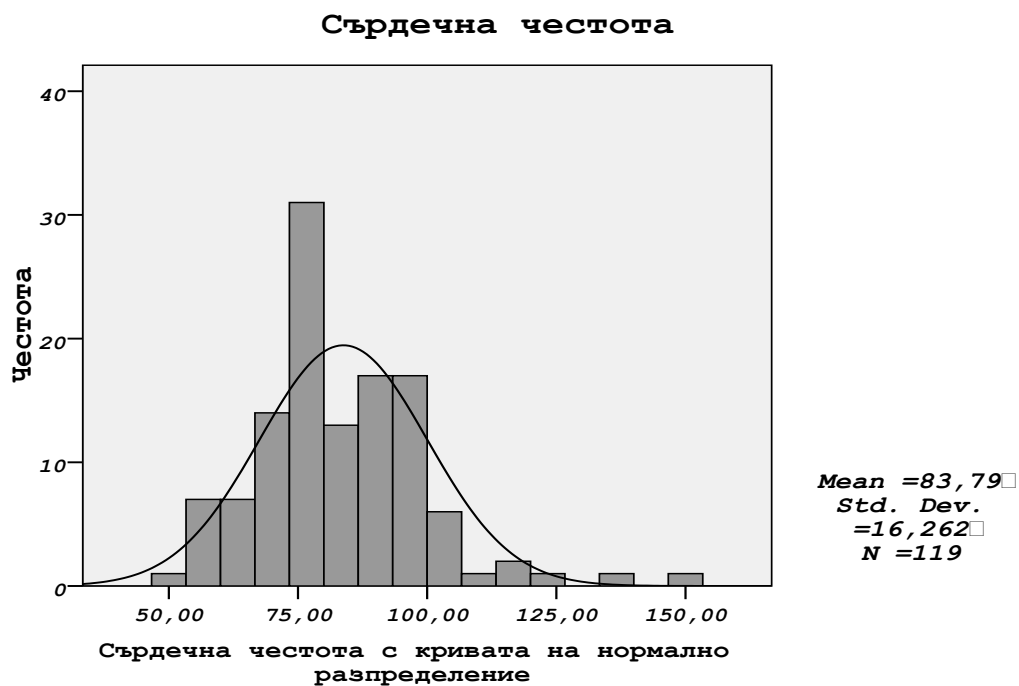
3.2. Продължителност на QRS комплекса



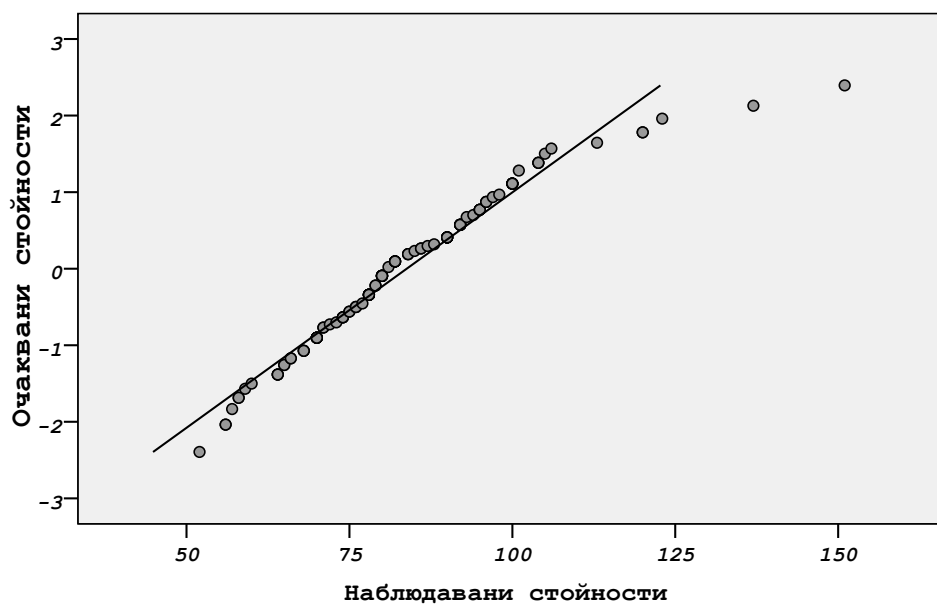
	Персентили						
	5	10	25	50	75	90	95
QRS продължителност	80,0000	86,0000	92,0000	110,0000	130,0000	156,0000	170,0000

		Стойности	
QRS продължителност	Най-високи	1	200,00
		2	188,00
		3	184,00
		4	180,00
		5	178,00
	Най-ниски	1	57,00
		2	72,00
		3	73,00
		4	77,00
		5	78,00

3.3. Сърдечна честота



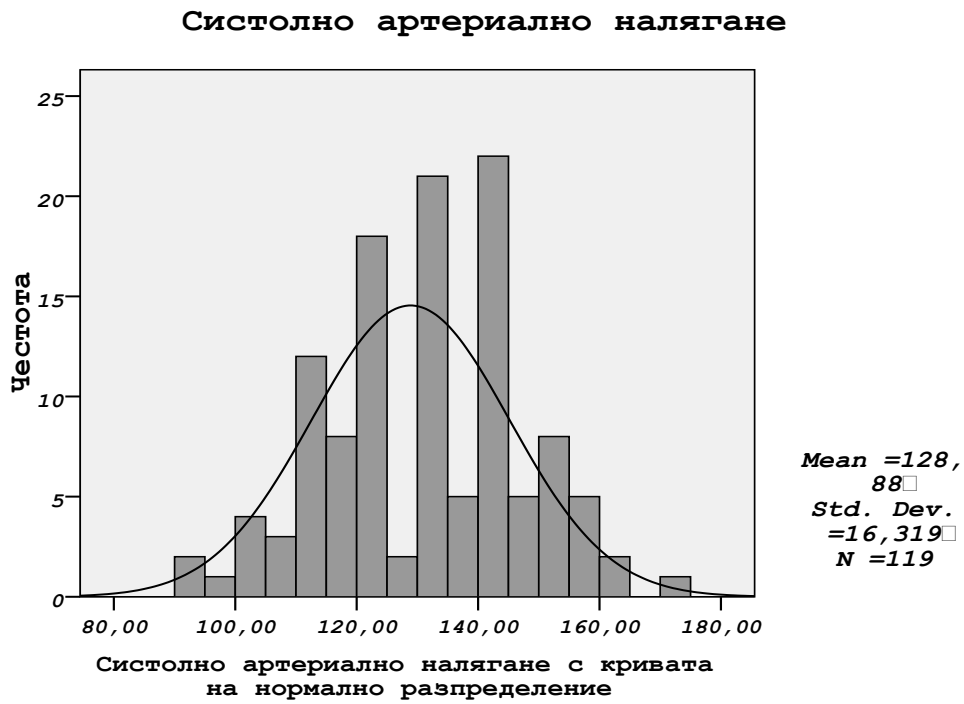
Нормално разпределение на стойностите на
Сърдечната честота



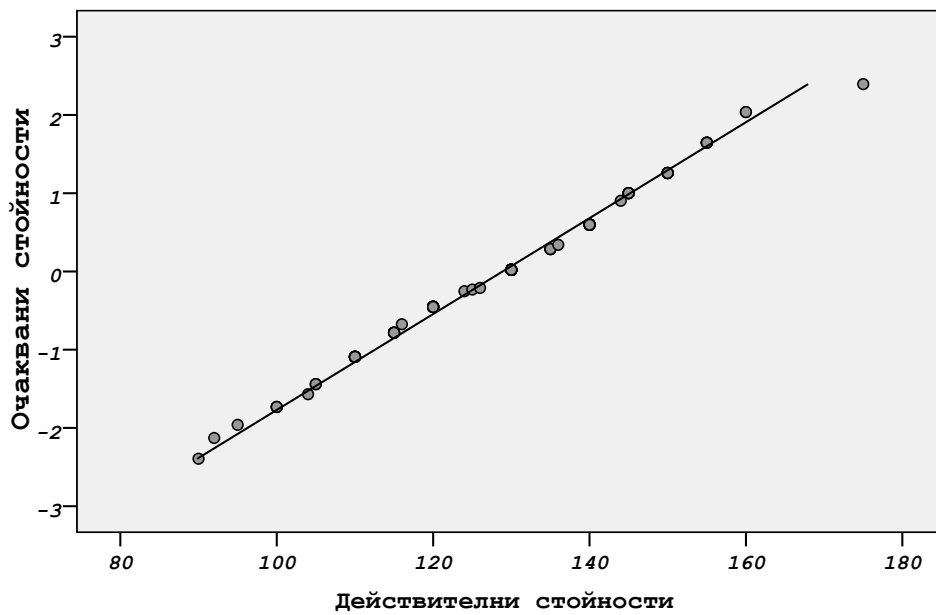
	<i>Персентили</i>						
	<i>5</i>	<i>10</i>	<i>25</i>	<i>50</i>	<i>75</i>	<i>90</i>	<i>95</i>
<i>Сърдечна честота</i>	58,0000	65,0000	74,0000	80,0000	93,0000	101,0000	113,0000

		<i>Стойност</i>
<i>Сърдечна честота</i>	<i>Най-висока</i>	1 151,00
		2 137,00
		3 123,00
		4 120,00
		5 120,00
	<i>Най-ниска</i>	1 52,00
		2 56,00
		3 56,00
		4 57,00
		5 58,00

3.4. Систолно артериално налягане



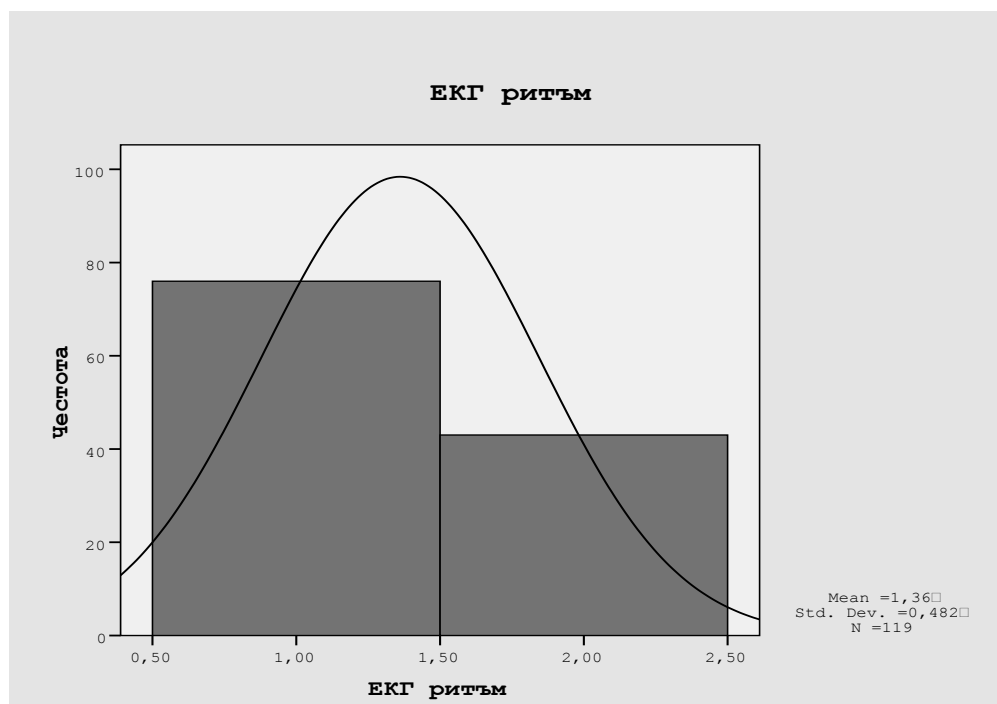
Нормално разпределение на стойностите на Артериалното налягане



		Стойности	
Систолно артериално налягане	Най-високи	1	175,00
		2	160,00
		3	160,00
		4	155,00
		5	155,00
	Най-ниски	1	90,00
		2	92,00
		3	95,00
		4	100,00
		5	100,00

	Персентили						
	5	10	25	50	75	90	95
Систолно артериално налягане	100,0000	110,0000	116,0000	130,0000	140,0000	150,0000	155,0000

3.5. ЕКГ ритъм

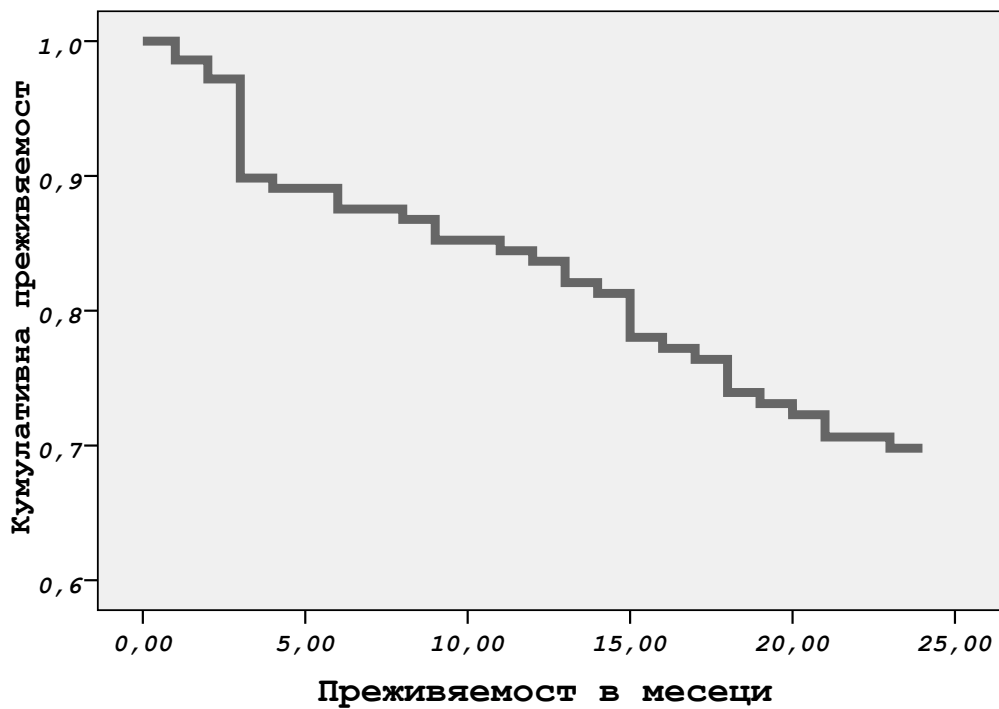


4. Обобщение

Обобщение

		Брой	Процент
Брой случаи	Брой събития	39	32,8%
	Брой останали	80	67,2%
	Общо	119	100,0%

Двугодишна преживяемост



В заключение установени са 39 летални изхода за две годишен период (32,8%) на базата на които е предприета и статистическа обработка на изходните показатели за прогностична оценка на преживяемостта.

5. Конструкция на Прогностичен модел за сърдечна недостатъчност

5.1. Коефициенти на корелация

Никъде не се установява корелационен коефициент над 0.4 и никоя от участващите променливи не отпада от участие в модела.

Корелации

		Индекс на сегментна кинетика(WMI)	QRS продължителност	Сърдечна честота	Систолично артериално налягане	ЕКГ ритъм
Индекс на сегментна кинетика(WMI)	Корелация по Pearson	1	-,217(*)	,017	,063	,104
	Значимост (2-посочен)		,018	,858	,493	,258
Сърдечна честота	Корелация по Pearson	,017	-,019	1	-,104	,372(**)
	Значимост (2-посочен)	,858	,837		,260	,000
* Корелацията е с ниво на значимост при 0.05 level (2-посочна).						
** Корелацията е с ниво на значимост при 0.01 level (2-посочна).						

Наличието на лекостепенна, но значима корелационна връзка ($r=0.217$) между индекса на сегментна кинетика и продължителността на QRS комплекса не обуславя изключването на нито един от тези показатели от статистическата обработка на модела. От друга страна липсата на значима корелация при параметри, отразяващи синхронността на механичната контракция - индекса на сегментна кинетика и продължителността на електрическото възбуждение на камерата (QRS комплекса) говори за сложните и нееднозначни взаимоотношения между тези два показателя.

Наличието на корелационна връзка между сърдечната честота и ЕКГ ритъма (синусов/предсърдно мъждене) може да се очаква поради недостатъчния контрол на сърдечната честота при предсърдно мъждене, но не изключва нито един от показателите при статистическата обработка на данните за статистическия модел.

T-тест на сърдечната честота в зависимост от ЕКГ ритъма

	ЕКГ ритъм	N	Средно	Стандартно отклонение	Значимост
Сърдечна честота	1,00-синусов	76	79,2632	13,69610	0.001*
	2,00-несинусов	43	91,7907	17,47591	

5.2. Възрастово-коригиран пропорционален рисков модел на Cox (Age-corrected Cox proportional hazards models)

Променливи в уравнението

	Точков сбор	Степени на свобода	Значимост
Възраст	,602	1	,438
Индекс на сегментна кинетика (WMI)	7,804	1	,005
ЕКГ ритъм	2,624	1	,105
QRS продължителост	2,008	1	,156
Сърдечна честота	3,923	1	,048
Систолно артериално налягане	,391	1	,532
а. Остатъчен Chi квадрат = 15,544 с 6 степени на свобода и значимост = ,016			

5.3. Едновременно изследване на всички променливи в единичен пропорционален рисков модел (single proportional hazards model)

Променливи

	Точков сбор	Степени на свобода	Значимост
QRS продължителност	2,008	1	,156
Индекс на сегментна кинетика (WMI)	7,804	1	,005
Сърдечна честота (HR)	3,997	1	,046
Систолно артериално налягане (SBP)	,391	1	,532
ЕКГ ритъм ECG	2,624	1	,105
а Остатъчен Chi квадрат = 14,660 с 5 степени на свобода и ниво на значимост = ,012			

5.4. Стъпаловидно изследване на променливите в пропорционалния рисков модел (proportional hazards model) на Cox

		B	SE	Wald Точков сбор	Значимост	Ехр (B)- Рисково съотношение (HR)	95,0% доверителен интервал(CI)
Стъпка 1	Индекс на сегментна кинетика(WMI)	1,864	,665	7,856	,005	,155	,042-,571
Стъпка 2	Индекс на сегментна кинетика(WMI)	1,869	,664	7,933	,005	,154	,042-,566
	Сърдечна честота(HR)	,020	,010	4,176	,041	1,020	1,001-1,040

Само две от изследваните променливи - индекса на сегментна кинетика и сърдечната честота са с ниво на значимост $p < 0.05$

B е изчислен коефициент, включващ и стандартна грешка. Ако се добавя променлива към модела, включването ѝ има смисъл при значимост на промяната по-малко от 0,05. Ако се премахва променлива, това става при ниво на значимост на промяната по-голяма от 0,10. Съотношението на **B** към **SE** на квадрат, се равнява на **Wald** статистичното число. Ако **Wald** статистичното число е със значимост т.е. по-малко от 0,05, тогава въпросната променлива е полезна за модела. **Ехр (B)** или рисковото съотношение (*hazard ratio*) е прогнозната промяна в риск за единица увеличение в предиктор. Когато **Ехр (B)** < 1, повишаване на стойностите на променливата показват увеличаване времето на преживяемост. Когато **Ехр (B)** > 1, повишаване на стойностите на променливата показват намаляване предсказани времена за оцеляване.

5.5 На всички променливи в единичния множествен пропорционален рисков модел на Cox (single multivariable Cox proportional hazards model) поставихме точки - числов израз, съответстващ на риска, съдържащ се във всяка променлива, изчислени от точковия сбор

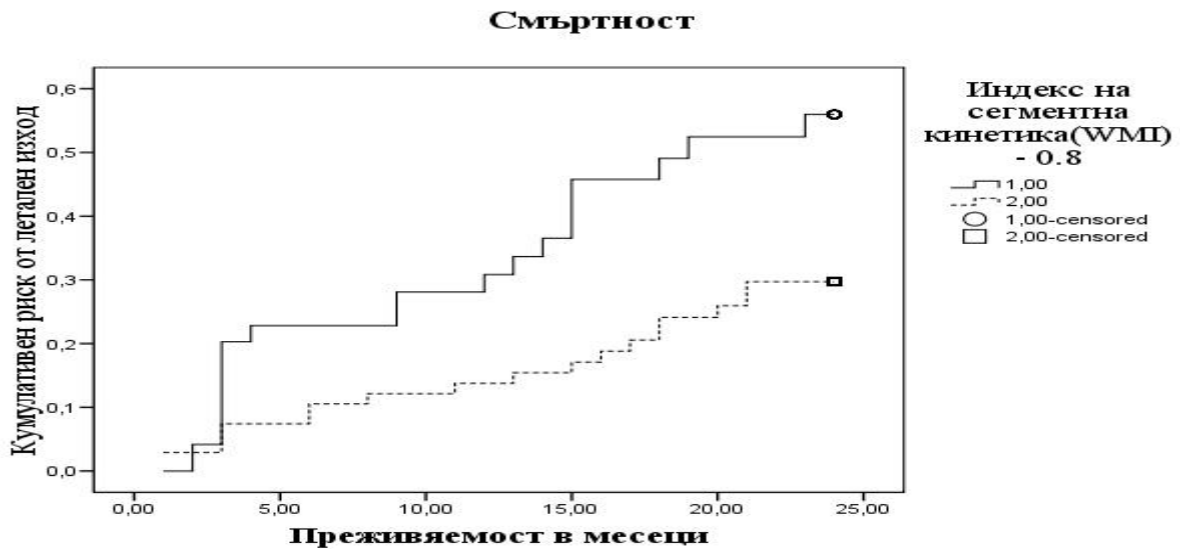
	Точков сбор	Точки	Значимост
Индекс на сегментна кинетика (WMI)	7,804	4	,005
Сърдечна честота (HR)	3,997	2	,046
ЕКГ ритъм	2,624	1	,105
QRS продължителност	2,008	1	,156
Общо		8	

Освен статистически значимите променливи индекс на сегментна кинетика и сърдечна честота, в модела за пълнота на оценката са включени и ЕКГ ритъма и продължителността на QRS комплекса, които макар и да не достигат до статистическа значимост, имат тенденция да покажат такава при по-голяма мощ на извадката, като тежестта им в модела е съобразена със статистическата им значимост.

6. Дихотомизиране

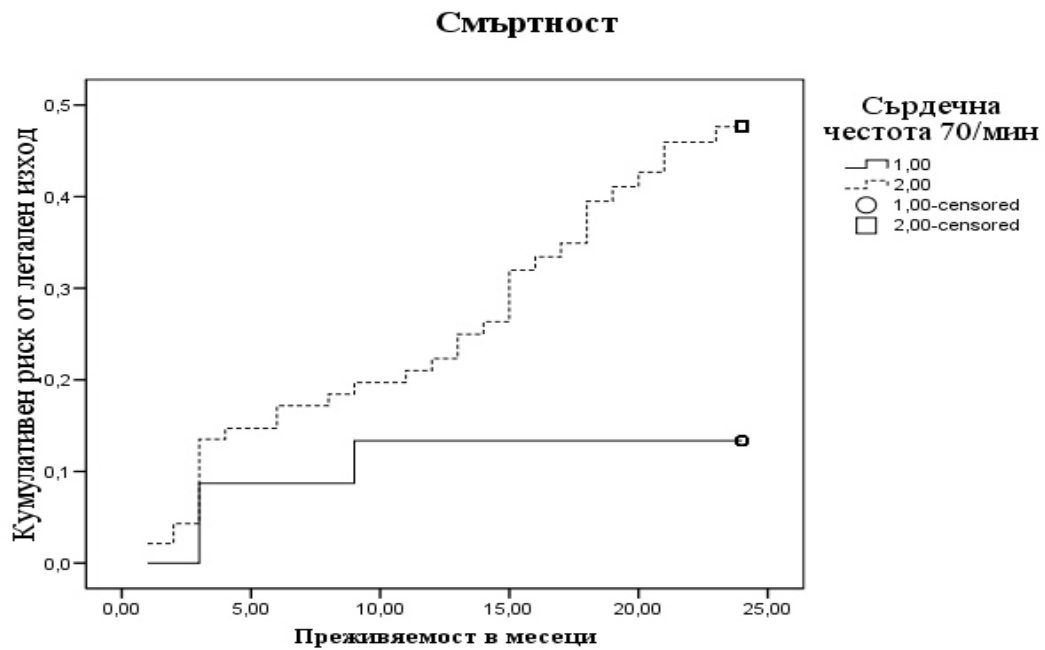
Потърсихме разделителни стойности за разделяне на групи (дихотомизиране) под и над определена стойност.

6.1. За индекса на сегментна кинетика (WMI) разделителната стойност се установи 0.8, тъй като разделителна стойност от 1.2 е без статистическа значимост за преживяемостта.



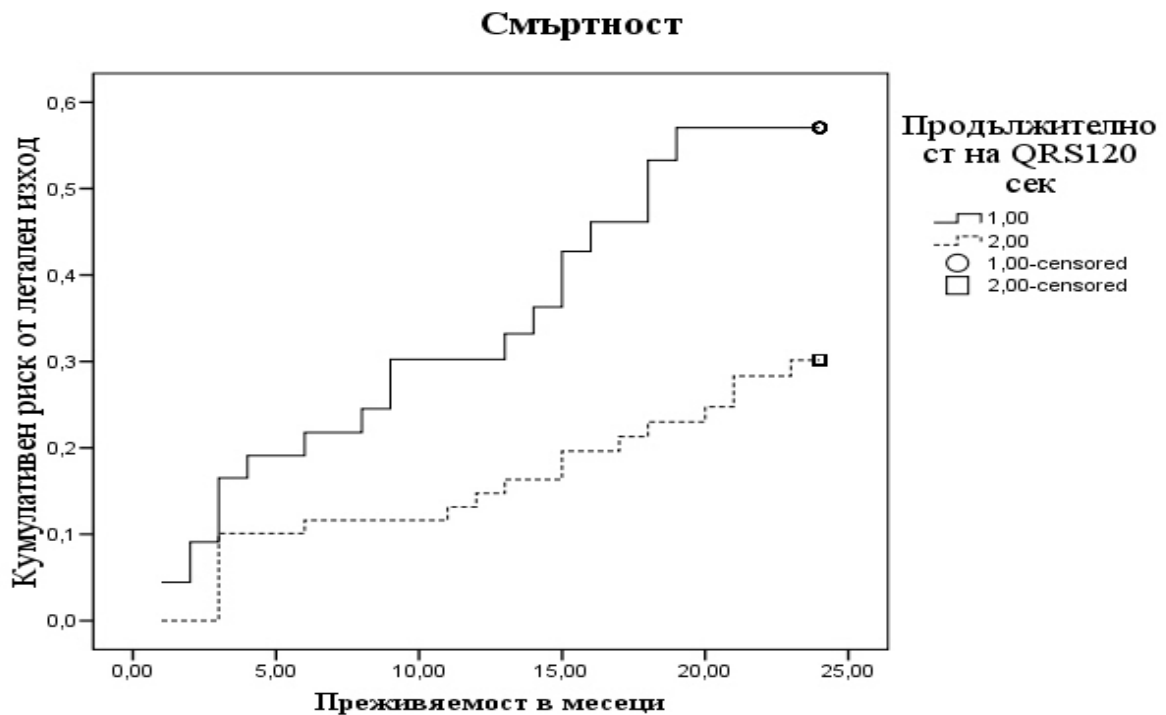
Индекс на сегментна кинетика (WMI)	Брой	Инциденти	Процент смъртност	Преживяемост в месеци	95% Confidence Interval	Log Rank (Mantel-Cox) p
1,00- под 0.8	49	21	42,9%	17,612	15,220-20,004	,039*
2,00- над 0.8	70	18	25,7%	20,700	19,138-22,262	
Общо	119	39	32,8%	19,429	18,05-20,803	

6.2. Сърдечната честота показва значима разделителна стойност при 70 удара в минута



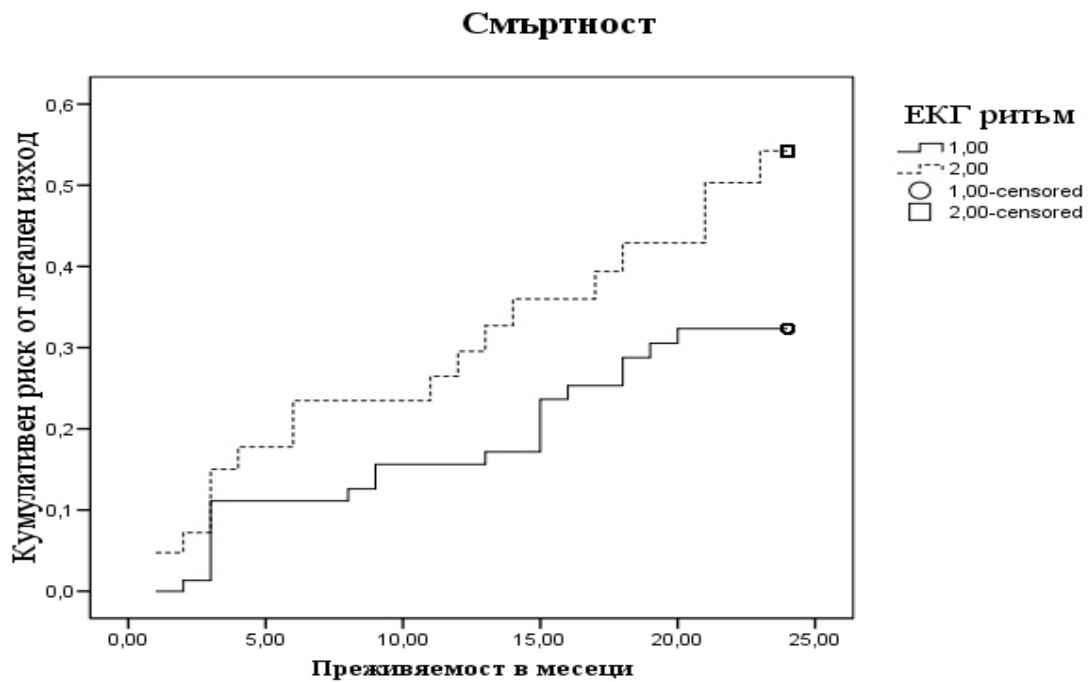
Сърдечна честота	Брой	Инциденти	Процент смъртност	Преживяемост в месеци	95% Confidence Interval	Log Rank (Mantel-Cox) p
1,00- под 70	24	3	22,5%	21,625	19,079-24,171	,028*
2,00- над 70	95	36	37,9%	18,874	17,296-20,451	
Общо	119	39	32,8%	19,429	18,054-20,803	

6.3. При QRS продължителността се установи разделителна стойност при продължителност от 120 msec.



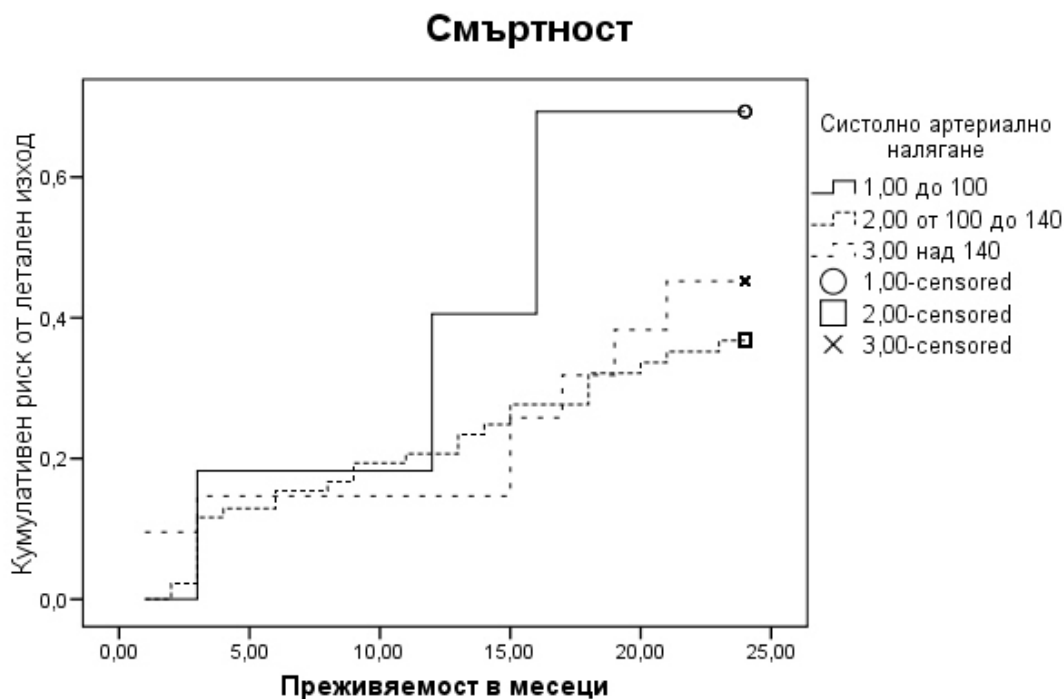
Продължителност на QRS-120 msec	Брой	Инциденти	Процент смъртност	Преживяемост в месеци	95% Confidence Interval	Log Rank (Mantel-Cox) p
1,00- над 120	46	20	43,5%	17,457	14,989-19,924	,031*
2,00- под 120	73	19	26,0%	20,671	19,125-22,218	
Общо	119	39	32,8%	19,429	18,054-20,803	

6.4. ЕКГ-дихотомизирана на на синусов ритъм и предсърдно мъждене



ЕКГ ритъм	Брой	Инциденти	Процент смъртност	Преживяемост в месеци	95% Confidence Interval	Log Rank (Mantel-Cox) p
1,00- синусов	76(64%)	21	27,6%	20,171	18,584-21,758	,100
2,00- предсърдно мъждене	43(36%)	18	41,9%	18,116	15,594-20,639	
Общо	119	39	32,8%	19,429	18,054-20,803	

6.5. Систолното артериално налягане - с ниска степен на статистическа значимост в модела $p=,531$, което се обяснява от U-образната тенденция на връзките (най-ниска смъртност в средния сегмент от 100 до 140 мм Hg и най-висока в зоната под 100 мм Hg без достигане на статистическа значимост)



<i>Систолно артериално налягане</i>	<i>Брой</i>	<i>Инциденти</i>	<i>Процент преживяемост</i>	<i>Преживяемост в месеци</i>	<i>95% Confidence Interval</i>	<i>Log Rank (Mantel-Cox) p</i>
<i>1,00-до100</i>	6	3	3	17,167	10,893-23,445	
<i>2,00-от100-140</i>	91	28	28	19,571	18,008-21,135	,925
<i>3,00-над140</i>	22	8	8	19,455	16,255-22,654	,684
<i>Общо</i>	119	39	39	19,429	18,054-20,803	

7. Прогностични модели за сърдечна недостатъчност с апробация на моделите

7.1. Подбор на прогностичен модел

Изпробвани бяха няколко прогностични модела за предсказване на прогнозата при сърдечна недостатъчност

i) модел с четири групи с участието на два фактора - индекс на сегментна кинетика и сърдечна честота

- Група 1,00 - нисък риск - индекс на сегментна кинетика над 0.8 и сърдечна честота под 70/мин
- Група 2,00 - умерен риск - индекс на сегментна кинетика над 0.8 и сърдечна честота над 70/мин
- Група 3,00 - висок риск - индекс на сегментна кинетика под 0.8 и сърдечна честота под 70/мин
- Група 4,00 - много висок риск - индекс на сегментна кинетика под 0.8 и сърдечна честота над 70/мин

ii) модел с три групи с участието на същите фактори с обединяване на група 3 и група 4

iii) модел с четири и три рискови групи с участието на три променливи - индекс на сегментна кинетика, сърдечна честота и ЕКГ ритъм

При всички изпробвани модели нямаше достатъчна статистическа достоверност във всички компоненти.

Спряхме се на модел с участието на четири променливи от статистическия анализ - индекс на сегментна кинетика, сърдечна честота, продължителност на QRS комплекса и ЕКГ ритъм

7.1. Модел 1

	Точков сбор	Точки	Значимост
Индекс на сегментна кинетика (WMI)	7,804	4	,005
Сърдечна честота (HR)	3,997	2	,046
ЕКГ ритъм	2,624	1	,105
QRS продължителност	2,008	1	,156
Общо		8	

Прогностичен модел за сърдечна недостатъчност в четири групи

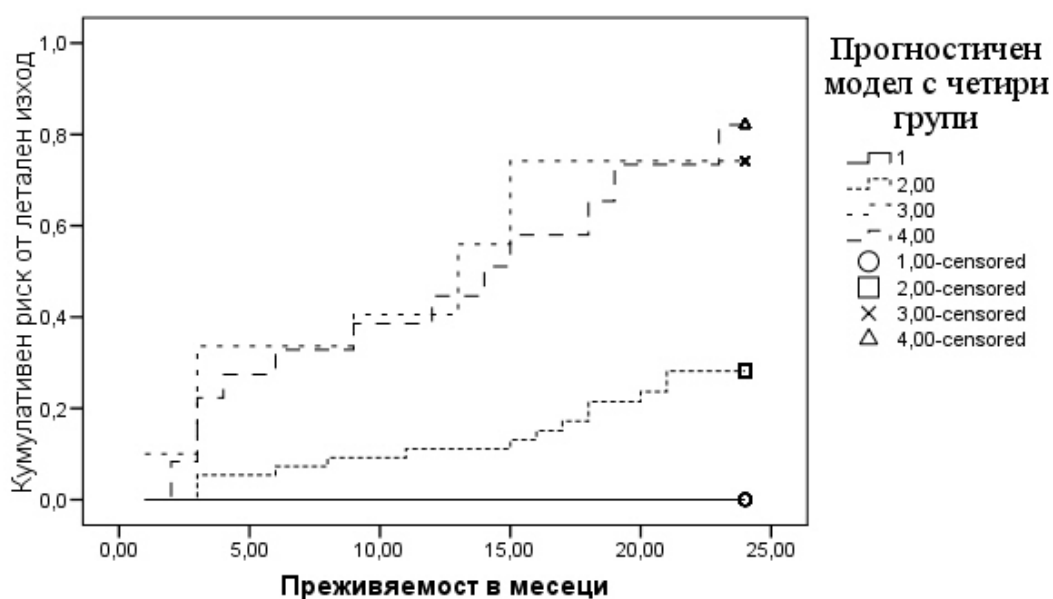
Първа група 1,00 - нисък риск - 0-1 точки - (с удължен QRS интервал или с предсърдно мъждене)

Втора група 2,00 - умерен риск - 2-3 точки - (с удължен QRS интервал и с предсърдно мъждене; с удължен QRS интервал или с предсърдно мъждене и сърдечна честота над 70/мин)

Трета група 3,00 - висок риск - 4-6 точки (индекс на сегментна кинетика под 0.8 и други рискови фактори)

Четвърта група 4,00 - много висок риск - 7-8 (индекс на сегментна кинетика под 0.8 и други рискови фактори)

Смъртност



Преживяемост

Прогностичен модел за СН	Средна(a)				Обща статистика			
	В месеци	SE	95% CI		Брой	Летален изход	% Преживяемост	% Смъртност
1,00-нисък	24,000	,000	24,000	24,000	16	0	100,%	0,0%
2,00-умерен	21,263	,774	19,747	22,780	57	14	75,4%	24,6%
3,00-висок	15,190	2,032	11,207	19,174	21	11	47,6%	52,4%
4,00-много висок	15,880	1,779	12,393	19,367	25	14	44,0%	56,0%
Общо	19,429	,710	18,037	20,820	119	39	67,2%	32,8%

Статистика

	Прогностичен модел за СН	1,00-нисък		2,00-умерен		3,00-висок		4,00-мн висок	
		χквadrat	p	χквadrat	p	χквadrat	p	χквadrat-	p
Log Rank (Mantel-Cox)	1,00-нисък			4,479	*,034	11,363	*,001	12,634	*,000
	2,00-умерен	4,479	*,034			7,762	*,005	9,556	*,002
	3,00-висок	11,363	*,001	7,762	*,005			,005	,942
	4,00-много висок	12,634	*,000	9,556	*,002	,005	,942		

При този рисков модел се установява статистическа значимост в преживяемостта само между нискорисковите и високорисковите пациенти. Като натрупването на рискови фактори след определен момент на достигане на рисково ниво не увеличава значимо смъртността, което може да се дължи както на недостатъчната мощ на статистическата извадка в случая, така и на достигане на ниво на насищане по отношение на риска. Вследствие се предприе стъпка за преобразуване на модела на по-малко групи.

7.2. Модел 2

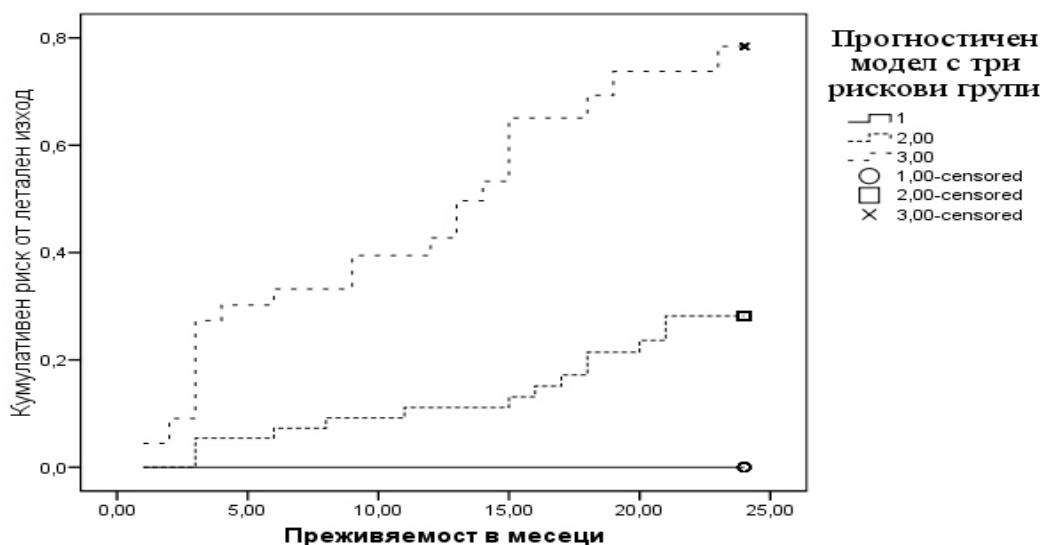
Прогностичен модел за сърдечна недостатъчност в три групи

Първа група 1,00 - нисък риск - 0-1 точки - (с удължен QRS интервал или с предсърдно мъждене)

Втора група 2,00 - умерен риск - 2-3 точки - (с удължен QRS интервал и с предсърдно мъждене; с удължен QRS интервал или с предсърдно мъждене и сърдечна честота над 70/мин)

Трета група 3,00 - висок риск - 4-8 точки (индекс на сегментна кинетика под 0.8 и други рискови фактори)

Смъртност



Преживяемост

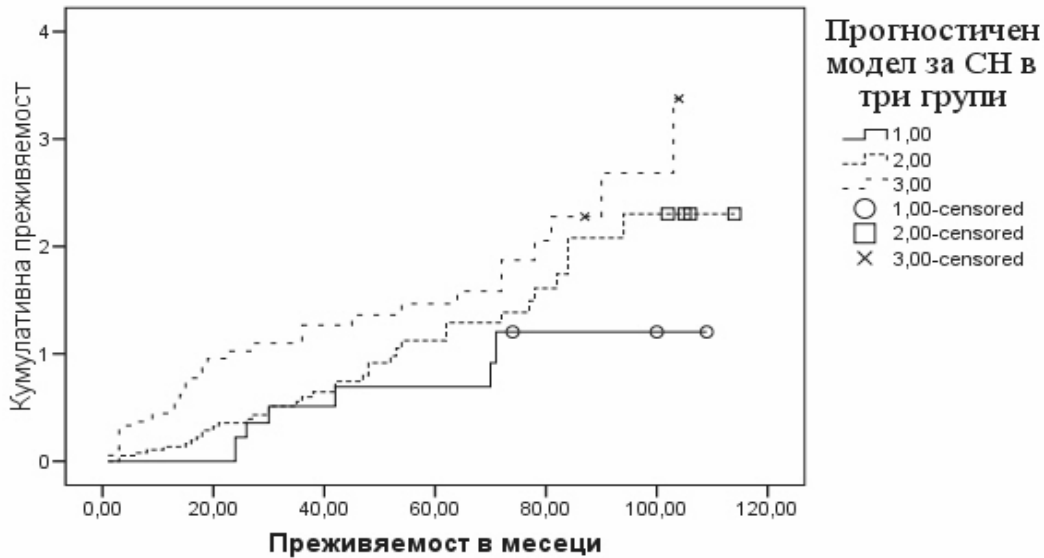
Прогностичен модел за СН	Средна(а)				Обща статистика			
	В месеци	SE	95% CI		Брой	Летален изход	% Преживяемост	% Смъртност
1,00-нисък	24,000	,000	24,000	24,000	16	0	100,%	0,0%
2,00-умерен	21,263	,774	19,747	22,780	57	14	75,4%	24,6%
3,00-висок	15,565	1,341	12,937	18,194	46	25	45,7%	54,3%
Общо	19,429	,710	18,037	20,820	119	39	67,2%	32,8%

	Прогностичен модел за СН	1,00-нисък		2,00-умерен		3,00-висок	
		χквadrat	p	χквadrat	p	χквadrat	p
Log Rank (Mantel-Cox)	1,00-нисък			4,479	*,034	12,428	*,001
	2,00-умерен	4,479	*,034			11,631	*,001
	3,00-висок	12,428	*,001	11,631	*,001		

В случая с три рискови групи с обединяване на високорисковите групи се получава модел със значима разлика в смъртността между трите групи - ниско, умерено и високорискова.

7.3. Аprobация за дългосрочно проследяване на прогностичния модел за СН

Смъртност -дългосрочно проследяване

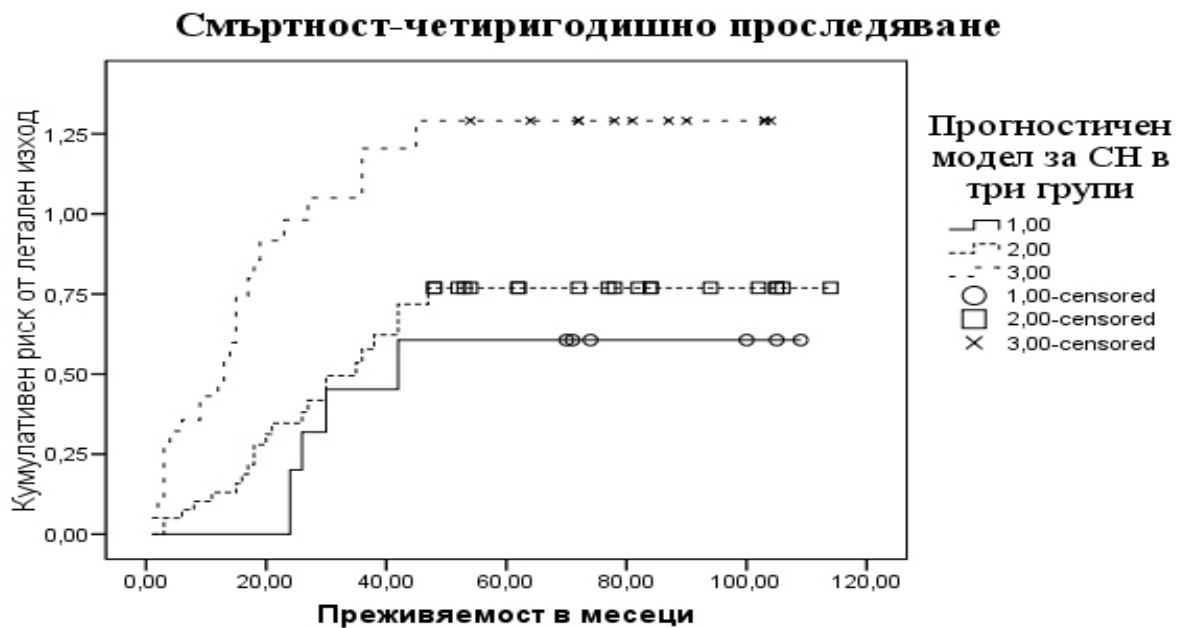


Преживяемост

Прогностичен модел за СН	Средна(a)				Обща статистика			
	В месеци	SE	95% CI		Брой	Летален изход	% Преживяемост	% Смъртност
1,00-нисък	61,400	11,125	39,595	83,205	10	7	30,0%	70,0%
2,00-умерен	47,875	5,202	37,678	58,072	40	36	10,0%	90,6%
3,00-висок	30,436	5,242	20,161	40,711	39	37	5,1%	94,9%
Общо	41,909	3,733	34,591	49,226	89	80	10,1%	89,9%

	Прогностичен модел за СН	1,00-нисък		2,00-умерен		3,00-висок	
		χквadrat	p	χквadrat	p	χквadrat	p
Log Rank (Mantel-Cox)	1,00-нисък			1,086	,297	4,488	*,034
	2,00-умерен	1,086	,297			4,220	*,040
	3,00-висок	4,488	*,034	4,220	*,040		

7.4. Аprobация - четиригодишно проследяване



Преживяемост

Прогностичен модел за СН	Средна(а)			Обща статистика			
	В месеци	SE	95% CI	Брой	Летален изход	% Преживяемост	% Смъртност
1,00-нисък	72,727	12,059	49,091 96,363	11	5	54,5%	45,5%
2,00-умерен	65,244	7,227	51,079 79,409	41	22	46,3%	55,7%
3,00-висок	37,850	6,622	24,872 50,828	40	29	27,5%	72,5%
Общо	55,750	4,985	45,980 65,520	92	56	39,1%	60,9%

	Прогностичен модел за СН	1,00-нисък		2,00-умерен		3,00-висок	
		χквadrat	p	χквadrat	p	χквadrat	p
Log Rank (Mantel-Cox)	1,00-нисък			,416	,519	4,356	*,037
	2,00-умерен	,416	,519			6,442	*,011
	3,00-висок	4,356	*,037	6,442	*,011		

Двегодишният прогностичен модел показва разлика в преживяемостта на пациентите с нисък риск (само с удължен QRS комплекс или само с

предсърдно мъждене) в сравнение с пациентите с умерен риск (с ускорена сърдечна дейност над 70/мин и един от двата риска - удължен QRS комплекс или предсърдно мъждене) и в сравнение с групата с висок риск и множество рискови фактори. При апробацията на този модел при умерено дълго и дългосрочно проследяване разликата между нискорисковата и високорисковата група се запазва, макар че между ниско и умеренорисковата група статистическата значимост е недостатъчна и рисковете на двете групи се сближават като губят статистически достоверност. Остава обаче да съществува разликата в смъртността и в дълго и средно сроден план между нискорисковите групи и високорисковата група. В този смисъл рисковите групи до две години могат да се смятат за три с преживяемост 100% и 24 месеца за нискорисковата група, 75.4% и 21.2 месеца за умеренорисковата група и 45.7% и 15.6 месеца за високорисковата група. За средносрочно и дългосрочно прогнозиране рисковите групи остават две - нискорисковата група (обединени ниско и среднорискова от двегодишното проследяване) и високорискова група. Преживяемостта при четиригодишно проследяване за нискорисковата група е 65.2 - 72.7 месеца и 46.3% -54.5%, а за високорисковата 37.8 месеца и 27.5%. За осемгодишното дългосрочно проследяване съответно - за нискорисковата група 47.9-61.4 месеца и 10-30%, а за високорисковата - 30.4 месеца и 5.1%.

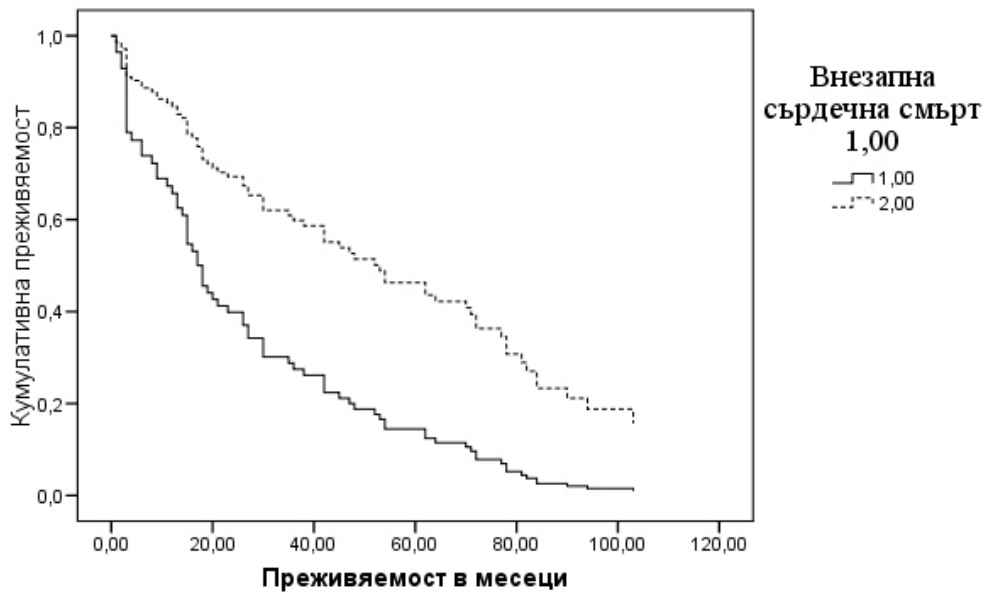
8. Корелации на внезапната сърдечна смърт и остра циркулаторна недостатъчност

8.1. Внезапна сърдечна смърт

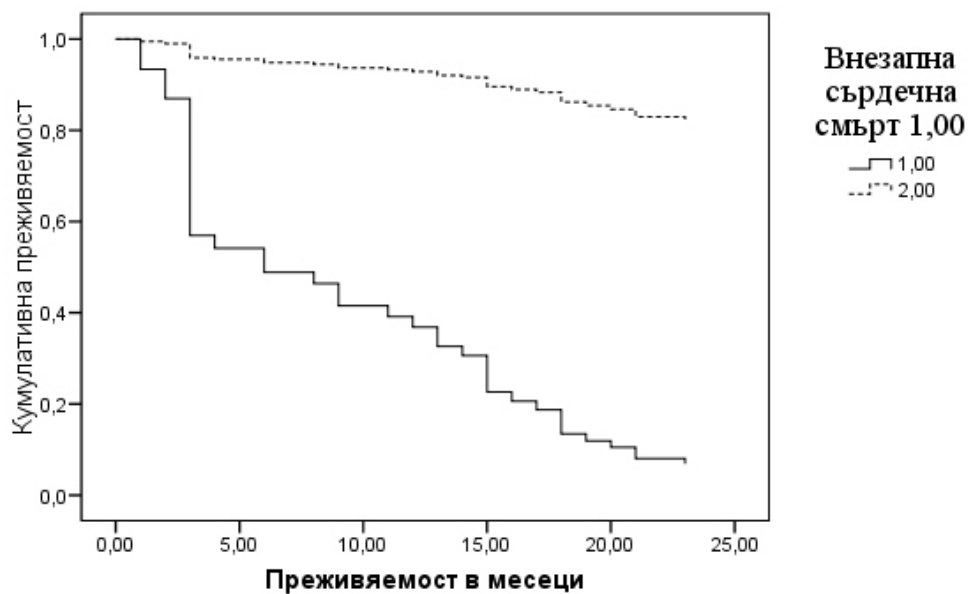
Дескриптивна статистика

	Средно	Стандартно отклонение	Брой
Сърдечна честота HR	83,7899	16,26209	119
Продължителност на QRS	114,4202	27,49622	119
Индекс на сегментна кинетика WMI	,8932	,28458	119
Възраст	60,4538	11,04056	119

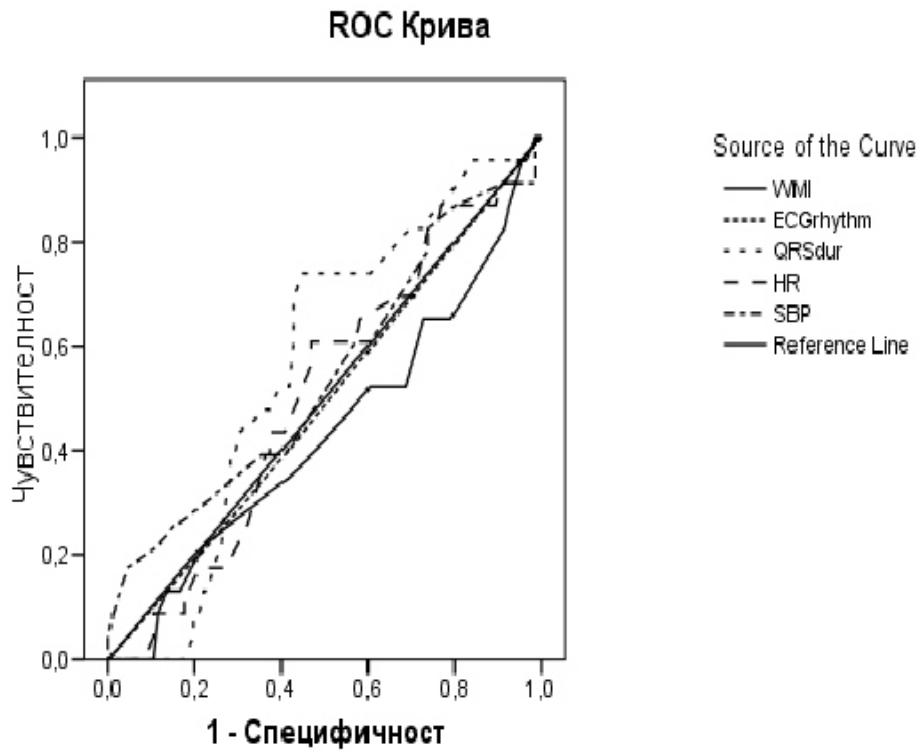
Преживяемост ВСС спрямо не-ВСС 1 - 2



Преживяемост ВСС спрямо не ВСС 1 - 2



Внезапната сърдечна смърт показва по-стръмна крива на смъртността в сравнение с останалата смъртност особено при двугодишното проследяване, което с по-малка разлика в стръмността на кривите се запазва и при дългосрочното проследяване.



		СЧ	QRSкомплес	Индекс на СК	Възраст	ECGритъм
Внезапна сърдечна смърт	Pearson Correlation	,036	-,013	,107	-,042	,014
	Sig. (1-tailed)	,350	,445	,124	,326	,441

Внезапната сърдечна смърт не показва никаква значима комбинация от сензитивност и специфичност от ROC анализа с нито един от изследваните показатели.

8.2. Корелации на острата сърдечна/циркулаторна недостатъчност

Корелации

		Сърдечна честота (HR)	Продължителност на QRS (QRSdur)	Индекс на сегментна кинетика (WMI)	Възраст (Age)	ЕКГ ритъм (ECGrhythm)	Систолно артериално налягане (SBP)	Остра сърдечна недостатъчност (ACF)
Остра сърдечна недостатъчност (ACF)	Pearson	,114	,322(**)	-,235(*)	-,187(*)	,052	-,025	1
	Значимост	,150	,001	,015	,044	,319	,411	
	N	85	85	85	85	85	85	85

Прогнозата на острата сърдечна недостатъчност показва лекостепенни корелации с продължителността на QRS комплекса с коефициент на корелация $r = 0,322$ и ниво на значимост $p < 0,01$, както с индекса на сегментна кинетика с коефициент на корелация $r = 0,235$ и възрастта с коефициент на корелация $r = 0,187$ при ниво на значимост $p < 0,05$



Нито един индекс не показва значима комбинация от специфичност и сензитивност с прогнозата на острата сърдечна недостатъчност.

Обсъждане

1.1. Проследяване на прогнозата, преживяемостта, смъртността и начините на настъпване на смъртта при пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност и нарушена левокамерна систолна и сегментна функция в продължение на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8-годишен период

В настоящото проучване средната възраст на включване в проучването и/или при поставяне на диагноза е много ниска - $59,6 \pm 10,9$ години, сравнена с данните от Фрамингхамското проучване, където пациентите са ставали все по-възрастни при поставяне на диагнозата - средната им възраст е била $57,3 \pm 7,6$ през 50-те години, $65,9 \pm 7,9$ през 60-те, $71,6 \pm 9,4$ през 70-те и $76,4 \pm 10,0$ през 80-те ($p < 0.001$). Разликата в случая се явява и поради голямото преобладаване на мъжете в настоящото проучване (86% срещу 51% във Фрамингхамското) като е известно, че при жените диагнозата се поставя в по-напреднала възраст.

Едногодишната смъртност в настоящото проучване е значително по-ниска 14.9% сравнено с Фрамингхамското проучване, където едногодишната смъртност е 43% при мъжете и 36% при жените, като вероятната причина е наличието и на тежка и напреднала сърдечна недостатъчност. В петгодишната смъртност процентите са приблизително изравнени - 71.4% в настоящото проучване срещу 75% при мъжете и 64% при жените във Фрамингхамското. Средната преживяемост обаче е по-добра в настоящото проучване 4.6 срещу 3.2 години за жените и 3.4 срещу 1.7 години за мъжете. Жените са с по-продължителна преживяемост от мъжете, като и в двете проучвания пропорционалният възрастово коригиран риск е 0.64. Смъртността и в двете проучвания се увеличава с календарната възраст. Във Фрамингхамското проучване не е имало значителна промяна в прогнозата на сърдечната недостатъчност през 40-те години на наблюдение (пропорционалният риск за мъжете - 1.08 на календарно десетилетие (95% CI, 0.92-1.27) и 1.02 съответно за жените (95% CI, 0.83-1.26). Преживяемостта и при двата пола и в проучването от 1991 в Шотландия е била 25% на петата година, подобно на преживяемостта и в настоящото проучване. В проучването DIAMOND (Danish Investigations and Arrhythmia ON Dofetilide) от 1993-1996 година в Дания смъртността на 10-та година от проследяването на пациентите със сърдечна недостатъчност е 87%, а на пациентите с прекаран миокарден инфаркт - 70% при общо участвали 3028 души. Смъртността в настоящото проучване на 8-та година е 91.4% и е сравнима с датското проучване.

В няколко клинични проучвания, засягащи прогнозата при сърдечна недостатъчност, внезапната смърт се движи от 20 до 60 % в зависимост от

тежестта на СН. В проучването MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure) 64% от пациентите в клас II по НЙКА са загинали внезапно и неочаквано спрямо 59% от клас III и 33% от клас IV по НИКА¹⁰. Подобна висока смъртност от внезапна и неочаквана сърдечна смърт се отбелязва и в настоящото проучване, където пациентите са също от II/III функционален клас и процентът на загиналите от внезапна сърдечна смърт е малко над 60%. Като причини за тази висока смъртност се включват субендокардната исхемия, камерната хипертрофия, разтягането на миоцитите, симпатиковият тонус, абнормна барорецепторна реактивност, намаляваща прага за летални аритмии, изчерпването на калия и магнезия и коронарни артериални емболии от тромби в предсърдията или лявата камера. Коронаросклерозата може и директно да допринася за честотата на внезапната смърт - при пациенти с дилатирани камери и обширни зони с цикатриксна тъкан или чрез руптури на плака, тромбози или инфаркти като най-чести анатомични субстрати, предизвикващи внезапна сърдечна смърт. В CASS (Coronary Artery Surgery Study) регистъра при 13 476 пациенти с триклонова коронарна болест от пациентите с аорто-коронарен байпас и медикаментозно лечение не е установена внезапна смърт при 91% спрямо 69% от пациентите само на медикаментозно лечение. При анализ на внезапната смърт след МИ и систолна дисфункция при 14 609 пациенти в проучването VALIANT (Valsartan in Acute MI Trial) при 7% се установява внезапна смърт през първите 6 месеца - най-често през I-я месец и най-много при пациентите с ниска ФИ. Подобна смъртност (6.94%) се установява и през първите 6 месеца в настоящото проучване.

В това проучване се установяват ранна възраст на диагностициране на сърдечната недостатъчност $59,6 \pm 10,9$ години, висока обща и сърдечно-съдова смъртност (14.9% за първата година, 32.12% за втората година, 55.1% за третата година и 71.43 % за петата година и 91.84 % за осмата година.), висок процент на сърдечно-съдовата смъртност (88-96%), висок процент на внезапна сърдечна смърт (60%), традиционно подреждане на причините за смърт - внезапна сърдечна смърт - 60%, остра циркулаторна недостатъчност - 20%, фатален миокарден инфаркт - 10 %; по-висока ранна смъртност, включително сърдечно-съдова и критични първи 40 месеца, по-ниска женска смъртност - 0.6 от мъжката смъртност, а средната преживяемост при жените е 4.5 години, а при мъжете година по-малко. От тези данни могат да се извадят ценни данни за поведението при пациентите със сърдечна недостатъчност II/III НЙКА функционален клас за ранното лечение с имплантируеми дефибрилатори, навременна оценка на коронарния статус и съответна хирургическа реваскуларизация.

1.2. Прогностичен модел на сърдечна недостатъчност въз основа на изходни клинични и инструментални показатели - индекс на сегментна кинетика, сърдечна честота, продължителност на QRS интервала, ЕКГ ритъма (синусов или предсърдно мъждене), систолното артериално налягане

В конструирането на двегодишния прогностичен модел за сърдечна недостатъчност освен статистически значимите променливи - индекс на сегментна кинетика и сърдечна честота според регресионния модел на Кокс, за пълнота на оценката бяха включени и ЕКГ ритъма и продължителността на QRS комплекса, които макар и да не достигат до статистическа значимост имат тенденция да покажат такава при по-голяма мощ на извадката, като тежестта им в модела е съобразена със статистическата им значимост.

При този рисков модел се установява статистическа значимост в преживяемостта само между нискорисковите и високорисковите пациенти. Като натрупването на рискови фактори след определен момент на достигане на определено ниво не увеличава значимо смъртността, вследствие се предприе стъпка за преобразуване на модела на по-малко групи. В този модел с три рискови групи се оказаха статистически значими разлики в преживяемостта и между трите групи - нискорискова (само с удължен QRS комплекс или само с предсърдно мъждене), група с умерен риск (с ускорена сърдечна дейност над 70/мин и един от двата риска - удължен QRS комплекс или предсърдно мъждене) и високорискова група с наслагване на множество рискови фактори. При апробацията на този модел при средносрочно (четири години) и дългосрочно (осем години) проследяване, разликата между нискорисковите и високо рисковата група се запазва, макар че между ниско и умеренорисковата група рисковете на двете групи се сближават като губят статистическа достоверност. В този смисъл в двегодишния прогностичен модел рисковите групи могат да се смятат за три с преживяемост 100% и 24 месеца за нискорисковата група, 75.4% и 21.2 месеца за умеренорисковата група, и 45.7% и 15.6 месеца за високорисковата група. За средносрочно и дългосрочно прогнозиране рисковите групи остават две - нискорисковата група (обединени ниско и среднорискова от двегодишното проследяване) и високорискова група. Преживяемостта при четиригодишно проследяване за нискорисковата група е 65.2 до 72.7 месеца и 46.3% до 54.5%, а високорисковата 37.8 месеца и 27.5%. За десетгодишното дългосрочно проследяване съответно - за нискорисковата група 47.9-61.4 месеца и 10-30%, а за високорисковата - 30.4 месеца и 5.1%.

При конструирането на модела се използва улеснението на условията за включване на пациентите, които елиминираха допълнителни променливи, утежняващи модела в неговата конструкция и статистическа обработка. По

условие пациентите бяха без анемия и със запазена бъбречна функция, с компенсиран диабет от II тип. Оказва се при оценка на лечението с бета-блокери, че те също не допринасят за промяна на преживяемостта в конкретната група, поради недостатъчното забавяне на сърдечната честота. От изследваните вариабилни се оказа, че систолното артериално налягане няма достатъчна статистическа сила за модела, както и показва тенденция към U-тип зависимост с преживяемостта с най-висока смъртност под 110 и над 140 мм Hg. От останалите променливи най-голяма значимост в предсказване на преживяемостта оказва индекса на сегментна кинетика с разделителна стойност от 0.8 (отговаряща на 24% фракция на изтласкване) и сърдечната честота с разделителна стойност 70 удара в минута.

Внезапната сърдечна смърт показва по-стръмна крива на смъртността в сравнение с останалата смъртност особено при двугодишното проследяване, която с по-малка разлика в стръмността на кривите се запазва и при дългосрочното проследяване и не показва никаква значима комбинация от сензитивност и специфичност от ROC статистическия анализ с нито един от изследваните показатели.

Острата циркулаторна сърдечна недостатъчност е в лекостепенни корелации с продължителността на QRS комплекса с коефициент на корелация $r = 0,322$ и ниво на значимост $p < 0.01$, както с индекса на сегментна кинетика с коефициент на корелация $r = 0,235$ и възрастта с коефициент на корелация $r = 0,187$ при ниво на значимост $p < 0.05$. Единствено индексът на сегментна кинетика показва значима комбинация от специфичност и сензитивност $p < 0.033$ с прогнозата на острата сърдечна недостатъчност. Останалите индекси не са значимо специфични и сензитивни за предсказване на инцидент от остра сърдечна недостатъчност.

Заклучение

Проведено е дългосрочно проспективно проучване при пациенти със сърдечна недостатъчност и систолна дисфункция и нормални параклинични показатели без анемия и бъбречна недостатъчност по отношение на прогнозата, преживяемостта, смъртността и начините на настъпване на смъртта. Оценени са прогностичната стойност на пет достъпни индекси от ежедневната практика за оценка на риска - индекс на сегментна кинетика, сърдечна честота, продължителността на QRS сегмента, ЕКГ ритъма (синусов/несинусов ритъм), систолното артериално налягане. Конструиран е прогностичен модел за сърдечна недостатъчност за изчисляване на процентната смъртност и месеците преживяемост при отделните рискови групи.

Основни изводи

1. Високата смъртност при пациентите със сърдечна недостатъчност и систолна дисфункция.

2. Високият процент на внезапна сърдечна смърт и съотношения внезапна сърдечна смърт, остра циркулаторна недостатъчност, остър миокарден инфаркт както 60:20:10.

3. В прогностичния модел за сърдечна недостатъчност най-значим принос в увеличаването на риска имат индекса на сегментна кинетика и изходната сърдечна честота.

4. Разделянето на пациентите на три рискови групи със значима разлика в преживяемостта в двегодишния модел, както и апробацията на прогностичния модел в дългосрочната преживяемост.

Справка за приносите на дисертационния труд

1. Проспективно регистриране на смъртността и преживяемостта при пациенти със сърдечна недостатъчност и систолна дисфункция за периоди от един месец до 8 години.

2. Анализ на начините на настъпване на смъртта при оценка на смъртността-внезапна сърдечна смърт, остра циркулаторна сърдечна недостатъчност, остър миокарден инфаркт при пациенти със сърдечна недостатъчност и систолна дисфункция.

3. Оценка на динамиката на смъртността във времето и изграждане на модел на поведение по отношение на диагностично уточняване и планиране за интервенции и лечебни процедури.

4. Оценка на прогнозата на пациентите със сърдечна недостатъчност и систолна дисфункция въз основа на прогностичен модел за сърдечна недостатъчност на базата на достъпни диагностични показатели и тяхната тежест при оценка на риска.

5. Промоция на използването на индекса на сегментна кинетика в клиничната практика.

6. Значение на сърдечната честота като коректируем рисков показател и значението ѝ в терапевтичното поведение.

За практиката

1. Приложение на познанията за преживяемостта на пациентите със сърдечна недостатъчност и систолна дисфункция при определяне на времето за коронарна ангиография, поставянето на ресинхронизиращи устройства, имплантируем дефибрилатор, планиране за хирургична реваскуларизация.

2. Терапевтично поведение, включващо намаляване на сърдечната честота до прицелна стойност под 70/мин.

3. Оценка на прогнозата с помощта на прогностичния модел за сърдечна недостатъчност.

Публикации и съобщения във връзка с дисертацията

1. Б. Каназирев. Преживяемост и прогноза при пациенти със сърдечна недостатъчност и систолна дисфункция. Наука Кардиология, брой 2, стр.69-73, 2011.
2. B. Kanazirev. Survival and prognosis of patients with chronic heart failure and left ventricular dysfunction, European Congress of Heart Failure, May 24 2011, Poster Session, P1293.
3. К. Христозов, Б. Каназирев, Ж. Георгиева, М. Димова. Поведение при пациенти с предсърдно мъждене и хипертиреозидизъм според препоръките на Европейската кардиологична асоциация. Наука Ендокринология, брой 2, стр.85-88, 2011.
4. Б. Каназирев, Ж. Георгиева. Продължителност на QRS-интервала и неговата прогностична стойност при пациенти с левокамерна дисфункция и сърдечна недостатъчност. Сърце - бял дроб, 2009, 3, 21-29 (под печат).

SURVIVAL AND PROGNOSIS OF PATIENTS WITH HEART FAILURE AND LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC AND SEGMENTAL DYSFUNCTION

Summary

Objective: To evaluate the long-term survival and prognosis of patients with symptomatic left ventricular systolic dysfunction and to create heart failure prognostic survival model.

Patients and Methods: One hundred and forty three patients with left ventricular dysfunction and II-III NYHA heart failure with baseline data and on standard treatment for heart failure were followed prospectively for 2 years and then for 8-years from 2000-2010 with respect to survival and mode of death.

Results: The overall mortality was 14.9% for the first year, 32.12% for the second year, 55.1% for the third year, 71.43 % for the fifth year and 91.84 % for eight year. The major part of overall mortality was due to cardiovascular mortality and by the end of the follow-up period cumulative cardiovascular mortality was 73.25% of all deaths. The main part of cardiovascular mortality - 61.19% was due to sudden cardiac death and 46.51% of overall mortality was due to sudden cardiac death as well. Circulatory failure due to acute cardiac failure was the second most important cause of death with 18.56% and fatal myocardial infarction was the cause of death in 10.44% of the cases with cardiovascular mortality by the end of follow-up period. The highest death rate was during the first 40 months, then mortality curve significantly reduced its slope. Mortality among women was lower than in men, HR - 0.63 (CI 0.34-1.17, $p < 0.14$) with a median survival for women 53.9 ± 4.9 months and 40.9 ± 4.0 months for men. During this last decade mortality from heart failure remains high, despite advances in treatment and sudden cardiac death is the chief cause of death. The first 40 months are with highest death rate and are therefore critical for decision-making. Mortality in women in this age group was lower and the average survival rate for women was higher.

One hundred and nineteen patient with long-term survival data were included in the construction of a two year survival prognostic model with the help of several routine clinical practice indices - i) wall motion index as a measure of contractile state, ii) duration of QRS interval as a measure of electrical activation, iii) ECG rhythm-atrial fibrillation vs sinus rhythm, iv) heart rate and v) systolic blood pressure. A model with three groups was created with statistically significant discrimination in survival between groups. In the approbation of this model for intermediate and long term survival, statistical difference between low and intermediate-risk groups was lost. However, there remained a statistically significant difference in mortality at long and medium-term follow-up between low-risk groups and high-risk group. In this aspect, two-year prognostic model risk groups may be considered as follows: i) low-risk group with 100% and 24 months survival with atrial fibrillation or with prolonged QRS interval only, ii) moderate risk group with 75.4% and 21.2 months survival with risky heart rate over 70/min and atrial fibrillation or prolonged QRS interval, and iii) high-risk group with 45.7% and 15.6 months survival with a clustering of more risk parameters. For medium and long-term prognosis risk groups remain two-i) low-risk group (combined low and medium risk of a two-year follow-up) and high-risk group. Survival in four year follow-up for the low-risk group was from 65.2 to 72.7 months and 46.3% -54.5%, and 37.8 months and 27.5% for the high risk survival. For eight years follow-up respectively, low-risk group survived for 47.9 to 61.4 months and 10-30% and 30.4 months and 5.1% for high risk group.