الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

القيمة الإنذارية لنسبة نتروجين بولة الدم إلى الألبومين لدى مرضى قصور القلب ذوي الحالات الحرجة ومقارنتها مع مشعر SOFA

رسالة مُقدَّمة لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية في الأمراض الباطنة

إعداد طالب الدراسات العليا

د. صايل حمد البشه

بإشراف

المدرس الدكتور

عمر عبد الله القاسم

1446 هـ/2024 م

قرار لجنة الحكم وتوقيعات لجنة المناقشة Approval

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي الكامل وقبولي:

1- أن كل ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأنني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتي بنشر البحث أو الأطروحة أو جزء منها نصاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكتبات أو مواقع الكترونية وغيرها من وسائل النشر).

2- أنه لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة اقتُبِسَ من عمل علمي آخر أو أُنجِزَ للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة أو معهد تعليمي داخل الجمهورية العربية السورية أو خارجها.

الاسم والتوقيع:

صايل حمد البشه

شهادة المشرف

نشهد بأن العمل الموصوف في هذه الرسالة أو الأطروحة نتيجة عمل قام به المُرشَّح **صايل حمد البشه** تحت إشراف المدرس الدكتور **عمر عبد الله القاسم** جامعة دمشق- كلية الطب البشري – قسم الأمراض الباطنة – الشعبة القلبية، وأية مراجع أخرى بُجِثَت في هذه الرسالة مُوثّقة في النص.

المشرف

المدرس الدكتور عمر عبد الله القاسم

شكر وإهداء

إلى العزيزَين أطال الله بعمرهما ورزقنا برّهما	**والداي**
إلى رفيقة الدرب وصديقة العمر	**زوجتي**
إلى حبيبتي ونور أيامي	**ليان (وأخوها)**
إلى سندي وعزوتي	**أخوتي**
إلى المؤنسات الغاليات	**أخواتي**
إلى الأعزاء الكرماء السند	**أهلي وأقاربي**
إلى الأستاذ القدير وصاحب الفضل الكبير، الذي أعطاني من وقته وعلمه الكثير	**د. عمر القاسم**
إلى الكرام الذين أعطونا من وقتهم وجهدهم وعلمهم	**أساتذتي**
إلى رفاق الدرب	**زملائي الأعزاء**

فهرس المحتويات Table of Contents

القسم	الصفحة
الجزء التمهيدي	**1**
1- المقدمة	1
2- المشكلة البحثية	2
3- تساؤلات البحث	2
4- فرضيات البحث	2
5- مسلمات البحث	3
6- هدف البحث	3
7- أهمية البحث	3
8- حدود البحث	3
9- مناهج البحث وأدواته	4
10- الدراسات المرجعية	6
11- مكونات البحث	7
الباب الأول: القسم النظري	**9**
الفصل الأول: مقدمة في قصور القلب	**10**
1-1- تمهيد	10
1-2- تصنيف قصور القلب	10
1-3- التصنيف الوظيفي حسب NYHA (New York Heart Association)	11
1-4- أعراض قصور القلب وعلاماته	11
1-5- الاختبارات البدئية لتشخيص قصور القلب	12
1-6- تشخيص قصور القلب	14
1-7- موجز	14
الفصل الثاني: قصور القلب المحافظ على الكسر القذفي HFpEF عند البالغين	**15**
2-1- تمهيد	15
2-2- التشخيص التفريقي لقصور القلب المحافظ على الكسر القذفي	16
2-3- التدبير العام لقصور القلب المحافظ على الكسر القذفي	18
2-3-1- أهداف العلاج	18
2-3-2- التقييم والمتابعة المستمران	18
2-3-3- سوء وظيفة انبساطية غير عرضية	20
2-4- العلاج الدوائي	20

2-4-1- تدبير الأعراض	20
2-4-2- تحسين الأمراض المُرافقة	21
2-4-3- العلاج الدوائي للحد من أحداث قصور القلب	23
2-4-3-1- حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين II من النمط الأول	28
2-4-3-2- مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين	30
2-4-3-3- مضادات مستقبلات القشرانيات المعدنية	31
2-4-3-4- مثبطات مستقبلات الأنجيوتنسين-نيبريليسين	32
2-4-3-5- حاصرات بيتا	33
2-4-3-6- مثبطات ناقل الصوديوم والغلوكوز المشترك-2	34
2-5- موجز	34
الفصل الثالث: المعالجة الدوائية البدئية لقصور القلب منخفض الكسر القذفي HFrEF عند البالغين	**36**
3-1- تمهيد	36
3-2- المعالجة البدئية	36
3-2-1- المقاربة	38
3-2-2- الأدوية المُستَخدمة	38
3-2-2-1- المدرات	41
3-2-2-2- اختيار حاصر لجهاز الأنجيوتنسين	41
3-2-2-3- ARNI	45
3-2-2-4- مثبطات الأنزيم المحول للأنجيوتنسين	45
3-2-2-5- حاصرات مستقبل الأنجيوتنسين II	45
3-2-2-6- البدء ورفع جرعة حاصر جهاز الأنجيوتنسين	46
3-2-2-7- التحويل من حاصر الأنزيم أو حاصر المستقبل إلى ARNI	46
3-2-2-8- عدم تحمل حاصرات جهاز الأنجيوتنسين	47
3-2-2-9- حاصرات بيتا	47
3-2-3- ترتيب البدء ورفع الجرعة	49
3-2-4- الجرعات والمراقبة	49
3-3- الأدوية المُستَعملة في العلاج البدئي	50
3-3-1- Angiotensin receptor-neprilysin inhibitor ARNI	50
3-3-1-1- آلية التأثير	50
3-3-1-2- الجرعة والمحاذير	51

3-3-1-3- مضادات الاستطباب	52
3-3-1-4- الدليل	52
3-3-2- حاصرات الأنزيم المحول للأنجيوتنسين	53
3-3-2-1- الجرعة والمحاذير	53
3-3-3- حاصرات مستقبل الأنجيوتنسين II	53
3-3-3-1- الجرعة والمحاذير	53
3-3-4- حاصرات بيتا	53
3-3-4-1- الجرعة والمحاذير	53
3-3-4-2- مضادات استطباب حاصرات بيتا	54
3-3-4-3- يجب استعمال حاصرات بيتا بحذر في الحالات التالية	55
3-3-5- المشاركة بين الهيدرالازين والنترات بديلاً لحاصر جهاز الأنجيوتنسين	56
3-3-5-1- الجرعة والمحاذير	56
3-3-6- مضادات مستقبلات القشرانيات المعدنية	56
3-3-6-1- الحفاظ على مستويات أعلى لتراكيز بوتاسيوم المصل	56
3-3-6-2- حصر التأثير الضار للألدوسترون على وظيفة العضلة القلبية (وربما على الأعضاء الأخرى كالكلية والأوعية الدموية)	57
3-3-6-3- التأثيرات والمحاذير	58
3-3-7- حاصرات الناقلات المشتركة للصوديوم والغلوكوز 2	59
3-4- مدة العلاج	59
3-4-1- خطر سحب العلاج عند استمرار تدني الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر	60
3-4-2- خطر سحب العلاج بعد تعافي الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر	60
3-4-3- تدبير عدم التحمل الدوائي	60
3-4-4- هبوط الضغط	60
3-4-5- فرط البوتاسيوم	61
3-4-6- تراجع الوظيفة الكلوية	61
3-4-7- تفاقم قصور القلب	61
3-4-8- الوذمة الوعائية	62
3-5- موجز	62
الفصل الرابع: نسبة نتروجين بولة الدم إلى الألبومين BAR ومشعر تقييم قصور الأعضاء المتسلسل SOFA Score في قصور القلب	**63**

4-1- تمهيد	63
4-2- نسبة نيتروجين اليوريا في الدم إلى الألبومين في المصل BAR في قصور القلب	64
4-2-1- الآليات الكامنة وراء نسبة نتروجين اليوريا في الدم إلى الألبومين في المصل	64
4-2-2- BAR في قصور القلب – الدليل السريري	64
4-2-3- الآثار السريرية لارتفاع BAR	65
4-2-4- القيود والتوجهات المستقبلية	66
4-3- مشعر تقييم قصور الأعضاء المتسلسل SOFA في قصور القلب	66
4-3-1- استخدام مشعر SOFA في قصور القلب	67
4-3-2- محدوديات مشعر SOFA في قصور القلب	68
4-4- مقارنة بين نسبة نتروجين بولة الدم إلى الألبومين BAR ومشعر تقييم قصور الأعضاء المتسلسل SOFA	69
4-5- موجز	69
الباب الثاني: القسم العملي	**71**
الفصل الأول: أهداف البحث، التصميم، المواد والطرائق	**72**
1-1- تمهيد	72
1-2- خلفية البحث	72
1-3- تساؤلات البحث	73
1-4- هدف البحث	73
1-5- عينة الدراسة	73
1-6- مواد الدراسة وطرائقها	74
1-7- المُحدِّدات الأخلاقية	76
1-8- حجم العينة	76
1-9- المفاهيم والاعتبارات	76
استمارة البحث	80
الموافقة المستنيرة	81
1-10- طرق التحليل الإحصائي	82
1-11- موجز	84
الفصل الثاني: النتائج	**85**
2-1- تمهيد	85
2-2- النتائج	85

2-2-1- دراسة نسبة النجاة والوفيات في عينة البحث	85
2-2-2- دراسة علاقة الوفيات مع العمر والجنس	86
2-2-3- دراسة علاقة الوفيات مع قياسات الجسم	86
2-2-4- دراسة علاقة الوفيات مع عوامل الخطر	87
2-2-5- دراسة علاقة الوفيات مع المؤشرات القلبية	89
2-2-6- دراسة علاقة الوفيات مع نتائج التحاليل المخبرية	90
2-2-7- دراسة علاقة الوفيات مع نقاط مشعر SOFA ومدة الاستشفاء	91
2-2-8- دراسة علاقة ارتباط الوفيات مع المتغيرات الأخرى	91
2-2-9- دراسة علاقة ارتباط مدة الاستشفاء مع BAR ومشعر SOFA	95
2-2-10- دراسة قدرة BAR وSOFA على التنبؤ بالوفيات	95
2-3- موجز	98
الفصل الثالث: المقارنة مع الدراسات العالمية المشابهة	**99**
3-1- تمهيد	99
3-2- نتائج المقارنة	99
3-2-1- لمحة عن دراسات المقارنة	99
3-2-2- مقارنة نسبة الوفيات والعمر والجنس بين دراسات المقارنة	100
3-2-4- مقارنة علاقة الوفيات مع العمر والجنس	101
3-2-5- مقارنة علاقة الوفيات مع قياسات الجسم	102
3-2-6- مقارنة علاقة الوفيات مع ارتفاع التوتر الشرياني والداء السكري	103
3-2-7- مقارنة علاقة الوفيات مع الأمراض القلبية الوعائية	105
3-2-8- مقارنة علاقة الوفيات مع المؤشرات القلبية	107
3-2-9- مقارنة علاقة الوفيات مع نتائج التحاليل المخبرية	108
3-2-10- مقارنة علاقة الوفيات مع نقاط مشعر SOFA	111
3-2-11- مقارنة علاقة ارتباط الوفيات مع BAR و SOFA	111
3-2-12- مقارنة الدقة على التنبؤ بالوفاة لـ BAR و SOFA	113
3-3- موجز	114
الفصل الرابع: المناقشة	**115**
4-1- تمهيد	115
4-2- المقارنة مع الدراسات العالمية المشابهة ومناقشة النتائج	115
4-3- موجز	122
الباب الثالث: الخلاصة	**123**

1-1- تمهيد	124
1-2- الاستنتاجات	124
1-3- محددات وصعوبات البحث	125
1-4- التوصيات	126
المراجع	**127**
Abstract	146

قائمة الجداول List of Tables

اسم الجدول ورقمه	الصفحة
الجدول (1-1): التصنيف الوظيفي لقصور القلب حسب NYHA	11
الجدول (1-2): أعراض قصور القلب وعلاماته	11
الجدول (1-3): معايير فرامنغهام المُعدَّلة لتشخيص قصور القلب	14
الجدول (1-4): يوضح بيانات مختارة ونتائج تجارب قصور القلب المحافظ على الكسر القذفي	25
الجدول (1-5): فوائد العلاجات المُوصَى بها لمرضى قصور القلب	37
الجدول (1-6): يوضح العلاج البدئي لقصور القلب منخفض الكسر القذفي HFrEF	39
الجدول (1-7): تدبير عدم تحمل حاصرات جهاز الأنجيوتنسين عند مرضى قصور القلب منخفض الكسر القذفي	42
الجدول (1-8): يوضح تصنيف NYHA وغيره من تصنيفات العجز القلبي الوعائي	55
الجدول (1-9): حساب نقاط مشعر SOFA	67
الجدول (1-10): يوضح مقارنة بين نسبة نتروجين بولة الدم إلى الألبومين BAR ومشعر تقييم قصور الأعضاء المتسلسل SOFA	69
الجدول (2-1): حساب نقاط مشعر SOFA	77
الجدول (2-2): دراسة نسبة النجاة والوفيات في عينة البحث	85
الجدول (2-3): دراسة علاقة الوفيات مع العمر والجنس	86
الجدول (2-4): دراسة علاقة الوفيات مع قياسات الجسم	86
الجدول (2-5): دراسة علاقة الوفيات مع عوامل الخطر	87
الجدول (2-6): دراسة علاقة الوفيات مع المؤشرات القلبية	89
الجدول (2-7): دراسة علاقة الوفيات مع نتائج التحاليل المخبرية	90
الجدول (2-8): دراسة علاقة الوفيات مع نقاط مشعر SOFA ومدة الاستشفاء	91
الجدول (2-9): دراسة علاقة ارتباط الوفيات مع المتغيرات الأخرى	91
الجدول (2-10): دراسة علاقة ارتباط مدة الاستشفاء مع BAR ومشعر SOFA	95
الجدول (2-11): دراسة قدرة BAR وSOFA على التنبؤ بالوفيات	95
الجدول (2-12): لمحة عن دراسات المقارنة	99
الجدول (2-13): مقارنة نسبة الوفيات والعمر والجنس بين دراسات المقارنة	100

الجدول (2-14): مقارنة علاقة الوفيات مع العمر والجنس	101
الجدول (2-15): مقارنة علاقة الوفيات مع قياسات الجسم	102
الجدول (2-16): دراسة علاقة الوفيات مع ارتفاع التوتر الشرياني والداء السكري	103
الجدول (2-17): دراسة علاقة الوفيات مع الأمراض القلبية الوعائية	105
الجدول (2-18): مقارنة علاقة الوفيات مع المؤشرات القلبية	107
الجدول (2-19): مقارنة علاقة الوفيات مع نتائج التحاليل المخبرية	108
الجدول (2-20): دراسة علاقة الوفيات مع نقاط مشعر SOFA	111
الجدول (2-21): مقارنة علاقة ارتباط الوفيات مع BAR و SOFA	111
الجدول (2-22): مقارنة القدرة على التنبؤ بالوفاة لـ BAR و SOFA	113

قائمة الأشكال List of Figures

اسم الشكل ورقمه	الصفحة
الشكل (1-1): يوضح خوارزمية الاستمرار بحاصرات جهاز الأنجيوتنسين مع التحويل لـ ARNI	44
الشكل (1-2): يوضح خوارزمية الاستمرار بحاصرات جهاز الأنجيوتنسين مع التحويل لـ ARNI	48
الشكل (2-1): مخطط ROC لقدرة BAR وSOFA على التنبؤ بالوفاة في المشفى	97
الشكل (2-2): مخطط ROC لقدرة BAR وSOFA على التنبؤ بالوفاة خلال 90 يوماً	97

جدول المصطلحات والاختصارات الطبية Table of Abbreviations

الاختصار	الشرح
AF	Atrial Fibrillation الرجفان الأذيني
AHA	American Heart Association الجمعية الأمريكية لأمراض القلب
ACEi	Angiotensin-converting enzyme inhibitors مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين
ANP	Atrial Natriuretic Peptide الببتيد الأذيني الطارح للصوديوم
ARBs	Angiotensin II receptor blockers حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسينII
ARNi	Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitors مثبطات مستقبلات الأنجيوتنسين-نيبريليسين
BAR	Blood Urea Nitrogen to Serum Albumin Ratio نسبة نتروجين بولة الدم إلى الألبومين
BBs	Beta blockers حاصرات بيتا
BNP	Brain Natriuretic Peptide الببتيد الدماغي الطارح للصوديوم
CAD	Coronary artery disease الداء الشرياني الإكليلي
ECG	Electrocardiogram تخطيط القلب الكهربائي
HDL	High-Density Lipoprotein البروتين الشحمي مرتفع الكثافة
HF	Heart Failure قصور القلب
HFpEF	Heart Failure with Preserved Ejection Fraction قصور القلب المحافظ على الكسر القذفي
HFrEF	Heart Failure with Reduced Ejection Fraction

	قصور القلب منخفض الكسر القذفي
HRQOL	Health-related quality of life نوعية الحياة المتعلقة بالصحة
LDL	Low-Density Lipoprotein البروتين الشحمي منخفض الكثافة
LV	Left Ventricle البطين الأيسر
LVEF	Left Ventricle Ejection Fraction الكسر القذفي للبطين الأيسر
MRAs	Mineralocorticoid receptor antagonists مضادات مستقبلات القشرانيات المعدنية
NPs	Natriuretic Peptides الببتيدات الطارحة للصوديوم
NYHA	New York Heart Association جمعية نيويورك لأمراض القلب
PCWP	Pulmonary capillary wedge pressure الضغط الرئوي الشعري الإسفيني
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosterone System جهاز الرينين-أنجيوتنسين-ألدوستيرون
SGLT-2i	Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors مثبطات ناقل الصوديوم والغلوكوز المشترك-2
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment مشعر تقييم قصور الأعضاء المتسلسل
S.td	Standard Deviation الانحراف المعياري

الملخص

خلفية البحث:

معظم مرض قصور القلب الذين يُقبلون في المشفى يكون لديهم أذية أعضاء متعددة، وبالتالي يكون مُعدَّل الوفيات مرتفعاً لديهم، وإن الكشف المبكر عن الحالات عالية الخطورة لديهم يشكل عنصراً مهماً في التقييم السريري للمرضى ووضع خطط العلاج.

هدف البحث:

يهدف البحث لمعرفة القيمة الإنذارية لنسبة نتروجين بولة الدم إلى الألبومين لدى مرضى قصور القلب ذوي الحالات الحرجة المقبولين في المشفى من حيث مُعدَّل الوفاة أثناء الاستشفاء وخلال 90 يوماً.

مواد البحث وطرائقه:

تصميم الدراسة: **دراسة مقطعية مستعرضة Cross-sectional Study**، مرضى قصور القلب ذوي الحالات الحرجة المقبولين في أقسام العناية المشددة والإسعاف في مشفيي المواساة الجامعي والوطني الجامعي ، في المدة ما بين 16/تشرين الثاني/2022 م إلى 16/أيار/2024 م.

النتائج:

ضم البحث 109 مرضى بقصور القلب لديهم حالات حرجة قبلوا في المشفى (متوسط العمر 5±67.9 عاماً، 74.3% ذكوراً، متوسط مدة الاستشفاء 3.8±8.1 يوماً)، توفي 12 مريضاً (11%) في المشفى، وبالمجمل خلال 90 يوماً بلغت نسبة الوفيات خلال 90 يوماً 23.9%.

ارتبطت الوفاة في المشفى وكذلك الوفاة خلال 90 يوماً مع نسبة نتروجين البولة الدموية إلى ألبومين المصل ومشعر تقييم قصور الأعضاء المتسلسل SOFA بعلاقةٍ طرديةٍ مهمةٍ إحصائياً.

قيمة نسبة نتروجين البولة الدموية إلى ألبومين المصل >9.6 ملغ/غ قادرة على التنبؤ بخطر الوفاة في المشفى (AUC=0.824، الحساسية = 75%، النوعية = 84.44%، القيمة التنبؤية الإيجابية= 33.3%، القيمة التنبؤية السلبية = 96.3%، الدقة = 80.7%) وكذلك خطر الوفاة خلال 90 يوماً (AUC=0.841، الحساسية = 76.92%، النوعية = 91.57%، القيمة التنبؤية الإيجابية= 74.1%، القيمة التنبؤية السلبية = 92.7%، الدقة = 88.1%).

قيمة نقاط مشعر SOFA >6 قادرة على التنبؤ بخطر الوفاة في المشفى (AUC=0.765، الحساسية = 66.67%، النوعية = 71.13%، القيمة التنبؤية الإيجابية= 22.2%، القيمة التنبؤية السلبية = 94.5%، الدقة = 70.6%) وكذلك خطر الوفاة خلال 90 يوماً (AUC=0.781، الحساسية = 65.38%، النوعية = 77.11%، القيمة التنبؤية الإيجابية= 47.2%، القيمة التنبؤية السلبية = 87.7%، الدقة = 74.3%).

الاستنتاج:

إن نسبة نتروجين البولة الدموية إلى ألبومين عامل خطر مستقل لخطر الوفاة في المشفى وخلال 90 يوماً لدى مرضى قصور القلب ذوي الحالات الحرجة المقبولين في المشفى.

كلمات رئيسة (مفتاحية):

قصور القلب المزمن، نتروجين البولة الدموية، ألبومين المصل، نسبة نتروجين بولة الدم إلى الألبومين BAR، مشعر تقييم قصور الأعضاء المتسلسل SOFA، الإنذار.

الجزء التمهيدي:

1- المقدمة:

إنَّ قصور القلب هو متلازمة سريرية تُعَدُّ النتيجة النهائية للعديد من الأمراض القلبية. وعالمياً، ازداد عبء قصور القلب إلى حوالي 23 مليون مصاب، ومن المرجّح أن يزداد هذا العدد لأكثر من ذلك[91] .

إنَّ انخفاض حجم الدم الفعال في الدوران الدموي، الناجم عن قصور القلب، يؤدي لنقص تروية الأعضاء وبالتالي يسبب أذية مستمرة ومترقّية فيها، ويظهر هذا الأثر بشكلٍ واضح في الكليتين.

إنَّ نسبة نتروجين بولة الدم BUN أقل حساسية للأذية الكلوية من كرياتينين المصل، إلا أن بعض الدراسات الحديثة أظهرت أن ارتفاع نسبة نتروجين بولة الدم يترافق مع سوء الإنذار لدى مرضى قصور القلب[92]، [93]، إضافةً لذلك فإن نقص ألبومين المصل ظهر مؤخراً كعامل خطر للعديد من الأمراض القلبية الوعائية، وتبين أنه مشعر مستقل للتنبؤ بسوء الإنذار لدى مرضى قصور القلب[94] .

إنَّ نسبة نتروجين بولة الدم إلى الألبومين Blood urea nitrogen to serum Albumin Ratio (BAR) هي مشعر إنذاري حديث اكتُشف في السنوات الأخيرة، وهو يجمع مشعرين هامين: نتروجين بولة الدم والألبومين، وقد ثبتت فائدته في التنبؤ بالإنذار لدى مرضى ذات الرئة والصمة الرئوية[95] ، [96]، [97].

إنَّ معظم مرض قصور القلب الذين يُقبلون في المشفى يكون لديهم أذية أعضاء متعددة، وبالتالي يكون مُعدَّل الوفيات مرتفعاً لديهم، وللبحث عن مشعر سهل وسريع للحكم على إنذار هؤلاء المرضى تمت دراسة مشعر نسبة نتروجين بولة الدم إلى الألبومين.

إنّ الهدف من هذه الدراسة هو معرفة القيمة الإنذارية على المدى القصير لنسبة نتروجين بولة الدم إلى الألبومين لدى مرضى قصور القلب ذوي الحالات الحرجة من حيث مُعدَّل الوفاة أثناء الاستشفاء وخلال 90 يوماً.

2- المشكلة البحثية:

إن مرضى قصور القلب ذوي الحالات الحرجة المقبولين في المشفى لديهم مُعدَّل عالٍ للوفيات mortality على المدى القصير والطويل، ومن الضروري تحديد المرضى الذين هم بخطورة عالية بسرعة وذلك لضمان مراقبتهم الحثيثة وعلاجهم بشكلٍ سريع وفعال في أقسام العناية والإسعاف المزدحمة.

3- تساؤلات البحث:

سنحاول في هذا البحث الإجابة عن الأسئلة الآتية:

1- هل هناك علاقة بين نسبة نتروجين بولة المصل إلى الألبومين ومدة الاستشفاء – الإنذار والبقيا لدى مرضى قصور القلب ذوي الحالات الحرجة؟.

2- هل يمكن الاعتماد على نسبة نتروجين بولة الدم إلى الألبومين المصلي كقيمة إنذارية لدى مرضى قصور القلب المقبولين في المشفى؟

3- هل تتفوق نسبة نتروجين بولة الدم إلى الألبومين على مشعر SOFA في التنبؤ بإنذار مرضى قصور القلب ذوي الحالات الحرجة؟

4- فرضيات البحث:

يفترض البحث بأن نسبة نتروجين بولة الدم إلى الألبومين مرتبطة بإنذار مرضى قصور القلب ذوي الحالات الحرجة.

5- مسلمات البحث:

إن ارتفاع نسبة نتروجين بولة الدم يترافق مع سوء الإنذار لدى مرضى قصور القلب، كذلك نقص ألبومين المصل ظهر مؤخراً كعامل خطر للعديد من الأمراض القلبية الوعائية، وتبين أنه مشعر مستقل للتنبؤ بسوء الإنذار لدى مرضى قصور القلب.

6- هدف البحث:

يهدف البحث لمعرفة القيمة الإنذارية لنسبة نتروجين بولة الدم إلى الألبومين لدى مرضى قصور القلب المقبولين في المشفى من حيث مُعدَّل الوفاة أثناء الاستشفاء وخلال 90 يوماً.

7- أهمية البحث:

إن التحديد السريع لخطورة الحالة المرضية هو شيء هام في العمل السريري، لما له من دور في التدبير السريع والفعّال، وخاصّة لدى مرضى قصور القلب ذوي الحالات الحرجة المقبولين في أقسام العناية والإسعاف.

إن نسبة نتروجين بولة الدم إلى الألبومين تمثل مشعراً يمكن حسابه فوراً، حيث أن مكوناته المخبرية متوفرة ويمكن إجراؤها مباشرة عند القبول، وبذلك يتم تحديد المرضى ذوي الخطورة العالية وتدبيرهم بأسرع ما يمكن.

8- حدود البحث:

- ❖ إن حجم العينة الصغير نسبياً لا يحقق الدقة المطلوبة لتحديد قيم القطع الأمثل.
- ❖ لا توجد قيم مرجعية طبيعية لنسبة نتروجين البولة الدموية إلى ألبومين المصل لدى الأشخاص السليمين ولدى مرضى قصور القلب ولدى مرضى الحالات الحرجة متوفرة لدينا.
- ❖ لم تتوفر تقييمات لنقاط مشعر SOFA في اليوم الثاني أو الثالث أو الرابع لجميع المرضى.
- ❖ لا يمكن تحديد سبب الوفاة بشكلٍ دقيق لدى المرضى خارج المشفى، لذا قد يحد ذلك من دقة النتائج.
- ❖ لم تتم مقارنة نتائج التحاليل الدموية بين عدة مخابر للتأكد من دقة النتائج والتي قد تؤثر على قيم القطع

المختارة.

9- مناهج البحث وأدواته:

تصميم الدراسة: **دراسة مقطعية مستعرضة Cross-sectional Study**، شملت مرضى قصور القلب المقبولين في أقسام العناية المشددة والإسعاف في مشفيي المواساة الجامعي والوطني الجامعي، في المدة ما بين 16/تشرين الثاني/2022 م إلى 16/أيار/2024 م، **والذين تحققت لديهم المعايير الآتية:**

معايير القبول:

- ❖ العمر ≤ 18 عاماً.
- ❖ مرضى قصور القلب المقبولين في أقسام العناية المشددة والإسعاف.

معايير الاستبعاد:

- ☒ مرضى الخباثات.
- ☒ مرضى تشمع الكبد.
- ☒ مرضى القصور الكلوي المزمن.
- ☒ عدم موافقة المريض على الاشتراك في البحث.
- ☒ عدم اكتمال البيانات.

المواد والطرائق:

بعد تحقيق المريض لمعايير البحث وأخذ موافقته على الاشتراك في الدراسة، تم إجراء الآتي:

- ✓ تسجيل عناصر القصة السريرية والتي تتضمن العمر والجنس السوابق المرضية والعادات.
- ✓ تسجيل نتيجة الفحص السريري (مقياس غلاسكو للغيبوبة، الضغط الشرياني الانقباضي والانبساطي مع حساب الضغط الشرياني الوسطي، الصادر البولي) وتصوير القلب الصدوي (الكسر القذفي للبطين الأيسر ووجود قصور قلب انبساطي).
- ✓ تسجيل نتائج التحاليل المخبرية (تعداد الصفيحات، البولة الدموية، ألبومين المصل، البيليروبين الكلي، الكرياتينين).
- ✓ تم حساب نتروجين بولة الدم BUN بقسمة البولة الدموية/2.14، كما تم حساب مشعر تقييم قصور الأعضاء المتسلسل sequential organ failure assessment score (SOFA score).
- ✓ تم تسجيل مدة الاستشفاء، وحدوث وفاة ضمن المشفى، كما تمت متابعة المرضى لمدة 90 يوماً بالمقابل الشخصية أو الاتصال الهاتفي مع المريض أو ذويه.
- ✓ تدوين المعلومات والبيانات على استمارة خاصة بالبحث، وبعد الانتهاء من جمع البيانات أُدخِلَتْ إلى الحاسوب ودُرِسَتْ إحصائياً باستخدام برنامج IBM SPSS وتم استخلاص النتائج.
- ✓ **مقارنة النتائج مع نتائج الدراسات العالمية المشابهة.**
- ✓ **وضع توصيات على ضوء الاستنتاجات التي وصلت إليها الدراسة.**

10- الدراسات المرجعية:

- **في دراسة للباحث Lin [102]:** وهي دراسة صينية نشرت عام 2022، وضمت 1545 مريضاً بقصور القلب، وجدت أن مُعدَّل الوفيات لجميع الأسباب لمدة 90 يوماً 27.6٪، وأن نسبة نيتروجين اليوريا في الدم إلى ألبومين المصل عامل خطر مستقل للوفيات داخل المستشفى والوفيات خلال 90 يوماً عند المصابين بأمراض خطيرة يعانون من قصور القلب الاحتقاني والذين يتم إدخالهم إلى وحدة العناية المركزة.
- **في دراسة للباحث Ye [103]:** وهي دراسة Ye (الصين، 2022) ضمت 5665 مريضاً خضعوا لجراحة قلبية في مركزين لجراحة القلب، تمت متابعتهم لمدة عام كامل، ودرست العوامل المرتبطة بالوفاة في المشفى ومدة الإقامة في المشفى والوفاة خلال عام، وقد وجدت أن زيادة BAR قبل الجراحة هي مؤشر قوي للنتائج غير المواتية لدى المرضى الذين يخضعون لجراحة القلب.
- **في دراسة للباحث Aoyama [104]:** وهي دراسة يابانية نشرت عام 2020، ضمت 269 مريضاً بقصور قلب حاد، وجدت أن درجات مشعر SOFA الأعلى يمكنها التنبؤ بالوفيات طويلة الأمد لأي سبب من الأسباب.
- **دراسة Arques [105]:** وهي دراسة فرنسية ضمت 207 مرضى بقصور قلب حاد شديد، وجدت أن ارتفاع نتروجين يوريا الدم وانخفاض ألبومين المصل مرتبطان بخطر الوفاة.
- **دراسة Suzuki [106]:** وهي دراسة يابانية متعددة المراكز نشرت عام 2016، وضمت 541 مريضاً بقصور قلب سوي النتاج، وجدت أن زيادة BAR هي مؤشر مستقل للوفيات لدى المرضى المصابين بـ قصور القلب سوي النتاج.

11- مكونات البحث:

يتكون البحث من ثلاثة أبواب والمراجع:

الباب الأول:

وهو القسم النظري، ويتحدث عن الإطار النظري لموضوع دراستنا وعن التعاريف الأساسية ليكون لدى القارئ الإلمام الكامل، **ويتكون هذا الباب من أربعة فصول:**

- **الفصل الأول: مقدمة في قصور القلب:** ويحوي مقدمة عن قصور القلب، وأعراضه، وعلاماته، وتصنيفه، وطرق تشخيصه.
- **الفصل الثاني: قصور القلب المحافظ على الكسر القذفي HFpEF عند البالغين:** ويحوي مقدمة والتشخيص التفريقي والعلاج الدوائي لقصور القلب المحافظ على الكسر القذفي.
- **الفصل الثالث: المعالجة الدوائية البدئية لقصور القلب منخفض الكسر القذفي HFrEF عند البالغين:** ويحوي الأدوية المُستَخدَمة في العلاج البدئي الأولي لقصور القلب منخفض الكسر القذفي.
- **الفصل الرابع: نسبة نتروجين بولة الدم إلى الألبومين BAR ومشعر تقييم قصور الأعضاء المتسلسل SOFA Score في قصور القلب:** ويحوي آليات تأثير نسبة نتروجين بولة الدم إلى الألبومين ودورها في تقييم قصور القلب وكذلك مشعر تقييم قصور الأعضاء المتسلسل SOFA Score واستخدامه في قصور القلب وكذلك المقارنة بين BAR و SOFA Score.

الباب الثاني:

وهو الإطار العملي لدراستنا والخطط التي اتبعناها خلال مدة الدراسة للوصول إلى النتائج الماثلة أمامكم، **ويتكون هذا الجزء من أربعة فصول:**

- **الفصل الأول: أهداف البحث، التصميم، المواد والطرائق:** ويحوي خلفية البحث، وتساؤلات البحث، وهدف البحث، ومواد البحث وطرائقه (تصميم الدراسة – عينة الدراسة – معايير الإدخال والاستبعاد

– المواد والطرائق)، الاعتبارات الأخلاقية، حجم العينة، استمارة البحث العلمي المُستَخدَمة، الموافقة المستنيرة، طرق التحليل الإحصائي المُستَخدَمة.

– **الفصل الثاني: النتائج:** ويحوي عرض للنتائج الإحصائية التي وصلنا إليها في دراستنا.

– **الفصل الثالث: المقارنة مع الدراسات العالمية المشابهة:** ويحوي مقارنة نتائج دراستنا مع نتائج الدراسات العالمية.

– **الفصل الرابع: المناقشة:** ويحوي مراجعة للنتائج التي توصلنا لها في دراستنا ومقارنتها مع نتائج الدراسات العالمية.

الباب الثالث: الخلاصة Conclusion:

ويحوي الاستنتاجات والصعوبات والتوصيات: ويحوي خلاصة ما توصلنا إليه في هذا البحث والمقترحات المستقبلية للدراسات التي قد تُجرَى لاحقاً حول هذا الموضوع.

المراجع.

الباب الأول: القسم النظري

الفصل الأول: مقدمة في قصور القلب

Introduction in Heart Failure

1-1- تمهيد:

قصور القلب هو متلازمة سريرية معقدة تعرف بوجود أعراض محددة كالتعب والزلة التنفسية، ودليل على سوء وظيفة القلب كسبب لهذه الأعراض (ارتفاع ضغوط ملء البطين الأيسر و/أو الأيمن)[5-1] .

ومن منظور هيموديناميكي يُعَدُّ قصور القلب خللاً يصبح فيه القلب عاجزاً عن ضخ الدم إلى الجسم بمُعدَّل يتناسب مع حاجته، أو أنه يستطيع ذلك ولكن على حساب ارتفاع ضغوط الملء[6] .

لا يوجد فحص وحيد، أو اختبار تشخيصي غير غاز يمكن أن يمثل معياراً ذهبياً لتشخيص قصور القلب، وذلك لأنه تشخيص سريري إلى حد كبير، يعتمد على التاريخ المرضي المفصل، والفحص السريري، والقيم المخبرية، والفحوص التصويرية.

1-2- تصنيف قصور القلب Classifications of Heart Failure:

يُقسَم مرضى قصور القلب بناء على وظيفة البطين الأيسر إلى[7] :

1) **قصور القلب منخفض الكسر القذفي Heart Failure with reduced Ejection Fraction (HFrEF):** عندما يكون LVEF<40%.
2) **قصور القلب سوي الجزء المقذوف Heart Failure with preserved Ejection Fraction (HFpEF):** عندما يكون LVEF≥50%.
3) **قصور القلب الوسطي Heart Failure with mid-range Ejection Fraction (HFmrEF):** عندما يكون LVEF 40-49%.

1-3- التصنيف الوظيفي حسب جمعية نيويورك لأمراض القلب NYHA

:(New York Heart Association)

الجدول (1-1): التصنيف الوظيفي لقصور القلب حسب NYHA [8]	
الصنف	الوصف
I	لدى المريض داء قلبي لكنه غير محدد للنشاط الفيزيائي، والنشاطات الاعتيادية لا تسبب التعب أو الخفقان، أو الزلة التنفسية، أو الألم الخناقي.
II	لدى المريض داء قلبي محدد للنشاط الفيزيائي بشكلٍ خفيف، وهو غير عرضي في أثناء الراحة، لكن النشاط الفيزيائي الاعتيادي يسبب التعب أو الخفقان أو الزلة التنفسية أو الألم الخناقي.
III	لدى المريض داء قلبي محدد للنشاط الفيزيائي بشكلٍ واضح، وهو غير عرضي في أثناء الراحة، لكن نشاطاً فيزيائياً أقل من الاعتيادي يسبب التعب أو الزلة أو الخفقان أو الألم الخناقي.
IV	لدى المريض داء قلبي يصعب معه القيام بأي نشاط فيزيائي دون أعراض، وقد تأتي الأعراض أو الآلام الخناقية حتى على الراحة، وتزداد بأي نشاط فيزيائي.

1-4- أعراض قصور القلب وعلاماته Symptoms and Signs of

:Heart Failure

الجدول (1-2): أعراض وعلامات قصور القلب[7]	
الأعراض	العلامات
الوصفية	الوصفية
الزلة التنفسية Breathlessness	ارتفاع ضغط الوريد الوداجي JVP
الزلة الاضطجاعية Orthopnea	الجزر الكبدي الوداجي
الزلة الانتيابية الليلية Paroxysmal Nocturnal Dyspnea	الصوت القلبي الثالث
نقص تحمل الجهد	انزياح ضربة القمة نحو الوحشي
التعب، وطول مدة استعادة الراحة بعد الجهد	
وذمات الكاحلين	
الأقل وصفية	الأقل وصفية
السعال الليلي	كسب الوزن > 2 كلغ/أسبوع
الوزيز	خسارة الوزن في القصور المتقدم
الشعور بالامتلاء	النفخات بإصغاء القلب

نقص الشهية	الوذمات المحيطية
التخليط الذهني ولا سيما لدى المسنين	خراخر بإصغاء الصدر
الاكتئاب	تسرع قلب
الخفقان	نبض غير منتظم
الدوار والغشي	تنفس شاين ستوكس
الزلة عند الانحناء Bendopnea	ضخامة كبدية
	الحبن
	نقص الصادر البولي

1-5- الاختبارات البدئية لتشخيص قصور القلب:

1) تخطيط القلب الكهربائي ECG:

يمتلك معظم مرضى قصور القلب منخفض الكسر القذفي HFrEF تبدلات تخطيطية هامة، في حين أن ECG السوي يبعد احتمالية وجود سوء وظيفة البطين الأيسر (قيمة تنبؤية سلبية 98%)[8] وبالرغم من أن تخطيط القلب الكهربائي يمتلك قيمة تنبؤية أقل من BNP و NT-proBNP إلا أنه يظهر موجودات تقترح سببية قصور القلب (كانخفاض الفولتاج في الداء النشواني، أو التبدلات الإقفارية)، أو وجود اللانظميات (كالرجفان الأذيني)[10] .

2) الفحوص المخبرية:

- الببتيدات الطارحة للصوديوم (Natriuretic Peptides (NPs: تقدم القيم المخبرية لـ BNP و NT-proBNP دليلاً على وجود قصور القلب من عدمه. إن قيم NPs غالباً ما تكون مرتفعة لدى مرضى HFrEF، لكنها قد تكون طبيعية في عدد من مرضى HFpEF، وبهذا فإن القيم المرتفعة لـ NPs تزيد احتمالية قصور القلب، والقيم الطبيعية لها لا تنفيه [10].

- تروبونين T أو I: ارتفاعها يقترح الإقفار القلبي.

- CBC: يظهر وجود مشكلات أخرى (كفقر الدم أو الإنتان) يمكن أن تفاقم قصور القلب [10].

- وظائف الكلية والشوارد: يترافق قصور القلب الشديد بشكلٍ عام مع انخفاض في الصوديوم [11]، كما أن

الأذية الكلوية قد تكون سبباً أو نتيجة لتفاقم قصور القلب. ويُعَدُّ التقييم القاعدي للكرياتينين والشوارد هاماً لبدء العلاج ومراقبته.

– **اختبارات وظائف الكبد:** والتي قد تتأثر بالاحتقان الكبدي الناتج عن قصور القلب.

– **سكر الدم الصيامي:** لاكتشاف الداء السكري إن لم يكن مشخصاً من قبل.

3) صورة الصدر البسيطة [10]:

هي جزء هام من الفحوصات البدئية وخاصة لتقييم الزلة التنفسية، لتفريق قصور القلب عن أمراض الرئة البدئية.

تشمل الموجودات التي تقترح قصور القلب: ضخامة ظل القلب، مظهر انقلاب التوعية الرئوية، خطوط كيرلي ب، وانصبابات الجنب.

4) إيكو القلب [10] :

لا يؤكد إيكو القلب لوحده أو ينفي تشخيص قصور القلب، لكنه يساعد في تحديد موجودات تتماشى مع قصور القلب أو تحدد أسبابه، مثل: سوء وظيفة البطين الأيسر الانقباضية أو الانبساطية، خلل في وظيفة الصمامات.

تشمل الموجودات الصدوية الهامة:

– أقطار الأذينات والبطينات وأحجامها: والتي تفيد في تحديد سبب وإزمان المرض.

– الوظيفة الانقباضية للبطينات.

– دلائل على خلل في الوظيفة الانبساطية.

– شذوذ موضع في حركية الجدر.

– أدواء التامور: كالثخانة أو الانصباب.

– أدواء الصمامات.

– التقييم غير الغازي للحالة الهيموديناميكية:

الضغط الرئوي الإسفيني الشعري PCWP: عن طريق النسبة E/e المأخوذة بالدوبلر النسيجي.

ضغوط البطين الأيمن والشريان الرئوي.

1-6- تشخيص قصور القلب:

هنالك العديد من المقاربات التشخيصية لقصور القلب[10,12,13]، وتُعَدُّ معايير فرامنغهام إحدى هذه المقاربات والتي تستعمل بشكلٍ شائع للتشخيص:

الجدول (1-3): معايير فرامنغهام المُعدَّلة لتشخيص قصور القلب[14]	
المعايير الكبرى	**المعايير الصغرى**
الزلة التنفسية الانتيابية الليلية	**وذمة ساقين ثنائية الجانب**
الزلة الاضطجاعية	**سعال ليلي**
ارتفاع ضغط الوريد الوداجي (>16 سم ماء)	**زلة تنفسية على الجهد الاعتيادي**
الخراخر الرئوية	**ضخامة كبدية**
الصوت القلبي الثالث s3	**انصباب جنب**
الضخامة القلبية على صورة الصدر	**تسرع قلب (>120 ضربة / د)**
وذمة الرئة على صورة الصدر	**خسارة > 4.5 كغ من الوزن خلال خمسة أيام بسبب عوامل أخرى غير علاج قصور القلب**
خسارة > 4.5 كغ من الوزن خلال خمسة أيام كاستجابة لعلاج قصور القلب المفترض	
التشخيص	
يوضع التشخيص بوجود: معيارين كبيرين، أو معيار كبير ومعيارين صغيرين	

1-7- موجز:

إنَّ إيكو القلب لا يؤكد لوحده أو ينفي تشخيص قصور القلب، لكنه يساعد في تحديد موجودات تتماشى مع قصور القلب أو تحدد أسبابه، مثل: سوء وظيفة البطين الأيسر الانقباضية أو الانبساطية، خلل في وظيفة الصمامات، وبالتالي لا يوجد فحص وحيد، أو اختبار تشخيصي غير غاز يمكن أن يمثل معياراً ذهبياً لتشخيص قصور القلب، وذلك لأنه تشخيص سريري إلى حد كبير، يعتمد على التاريخ المرضي المفصل، والفحص السريري، والقيم المخبرية، والفحوص التصويرية.

الفصل الثاني: قصور القلب المحافظ على الكسر القذفي HFpEF عند البالغين

Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFpEF) in Adults

2-1- تمهيد:

إنَّ قصور القلب المحافظ على الكسر القذفي Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFpEF) هو:

1- متلازمة سريرية يُعاني فيها المرضى من أعراض وعلامات قصور القلب نتيجةً لارتفاع ضغط ملء البطين الأيسر Left ventricular filling pressure على الرغم من أنَّ الكسر القذفي للبطين الأيسر يكون طبيعي أو قريباً من الطبيعي للبطين الأيسر LVEF≥50% [1-5,15].

2- يكون حجم البطين الأيسر طبيعياً مع وجود نمط غير طبيعي للملىء الانبساطي abnormal diastolic filling pattern (أي سوء وظيفة انبساطية Diastolic dysfunction)[2,16-18] .

3- إنَّ المرضى الذين لا يعانون من علامات وأعراض قصور القلب ولكن لديهم دليل على سوء وظيفة انبساطية في إيكو القلب لا يستوفون معايير قصور القلب المحافظ على الكسر القذفي[15].

2-2- التشخيص التفريقي لقصور القلب المحافظ على الكسر القذفي Differential diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction:

يجب التمييز بين قصور القلب المحافظ على الكسر القذفي (HFpEF) والأسباب الأخرى لقصور القلب مع LVEF ≥50:

- **قصور القلب المحافظ على الكسر القذفي HFpEF الناجم عن العوامل المساهمة مثل:** ارتفاع ضغط الدم الشرياني، الشيخوخة، داء الشرايين الإكليلية، الداء السكري، اضطرابات التنفس أثناء النوم، الداء الكلوي المزمن، والسمنة[15].
- **اعتلالات عضلة القلب المحافظ على الكسر القذفي وتشمل:**
  - **اعتلال عضلة القلب التحددي Restrictive cardiomyopathy:**
    - **أسباب عائلية:** طفرات جينية في قسيمات العضلات sarcomeric gene mutations، الداء النشواني العائلي، طفرة جينية غير معروفة، أسباب عائلية لفرط الحديد (داء ترسب الأصبغة الدموية الوراثي hereditary hemochromatosis، فقر الدم الوراثي)، داء فابري، داء تخزين الغليكوجين والورم الأصفر الكاذب pseudoxanthoma elasticum [15].
    - **أسباب غير عائلية:** الداء النشواني (سلسلة خفيفة من الغلوبولين المناعي [AL] أو ترانستيريتين من النوع البري wild-type transthyretin [ATTR])، التصلب الجهازي systemic sclerosis، تليف شغاف وعضلة القلب endomyocardial fibrosis (مجهول السبب، ناجم عن متلازمة فرط الحمضات hypereosinophilic syndrome، أو رد فعل لدواء معين)، داء القلب السرطاوي carcinoid heart

disease، السرطان النقيلي، الإشعاع، فرط الحديد غير العائلي (مثل فقر الدم الناجم عن تحميل الحديد المُكتَسب، الإفراط في تناول الحديد)، تسمم دوائي (أنثراسيكلين anthracycline)[15].

- **اعتلال عضلة القلب الضخامي Hypertrophic cardiomyopathy**:
  - **أسباب عائلية:** تتضمن بالإضافة إلى طفرات جينية في قسيمات العضلات sarcomeric gene mutations طفرات غير معروفة، داء تخزين الغليكوجين، داء الجسيم الحال lysosomal disease (بما في ذلك داء فابري)، اعتلال عضلة القلب الضخامي المتلازمي syndromic hypertrophic cardiomyopathy (على سبيل المثال: متلازمة نونان Noonan syndrome، متلازمة LEOPARD، ترنح فريدريك Friedreich ataxia)، والداء النشواني العائلي (TTR أو طفرة أبوبروتين).
  - **أسباب غير عائلية:** الداء النشواني غير العائلي (AL أو ATTR النمط البري)[15].
- **اعتلال عضلة القلب غير المتراص Noncompaction cardiomyopathy.**

❖ **داء القلب الصمامي Valvular heart disease:**

- تضيق داء القلب الصمامي.
- قصور القلب الصمامي[15].

❖ **قصور القلب الأيمن Right heart Failure:**

- ارتفاع ضغط الدم الشرياني الرئوي.
- احتشاء البطين الأيمن.
- اعتلال عضلة القلب البطيني الأيمن المولد لاضطراب النظم Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy [15].

❖ **أمراض التامور Pericardial disease:**

- سطام القلب Cardiac tamponade.
- التهاب التامور العاصر Constrictive pericarditis.
- انصباب التامور العاصر Effusive-constrictive pericardial disease [15].

❖ **آفة انسدادية في القلب أو الأوعية الدموية الكبيرة:**

- الورم المخاطي الأذيني.
- تضيق الوريد الرئوي[15].

❖ **قصور القلب عالي الإنتاج High-output heart failure.**

❖ **سوء وظيفة انقباضي عابر في البطين الأيسر Transient left ventricular systolic dysfunction [15].**

2-3- التدبير العام لقصور القلب المحافظ على الكسر القذفي General Management of heart failure with preserved ejection fraction:

2-3-1- أهداف العلاج Goals of therapy:

بالنسبة للمرضى المصابين بـ قصور القلب المحافظ على الكسر القذفي HFpEF فإنَّ أهداف العلاج تتمثل في تقليل شدة قصور القلب وزيادة الحالة الوظيفية، ولا يوجد دليل واضح على أنَّ العلاج الدوائي أو النظام الغذائي أو العلاجات الأخرى تُقلِّل من خطر الوفيات عند المصابين بـ قصور القلب المحافظ على الكسر القذفي HFpEF [15].

2-3-2- التقييم والمتابعة المستمران Ongoing evaluation and monitoring:

- بالنسبة لمعظم المرضى فعادةً يتم إجراء تحليل شوارد ووظائف كلية بشكلٍ روتيني كل ستة أشهر لضمان سلامة العلاج بالمدرات والأدوية الأخرى المُستَخدَمة لعلاج قصور القلب المحافظ على الكسر القذفي HFpEF، أما بالنسبة للمرضى المصابين بـ تفاقم علامات أو أعراض قصور القلب فغالباً ما يكون من الضروري تقييم الأسباب القلبية مثل: اضطرابات النظم، تفاقم داء قلبي إقفاري، وغير القلبية مثل: تفاقم الداء السكري وقصور الغدة الدرقية[15].
- بالنسبة لبعض المرضى المصابين بـ أعراض وعلامات سريرية متضاربة مثل: زلة تنفسية مترقية، فقدان وزن فيجب أن يُجرَى تحليل مستوى الببتيد المدر للصوديوم من النمط B B-type natriuretic peptide (BNP) (الببتيد الدماغي الطارح للصوديوم (Brain Natriuretic Peptide (BNP) وتحليل مستوى N-Terminal proBNP (NT proBNP) ولكن لا يجب إجراء BNP من ضمن التحاليل الروتينية لمرضى قصور القلب المحافظ على الكسر القذفي، **حيث أنَّ[15]:**
  - الببتيد الدماغي الطارح للصوديوم Brain Natriuretic Peptide BNP هو هرمون طارح

للصوديوم اكتشف بداية في الدماغ، لكنه يُفرَز بشكلٍ أساسي من القلب، وخاصةً من البطينات.

- ينتج عن انقسام طليعة هذا الهرمون proBNP مركبان: الأول هو BNP ذو ال 32 حمضاً أمينياً وهو المركب الفعال حيوياً، والثاني مركب خامل ذو 76 حمضاً أمينياً N-Terminal proBNP (NT proBNP)، أما الببتيد الأذيني الطارح للصوديوم Atrial Natriuretic Peptide (ANP) هو هرمون أخر يفرز من خلايا العضلة القلبية في الأذينات – وبشكلٍ أقل من البطينات – كاستجابة للتمدد الحجمي وازدياد الضغط على الجدار wall stress، ويجول ANP في الدم كعديد ببتيد مكون من 28 حمضاً أمينياً من النهاية C لطليعته الهرمونية proANP.
- يزداد إفراز هذه الببتيدات في قصور القلب، وذلك حينما تحفز خلايا البطينات لإفرازها استجابة لارتفاع ضغوط الملء، مما يؤدي إلى ارتفاع مستوياتها المصلية، وهو ما يسمح باستعمالها في التشخيص والمراقبة[15].

2-3-3- سوء وظيفة انبساطية غير عرضية Asymptomatic diastolic dysfunction:

حيث لا يُعَدُّ المرضى الذين لا يعانون من علامات أو أعراض قصور القلب والذين لديهم دليل على سوء وظيفة انبساطية في إيكو القلب بأنهم مصابون بقصور قلب المحافظ على الكسر القذفي HFpEF [15].

2-4- العلاج الدوائي Pharmacotherapy:

2-4-1- تدبير الأعراض Symptoms Management:

حيث تستخدم مُدِرّات العروة loop diuretic، أما المرضى المصابين بفرط حجم سوائل خفيف فمن الممكن أن يستفيدوا من العلاج بمُثبِّطات ناقل الصوديوم-الغلوكوز 2 -Sodium-Glucose co

Transporter 2 (SGLT2) inhibitor، فقد يكون التأثير المُدرّ للبول لمُثبِّطات SGLT2 كافياً لعلاج فرط حجم السوائل، أما المرضى المقاومين لتأثير المدرات فيتضمّن النهج المُتّبع استخدام مُدرّات بجرعاتٍ أعلى أو استخدام مدرات متعددة[19].

أكدت دراسة DOSE المُجرَاة على مرضى قصور القلب أنَّ المدرات قد تُحسِّن من قدرة المرضى على ممارسة التمارين الرياضية[20]، كما قد تُقلِّل من خطر الاستشفاء في حالات HFpEF [21]، وقد درست تجربة ROPA-DOP استراتيجيات مُختلفة لمدرات البول لدى مرضى HFpEF على وجه التحديد ووجدت أنَّ الاستخدام المُستمر لمدرات العروة كان أدى إلى تدهور وظائف الكلية ولكن لم يكن له تأثير كبير على النتائج السريرية[22]، ويظلّ (فيروسيميد Furosemide عن طريق الفم أو عن طريق الحقن في الوريد – بشكلٍ متقطع أو مُستمر) هو الدواء المُهيمن والمُستخدم سريرياً في حالات قصور القلب بشكلٍ عام وفي حالات HFpEFبشكلٍ خاص، كما أنَّ هناك بعض الأدلة التي تدعم فوائد تورسيميد Torsemide مقارنةً بـ فيروسيميد بما في ذلك: التوافر البيولوجي العالي، ومدة التأثير الأطول، وخفض الإفراغ الكلوي، وخفض طرح البوتاسيوم في البول، وتعزيز إدرار الصوديوم/إدرار البول[23,24]، وقد يكون لتورسيميد تأثيرات مُختلفة على نظام الرينين-أنجيوتنسين-ألدوستيرون RAAS والتليف Fibrosis على الرغم من أن الأدلة حول هذا ما زالت مُختلطة-[25 .27]

علاوةً على ذلك فإنَّ الأدلة على ارتباط دواء تورسيميد بحالات الاستشفاء بسبب قصور القلب والوفيات ما زالت محدودة[28,29]، وفي هذا السياق يُتوقَّع أن تُقدّم الدراسة التجريبية TRANSFORM-HF الجارية (والتي تُقارن بين تورسيميد وفيروسيميد في حالات قصور القلب في المستشفيات عن طريق متابعة محال تحسن الكسر القذفي للبطين الأيسر) معلومات قيّمة تُساعد في توجيه اختيار مدر البول المُناسب[30].

2-4-2- تحسين الأمراض المُرافقة Optimization of Comorbidities:

تُؤثِّر كلٌ من الأمراض المرافقة القلبية وغير القلبية على نتائج المرضى المصابين بقصور القلب، وتكون الأمراض المرافقة شائعة وفعّالة بشكلٍ خاص في حالات HFpEF [31]، **وتشمل الأمراض المرافقة القلبية:**

1- **ارتفاع ضغط الدم الشرياني لدى مرضى HFpEF:** لا توجد أدوية علاجية نهائية كخط الأول للسيطرة على ضغط الدم، ولكن توصي الإرشادات محاولة الوصول إلى ضغط دم شرياني انقباضي SBP<130 ملم زئبقي، وعادةً ما تُحدِّد الأمراض المرافقة الأخرى وعوامل خاصة بالمريض مثل (العمر، وظائف الكلية) استخدام الأدوية الخافضة للضغط، وإنَّ مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ACEi/حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين من النوع الأول ARBs I قد تُقلِّل من ضخامة البطين الأيسر LVH/كتلة البطين الأيسر LV mass؛ ولذلك يمكن استخدامها كخط أول لعلاج ارتفاع ضغط الدم الشرياني لدى مرضى HFpEF المترافق بضخامة بطين أيسر[32]، ويمكن للعلاج بـ مثبطات مستقبلات الأنجيوتنسين-نيبريليسين Angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI) أيضاً تحسين النتائج لدى مرضى HFpEF ويمكن وصفه لضبط ارتفاع ضغط الدم الشرياني[19].

2- **عبء الرجفان الأذيني Atrial Fibrillation (AF) burden والاعتلال العضلي الأذيني الأيسر المرافق له:** يمكن أن يؤثر على HFpEF وغالباً ما تؤدي الأمراض المُسبِّة للرجفان الأذيني إلى حدوث ترقي وسوء في HFpEF [33-35]، ويمكن استخدام مضادات التخثر Anticoagulation وفقاً للإرشادات، وأشارت العديد من الدراسات التحليلية التلوية Meta-analyses إلى أنَّ العلاج بـ مستقبلات القشرانيات المعدنية Mineralocorticoid receptor antagonists (MRA) قد يُقلِّل من عبء الرجفان الأذيني (الحدوث الأول للرجفان والتكرار)، وتدعم البيانات الحديثة حول دواء (فينيرينون Finerenone) هذا التأثير[36-38]، ويمكن استخدام التخثير بالقثطرة Catheter ablation لتحسين الوظيفة الانبساطية للبطين الأيسر والتخفيف من عبء الأعراض والزلة التنفسية حسب تصنيف NYHA لدى مرضى HFpEF [39,40]، ومن الصعب التمييز بين ما إذا كان الرجفان الأذيني أو قصور القلب هو المسؤول بشكلٍ أكبر عن أعراض المرضى؛ ويمكن أن يكون ضبط نظم القلب وإعادة تقييم الأعراض مفيداً

في هذا الصدد[19].

3- **<u>الداء الشرياني الإكليلي CAD:</u>** يُعَدُّ الداء الوعائي الإكليلي CAD لدى مرضى HFpEF عامل خطر مستقل آخر للنتائج السيئة poor outcomes، ويجب أيضاً تدبيره بشكلٍ مكثف؛ وأظهرت البيانات الرصدية Observational data أن إعادة التوعيةRevascularization مرتبطة بالحفاظ على الكسر القذفي للبطين الأيسر وانخفاض مُعدَّل الوفيات على الرغم من نقص البيانات عالية الجودة[19].

4- **<u>الداء السكري من النمط الثاني Type II Diabetes:</u>** يتداخل الداء السكري من النمط الثاني مع أنماط HFpEF، ويجب تدبيره وفقاً للإرشادات العالمية مع إعطاء الأفضلية للعلاج بالـ ميتفورمين Metformin و/أو مثبطات ناقل الصوديوم للغلوكوز 2 -Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2-i) [41,42].

كما يجب معالجة الأمراض المرافقة الأخرى مثل: الداء الرئوي الانسدادي المزمن وفقر الدم واضطرابات التنفس أثناء النوم Sleep-disordered breathing والبدانة Obesity، على النحو الأمثل قدر الإمكان كجزء من الرعاية الكاملة لـ HFpEF [19].

2-4-3- العلاج الدوائي للحد من أحداث قصور القلب Pharmacologic Therapy To Reduce HF Events:

النتائج الأولية للوفيات/الاستشفاء في التجارب السريرية الخاصة بالعلاج الدوائي لـ HFpEF **مُوضَّحة في الجدول (1-4)[19]:**

الجدول (1-4): يوضح بيانات مختارة ونتائج تجارب قصور القلب المحافظ على الكسر القذفي[66-19,43]							
الدواء	التجربة السريرية	المجموعة العمرية / سنة	العدد	موجودات إيكو القلب	النتيجة الأساسية (الأولية)	مُعدَّل الخطر/النسبة الفردية/مُعدَّل النسبة (HR/OR/RR – Hazard Ratio/Odds Ratio/Rate Ratio)	ملاحظات
ARBs	CHARM-PRESERVED[43] كانديسارتان candesartan	18 <	3023	%40 < LVEF	الوفيات لأسباب قلبية وعائية، والاستشفاء بسبب قصور القلب	0.86 [0.74-1.00] p=0.051	القول بأن الاستشفاء بسبب قصور القلب غير مؤكد
	I-PRESERVE[19] إيربيسارتان irbesartan	60 <	4128	- %45 < LVEF - معايير إيكو قلب محتملة في حال لم تكن هنالك حالات مؤهلة للاستشفاء حديثة بسبب قصور القلب	جميع أسباب الوفيات، والاستشفاء لأسباب قلبية وعائية	0.95 [0.86-1.05] p=0.35	
ACEi	PEP-CHF[47] بيريندوبريل perindopril	70 <	850	2 من 4 معايير من بين: 1- مؤشر كتلة جدار البطين الأيسر Left Ventricular Wall Mass Index (LVWMI) من: 14-16 2- قطر الأذينة اليسرى > 0.25 ملم/م² من مساحة سطح الجسم أو> 0.40 ملم	جميع أسباب الوفيات، والاستشفاء بسبب قصور قلب	0.69 [0.47-1.01] p=0.055	انسحب ربع المرضى ليتناولوا مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين في التجربة المفتوحة التسمية open label ACEI في السنة الأولى.

			3- الحاجز بين البطينين IVS أو سمك الجدار الخلفيPWT > 12 ملم 4- دليل على ضعف ملء البطين الأيسر من خلال واحد على الأقل من: ✓ نسبة E/A < 0.5. ✓ وقت التباطؤ Deceleration Time > 280ميلي ثانية من نمط التدفق التاجي mitral inflow from pattern. ✓ وقت الاسترخاء متساوي الحجم Isovolumic Relaxation Time> 105ميلي ثانية.				
سبيرونولاكتون Spironolactone	TOPCAT[49,50]	50 <	3445	%45 < LVEF	الوفيات لأسباب قلبية وعائية، والاستشفاء بسبب قصور القلب	- المجموعة الكاملة: 0.89 [0.77-1.04] p=0.14 - الأمريكيتين: 0.82 [0.690.99] p=0.026	- المجموعة الكاملة: انخفاض حالات الاستشفاء بسبب قصور القلب - مُعدَّل الخطر: 0.83 [0.69-0.99], p = 0.04 - الأمريكيتين: انخفاض حالات الاستشفاء بسبب قصور القلب - مُعدَّل الخطر: 0.82 [0.67-0.99], p=0.04
حاصر بيتا BB	SENIORS[56] نيبفولول nebivolol	70 <	2128	- أي كسر قذفي للبطين الأيسر Any LVEF - متوسط LVEF=36%	جميع أسباب الوفيات، والاستشفاء	0.86 [0.74-0.99] p = 0.039	

			– 35% لديهم متوسط LVEF < 35%	لأسباب قلبية وعائية			
	J–DHF[59] كارفيديلول carvedilol	20 <	245	LVEF < 40%	الوفيات لأسباب قلبية وعائية، والاستشفاء بسبب قصور القلب	0.90 [0.55–1.49] p=0.69	انخفاض كبير في النتيجة الأساسية لدى المرضى الذين عولجوا بأكثر من 7.5 ملغ/يوم
ARNI	PARAGON–HF[53] ساكوبيتريل/فالسارتان مقابل فالسارتان	50 <	4822	– LVEF < 45% – توسع الأذينة اليسرى (قطر الأذينة اليسرى > 3.8 سم، طول الأذينة اليسرى > 5سم، مساحة الأذينة اليسرى > 20 سم²، حجم الأذينة اليسرى > 55 مل، أو مؤشر حجم الأذينة اليسرى Left Atrial Volume Index (LAVI) > 29 مل/م²	الوفيات لأسباب قلبية وعائية، والاستشفاء بسبب قصور القلب	0.87 [0.75–1.01] p = 0.06	–غالباً انخفاض في عدد حالات الاستشفاء بسبب قصور القلب. – تحسن ملحوظ في تصنيف NYHA وتحسن غير ملحوظ في استبيان اعتلال عضلة القلب لمدينة كانساس Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ). – انخفاض ملحوظ في خطر تفاقم وظائف الكلية.
SGLT–2	EMPEROR–PRESERVED[62] إيمباغليفوزين empagliflozin	18	5988	LVEF < 40%	الوفيات لأسباب قلبية وعائية، والاستشفاء بسبب قصور القلب	0.79 [0.69–0.90] p<0.001	التأثير يقود بشكلٍ أساسي بسبب حالات الاستشفاء بسبب قصور القلب
Digoxin	DIG–PRESERVED[66]	21	988	LVEF < 45%	الوفيات والاستشفاء	0.82 [0.63–1.07]	– دراسة فرعية مساعدة ضمن تجربة DIG.

						بسبب قصور القلب	p=0.14	– انخفاض حالات الاستشفاء بسبب القصور القلب، مُعدَّل الخطر: 0.79 [0.591.04], p=0.09 – زيادة حالات الاستشفاء بسبب خناق الصدر غير المستقرة

بينما وجدت العديد من التجارب السريرية أن التداخلات السابقة وتحديداً ACEi/ARB وMRA لم تُحسِّن من مُعدَّل الوفيات، إلا أنَّها أظهرت مؤشرات على انخفاض خطر الاستشفاء بسبب قصور القلب المحافظ على الكسر القذفي[19].

في الآونة الأخيرة أظهر كلٌ من ARNI وSGLT-2 القدرة على تقليل من خطورة الاستشفاء بسبب HFpEF بشكلٍ ملحوظ، وعلاوةً على ذلك كانت تجربة EMPEROR-PRESERVED أول تجربة تُحقِّق بشكلٍ قاطع نتيجتَها المُركبة الأساسية في مجموعة سكانية مُحددة مُصابة بـHFpEF.

قبل مراجعة بيانات التجربة الأساسية لكل فئة من فئات الأدوية فمن المهم ملاحظة أنَّ المرضى المصابين بـ HFpEF (سابقاً LVEF > 40%) فإنَّهم يجب أن يتلقوا بشكلٍ عام علاجاً مستمراً لقصور قلب منخفض الكسر القذفي HFrEF [19].

2-4-3-1- حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين II من النمط الأول Angiotensin II receptor type I (ARBs):

تُثبط ARBs جهاز الرينين-أنجيوتنسين-ألدوستيرون Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS) عن طريق حجب مستقبل أنجيوتنسين النمط I angiotensin type I (AT1) الذي يعمل عليه الأنجيوتنسين II؛ ممَّا يؤدي إلى: توسع الأوعية الشريانية والوريدية، وانخفاض ضغط الدم الشرياني، وانخفاض إفراز الألدوستيرون من بين التأثيرات الأخرى، ومن الواضح أن لـ ARBs دوراً في HFpEF كجزء من نظام تدبير خفض ضغط الدم الشرياني، ولكن يمكن أيضاً اعتبارها مؤشراً مُنفصلاً لتقليل حوادث القلب والأوعية الدموية[43].

بينما تُقلِّل ARBs من ارتفاع ضغط الدم الشرياني الجهازي وتُسهِّل إعادة تشكيل البطين الأيسر LV remodeling وتُحسِّن النتائج في HFpEF، فإنَّه لم يكن هنالك دليل قاطع على تحسن النتائج السريرية عند كل المرضى المصابين بـ HFpEF، ومع ذلك أظهرت تجربة CHARM-Preserved الأساسية الكاملة انخفاضاً في النتائج الأولية (انخفاض حالات الاستشفاء بسبب قصور القلب/وفيات القلب لأسباب قلبية وعائية)، علاوةً

على ذلك فإن التحليلات اللاحقة لبرنامج تجربة CHARM الكامل[44] وحالات الاستشفاء المُتكررة في تجربة CHARM–Preserved [45] حول احتمالية الاستشفاء بسبب قصور القلب وخاصةً في قصور القلب مع الكسر القذفي المتوسط المدى (HFmrEF) Heart Failure with mid–range Ejection Fraction وخاصةً إعادة الاستشفاء (بدلاً من الحدث الأول وحده)[19].

بحثت تجربة I–PRESERVE أيضاً استخدام إيربيسارتان irbesartan في HFpEF فكانت هذه التجربة أكثر حيادية بشكلٍ واضح؛ ولا سيّما أنها شملت حداً أعلى لقيمة LVEF 45% بدلاً من 40%، ودرست الوفيات لجميع الأسباب والاستشفاء لأسباب قلبية وعائية كناتجها الأساسي (بدلاً من النتائج الخاصة بقصور القلب)[19].

دُرِس علاج ARBs أيضاً عند المصابين بـ ارتفاع ضغط الدم الشرياني وسوء الوظيفة الانبساطية في تجربة VALsartan In Diastolic Dysfunction (VALIDD)، حيث كانت هذه الدراسة حيادية حول تحسُّن سرعة الاسترخاء الانبساطي diastolic relaxation velocity مع خفض ضغط الدم الشرياني وذلك بغض النظر عن خافض ضغط الدم من ARBs المُحدد المُستَخدَم[46].

إذاً يمكن استخدام ARBs عند المصابين بـ HFpEF لتقليل خطر الاستشفاء بسبب قصور القلب وخاصةً إذا كان المريض لديه:

- ✓ **ارتفاع ضغط الدم المرافق.**
- ✓ **يُظهر LVEF أقل من الطبيعي.**
- ✓ **بعضٌ من عبء الاستشفاء بسبب قصور القلب أو الخطر المُحتمل كما يراه مُقدم الرعاية الصحية[19].**

2–4–3–2– مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين Angiotensin–converting enzyme inhibitors (ACEi):

تعمل ACEi عن طريق تثبيط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، وبالتالي تقليل عملية تحويل الأنجيوتنسين

إلى أنجيوتنسين II ممَّا يؤدي إلى توسع الأوعية الشريانية والوريدية، وانخفاض ضغط الدم الشرياني، وانخفاض إفراز الألدوستيرون، **وتُستَخدم مثبطات ACEi وARBs بالتبادل في العديد من الحالات، بما في ذلك: ارتفاع ضغط الدم الشرياني وHFrEF [19].**

أما في HFpEF فتكون بيانات مثبطات ACEi أضعف نوعاً ما من بيانات ARBs، ففي دراسة (تجربة بيريندوبريل عند الكهول المصابين بقصور القلب المزمن Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure (PEP-CHF)) كانت النتيجة الأساسية الأولية للمراضة/الوفيات السريرية حيادية، ومع ذلك أظهرت الدراسة تحسناً في: الفئة الوظيفية، ومسافة المشي لمدة 6 دقائق، وانخفاض حالات الاستشفاء بسبب قصور القلب بعد سنة واحدة[47].

يمكن استخدام مثبطات ACEi عند المصابين بـ HFpEF لـ: تقليل خطر الاستشفاء بسبب قصور القلب، وتحسين الحالة الوظيفية خاصةً إذا كان المريض لديه:

- ✓ **مرض مرافق مثل ارتفاع ضغط الدم.**
- ✓ **لديه بعض من (ضعف في الحالة الوظيفية وعبء الاستشفاء بسبب قصور القلب أو الخطر المُحتمل كما يراه مُقدم الرعاية الصحية)[19].**

2-4-3-3- مضادات مستقبلات القشرانيات المعدنية Mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs):

ترتبط MRAs بمستقبلات الألدوستيرون المعدنية، وبالتالي تُثبط عمل الألدوستيرون، مما يؤدي إلى زيادة في طرح الصوديوم في البول natriuresis، وانخفاض في طرح البوتاسيوم في البول kaliuresis، وانخفاض ضغط الدم الشرياني من بين التأثيرات الأخرى، وهنالك أدلة جوهرية على أنَّ MRAs أي سبيرونولاكتون تُحسِّن الفيزيولوجيا المرضية في HFpEF من خلال تجربة Aldo-DHF والتي أظهرت تحسناً في نسبة E/e′ وانخفاضاً في: ضخامة البطين الأيسر LVH ومستوياتNT-proBNP [48]، وتأتي أكبر أدلة للنتائج السريرية من خلال (تجربة علاج قصور القلب مع المحافظة على الجزء المقذوف Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist (TOPCAT)) [49]، حيث كانت النتائج الإجمالية من التحليل الأساسي لتجربة TOPCAT حيادية، ولكن هنالك العديد من التحليلات الثانوية واللاحقة وتحليلات المجموعات الفرعية التي تدعم فائدة سبيرونولاكتون في HFpEF [50,51]، بالإضافة إلى ذلك أظهر التحليل اللاحق لتأثير سبيرونولاكتون على LVEF وبالتالي تخفيض حالات الاستشفاء بسبب قصور القلب مع فائدة عند من لديهم بـ LVEF < 50%[52]. **إذاً من الممكن التفكير في استخدام سبيرونولاكتون عند المصابين بـ HFpEF مع وظائف كلوية وبوتاسيوم مناسبة من أجل تقليل خطر الاستشفاء بسبب قصور القلب، خاصةً إذا كان المريض لديه:**

- ✓ **بعضُ من عبء الاستشفاء بسبب قصور القلب: أو الخطر المُحتمل كما يراه مُقدم الرعاية الصحية.**
- ✓ **مُؤشر/فائدة نسبي إضافي للاستخدام بما في ذلك: التحكم في الحجم، ونقص بوتاسيوم الدم، أو ارتفاع ضغط الدم، و/أو LVEF أقل من الطبيعي[19].**

2-4-3-4- مثبطات مستقبلات الأنجيوتنسين-نيبريليسين Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitors (ARNi):

يجمع علاج ARNi بين دواء ساكوبيتريل sacubitril مع ARBs، مضيفاً بذلك تأثير مثبط نيبرليسين neprilysin inhibitor، وبالتالي يمنع هذا المثبط من انهيار الببتيدات المدرة للصوديوم natriuretic peptides مما يؤدي إلى إطالة تأثيراتها بما في ذلك: إدرار الصوديوم، وتوسع الأوعية.

كانت التجربة المحورية لاستخدام علاج ARNi في علاج قصور القلب مع الحفاظ على الكسر القذفي HFpEF هي تجربة (مقارنة مستقبلية للنتائج العالمية بين ARNI و ARB في قصور القلب مع الحفاظ على الكسر القذفي Prospective Comparison of ARNI with ARB Global Outcomes in HF with Preserved Ejection Fraction (PARAGON-HF)) [53]، ففي هذه التجربة كانت النتيجة الأولية للوفيات القلبية الوعائية والاستشفاء بسبب قصور القلب محايدة، ومع تحسن كبير في تصنيف جمعية نيويورك لأمراض القلب NYHA، بالإضافة إلى فائدة أكبر لدى النساء والمرضى المصابين بقصور قلب ذات متوسط LVEF≥57%، وانخفاضاً في مُعدَّل فرط بوتاسيوم الدم، وانخفاضاً في مُعدَّلات الاستشفاء لدى النساء مقارنةً بالرجال[54,55].

يمكن النظر في استخدام ARNi لدى المرضى المصابين بـ HFpEF لتقليل مخاطر الاستشفاء بسبب قصور القلب، خاصةً إذا كان المريض يعاني من:

- ✓ **بعض أعباء الاستشفاء بسبب قصور القلب أو خطر محتمل كما يحدده الطبيب.**
- ✓ **لديه كسر قذفي أقل من الطبيعي إذا كان ذكراً (أو أي LVEF < 65-70% إذا كانت أنثى).**
- ✓ **لديه سوابق فرط بوتاسيوم الدم أو خطر متزايد للإصابة به، و/أو (لديه تغطية تأمينية أو موارد مالية لدعم التكلفة التي تتجاوز خيارات العلاج العامة مثل: مضادات مستقبلات الألدوستيرون المعدنية MRA وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين ARBs)[19].**

2-4-3-5- حاصرات بيتا (Beta blockers (BBs:

غالباً ما تُستَخدم حاصرات بيتا لدى المرضى المصابين بـ HFpEF، ولكن هذا مدفوع بشكلٍ أساسي بوجود أمراض أخرى مثل: الرجفان الأذيني، وخناق الصدر/ الداء الشرياني الإكليلي، وارتفاع ضغط الدم الشرياني[19].

بحثت العديد من الدراسات حول استخدام حاصرات بيتا في قصور القلب عبر طيف كسر القذف (HFrEF + HFpEF) مع وجود نتائج مشجعة، فعلى وجه التحديد أظهرت تجربة (دراسة تأثيرات تداخل النيبيفولول على النتائج وعودة الاستشفاء عند كبار السن المصابين بقصور قلب Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with Heart Failure (SENIORS) نتيجة أولية إيجابية للوفيات لجميع الأسباب والاستشفاء لأسباب قلبية وعائية لدى مجموعة كبيرة من كبار السن المصابين بقصور القلب[56]، وكان 35% من المرضى لديهم LVEF > 35%، وقليل منهم كان لديهم LVEF > 50%، لذلك يجب توخي الحذر عند تعميم هذه النتيجة على كامل طيف المرضى المصابين بـ HFpEF [57]، كما أنَّ الآثار المفيدة لحاصرات بيتا في HFrEF فيما يتعلق بالوفيات والاستشفاء فقد تمتد قيم LVEF تتراوح بين 40-49% ولكن ليس لـ LVEF ≤ 50%[58-60].

إنَّ الاستخدام الانتقائي لحاصرات بيتا لدى المرضى المصابين بـ HFpEF لتقليل مخاطر الوفيات والاستشفاء بسبب قصور القلب فقط إذا كان المريض:

- ✓ **لديه كسر قذف أقل من الطبيعي.**
- ✓ **لديه مؤشر/فائدة نسبي إضافي للاستخدام: بما في ذلك الرجفان الأذيني أو ارتفاع ضغط الدم الشرياني، و/أو (مُعدَّل ضربات قلب محدودة عند إجراء التمارين، حيث يُوصَى بالحفاظ على عتبة منخفضة لاختبار التمرين و/أو إعادة تقييم الأعراض عند استخدام/عدم استخدام حاصرات بيتا)[19].**

2-4-3-6- مثبطات ناقل الصوديوم والغلوكوز المشترك-2:

Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors (SGLT-2i):

جاءت البيانات المبكرة المشجعة لفعالية SGLT-2i في HFpEF من تحليل المجموعات الفرعية المُحدَّدة مسبقاً LVEF < 50% و ≤ 50% من تجربة SOLOIST [61]، وكان هنالك عدد قليل نسبياً من المرضى المصابين بـ HFpEF (256 مريض) في الدراسة، وتم إنهاء التجربة مبكراً بسبب فقدان التمويل من الجهة الراعية، لذلك كانت الاستنتاجات حول فعالية SGLT-2i في HFpEF محدودة، وأعقب ذلك تجربة EMPEROR-Preservedالتاريخية والتي ركزت حصرياً على المرضى المصابين بـ HFpEF وأظهرت انخفاضاً قوياً في الوفيات القلبية الوعائية والاستشفاء بسبب قصور القلب[62]، وأظهرت فعالية لـ SGLT-2i في HFpEFحتى قيمة LVEF 65%، وتضاؤل الفعالية مع ارتفاع EF فوق هذه العتبة[62,63]، ويُحسِّن علاج HFpEFباستخدام SGLT-2i من جودة الحياة المرتبطة بالصحة Health-Related Quality of Life (HRQOL) (الذي تم قياسه بواسطة استبيان اعتلال عضلة القلب في مدينة كانساس Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) خلال 12 أسبوعاً من بدء العلاج واستمر لمدة عام واحد على الأقل[64,65].

يمكن استخدام SGLT-2i لدى المرضى المصابين بـ HFpEF لتقليل مخاطر الاستشفاء بسبب قصور القلب وتحسين جودة الحياة المرتبطة بالصحة، خاصةً إذا كان المريض:

- ✓ **يعاني من بعض أعباء انخفاض HRQOL و/أو الاستشفاء بسبب قصور القلب أو خطر محتمل كما يحدده الطبيب.**
- ✓ **لديهLVEF < 65%، و/أو (لديه تغطية تأمينية أو موارد مالية لدعم التكلفة التي تتجاوز خيارات العلاج العامة مثل: MRA و ARB [19].**

2-5- موجز:

مازال التدبير الدوائي لـ HFpEF في تطور مستمر، ولا تزال مدرات البول وتحسين الأمراض المرافقة من أساسيات العلاج، وقد ثبت أنَّ العلاجات مثل حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين ARB ومثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ACEi و(مثبطات مستقبلات الأنجيوتنسين-نيبريليسين ARNI) ومستقبلات الألدوستيرون المعدنية MRA ومثبطات ناقل الصوديوم-غلوكوز 2 SGLT-2i تُقلِّل من خطر دخول المشفى بسبب قصور قلب، لا سيما في المجالات الأدنى من قيم الكسر القذفي LVEF ضمن HFpEF.

الفصل الثالث: المعالجة الدوائية البدئية لقصور القلب منخفض الكسر القذفي HFrEF عند البالغين

Initial Pharmacologic Therapy of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction (HFrEF) in Adults

3-1- تمهيد:

- يُعَدُّ قصور القلب متلازمة سريرية بأعراض ناجمة عن عدم قدرة أحد البطينات أو كليهما على ضخ الدم بضغط طبيعي، وذلك نتيجة لخلل وظيفي أو بنيوي[67,68].
- يُعرَّف قصور القلب منخفض الكسر القذفي بأنه قصور القلب الذي يترافق مع جزء مقذوف من البطين الأيسر يُقدَّر بـ ≤ 40%[67].

3-2- المعالجة البدئية Initial Therapy:

- يهدف علاج قصور القلب منخفض الكسر القذفي إلى تحسين كل من الأعراض والبقيا، ومحاولة تخفيف تأثير إعادة القولبة Remodeling على بنية البطين الأيسر ووظيفته، أو عكسها.
- أثبتت الدراسات قدرة العلاجات الدوائية البدئية لقصور القلب منخفض الكسر القذفي على تحسين النتائج السريرية للمرضى المُخرَّجين من المشفى (المحصلة النهائية) مع إبطاء التدهور الحاصل في وظيفة العضلة القلبية، أو عكسه[67-70]، **كما هو مُوضَّح في الجدول (1-5):**

الجدول (1-5): فوائد العلاجات المُوصى بها لمرضى قصور القلب[67]			
العلاج المُوصَّى به	تقليل الخطر النسبي بالاعتماد على الدراسة الأساسية (%)	العدد المطلوب للعلاج لتحقيق الفائدة على صعيد الوفيات (موحد حتى 12)	تقليل الخطر النسبي بالاعتماد على دراسة meta-analysis (%)
حاصرات الأنزيم المحول للأنجيوتنسين أو حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين II	%17	77	%20
حاصرات بيتا (كارفيديلول، ميتوبرولول سكسينات، بيزوبرولول)	%34	28	%31
مضادات مستقبلات الستيروئيدات المعدنية	%30	18	%25
هيدرالازين مع نترات	%43	21	غير متوفر
CRT علاج إعادة المزامنة القلبية	%36	24	%29
ICD مزيل الرجفان/قالب النظم المزروع	%23	70	%26

❖ **حيث يُعمَد إلى مشاركة العلاجات الآتية التي أثبتت فعاليتها في تحسين الأعراض والبقيا (بما في ذلك تقليل حالات الاستشفاء)[67] :**

- ✓ المدرات.
- ✓ حاصرات بيتا.
- ✓ حاصرات جهاز الأنجيوتنسين (حاصرات النيبريليزين-مستقبلات الأنجيوتنسين angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI)،

أو حاصرات الأنزيم المحول للأنجيوتنسين ACE، أو حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين II ARB).

- ✓ مشاركة الهيدرالازين مع النترات (بديلاً لحاصر جهاز الأنجيوتنسين).
- ✓ مضادات مستقبلات القشرانيات المعدنية Mineralocorticoid Receptor Antagonist (MRA).
- ✓ حاصرات SGLT2.

- ❖ هنالك من الأدلة القوية ما يكفي للقول إنّ مشاركة حاصرات بيتا مع ARNI أو حاصرات الأنزيم المحول للأنجيوتنسين تطيل البقيا.
- ❖ في حين كانت الفائدة أقل عند استخدام حاصرات مستقبل الأنجيوتنسين II أو المشاركة بين الهيدرالازين والنترات (بديلاً لحاصر جهاز الأنجيوتنسين).
- ❖ وعلى الرغم من أن الهدف البدئي للعلاج هو إزالة الأعراض، إلّا أنه يُوصَى برفع الجرعات الدوائية إلى المستويات المُستَهدفة مع أخذ تحمل المريض لهذه الجرعات بعين الاعتبار[67].

3-2-1- المقاربة Approach:

يبدأ بالعلاج الدوائي لقصور القلب منخفض الكسر القذفي HFrEF بعد نفي وجود (مضاد استطباب أو عدم تحمل لدى المريض)، أما المرضى المصابين بـ قصور قلب حاد فيتم البدء بالعلاج طويل الأمد لديهم بعد استقرار حالتهم[67].

3-2-2- الأدوية المُستَخدَمة:

إن الأدوية المستعملة تشتمل على العلاج طويل الأمد البدئي لكل مريض يعاني من قصور القلب منخفض الكسر القذفي HFrEF على مشاركة العلاجات حسب تحمل المريض[67] كما هو مُوضَّح في الجدول (1-6):

الجدول (1-6): يوضح العلاج البدئي لقصور القلب منخفض الكسر القذفي HFrEF [67]				
الزمرة العلاجية	الدواء	الجرعة الابتدائية	الجرعة الهدف	الفاصل الزمني لرفع الجرعة
حاصرات الأنزيم المحول للأنجيوتنسين (أي دواء من هذه الزمرة بما في ذلك أي مما يلي):	كابتوبريل	6.25 ملغ 3 مرات يومياً	50 ملغ 3 مرات يومياً	مضاعفة الجرعة كل 1-2 أسبوع
	إينالابريل	2.5 ملغ مرتين يومياً	10-20 ملغ مرتين يومياً	مضاعفة الجرعة كل 1-2 أسبوع
	ليسينوبريل	2.5-5 ملغ مرة واحدة يومياً	20-40 ملغ مرة واحدة يومياً	زيادة الجرعة أو مضاعفتها بما لا يزيد عن 10 ملغ كل 1-2 أسبوع
	راميبريل	1.25 ملغ مرة واحدة يومياً	10 ملغ مرة واحدة يومياً	مضاعفة الجرعة كل 1-2 أسبوع
ARNI	فالسارتان/ساكوبتريل	26/24 ملغ مرتين/يومياً إذا كان المريض لا يتناول حاصرات الأنزيم أو المستقبل أو يتناولها بجرعات صغيرة (≤10ملغ/اليوم من إينالابريل أو ما يكافئه أو ≤160ملغ/اليوم من فالسارتان أو ما يكافئه)	103/97 ملغ مرتين/يومياً	مضاعفة الجرعة كل 2-4 أسابيع
		51/49 ملغ مرتين يومياً إذا كان المريض يتناول جرعة متوسطة إلى مرتفعة من حاصرات الأنزيم أو المستقبل (>10ملغ/اليوم من إينالابريل أو ما يكافئه أو >160ملغ/اليوم من فالسارتان أو ما يكافئه)		
حاصرات المستقبل	كانديسارتان	4-8 ملغ مرة واحدة يومياً	32 ملغ مرة	مضاعفة

(يُفضَّل الكانديسارتان و الفالسارتان لاعتمادهما في معظم الدراسات مع إمكانية إعطاء اللوسارتان)			واحدة يومياً	الجرعة كل 1-2 اسبوع
	فالسارتان	20-40 ملغ مرتين يومياً	160 ملغ مرتين يومياً	مضاعفة الجرعة كل 1-2 اسبوع
	لوسارتان	25-50 ملغ مرة واحدة يومياً	150 ملغ مرة واحدة يومياً	مضاعفة الجرعة كل 1-2 اسبوع
حاصرات بيتا (يقتصر على حاصرات بيتا التالية):	كارفيديلول	3.215 ملغ مرتين يومياً	لوزن <85 كلغ 25 مرتين يومياً لوزن >85 كلغ 50 مرتين يومياً	مضاعفة الجرعة كل أسبوعين أو أكثر
	كارفيديلول مديد التأثير	10 ملغ مرة واحدة يومياً	80 ملغ مرة واحدة يومياً	مضاعفة الجرعة كل أسبوعين أو أكثر
	ميتوبرولول سكسينات مديد التأثير	12.5-25 ملغ مرة واحدة يومياً	200 ملغ مرة واحدة يومياً	مضاعفة الجرعة كل أسبوعين أو أكثر
	بيزوبرولول	1.25 ملغ مرة واحدة يومياً	10 ملغ مرة واحدة يومياً	مضاعفة الجرعة كل أسبوعين أو أكثر
هيدرالازين مع نترات (علاجات إضافية تُستَخدم عند وجود عدم تحمل للمريض على (حاصرات المستقبل، ARNI، ARB)	جرعة ثابتة (حبة واحدة) مدمجة	(20 ملغ إيزوسوربيد ثنائي النترات مع 37.5 ملغ هيدرالازين) 3 مرات يومياً	(40 ملغ إيزوسوربيد ثنائي النترات مع 75 ملغ هيدرالازين) 3 مرات يومياً	مضاعفة الجرعة خلال 2-4 أسابيع
	استعمال متزامن لكل من النترات والهيدرالازين منفصل	(20-30 ملغ إيزروسوربيد ثنائي النترات 3-4 مرات يومياً) أو	(40 ملغ نترات 3 مرات يومياً) و (100 ملغ	مضاعفة الجرعة خلال 2-4 أسابيع

		(25–50 ملغ هيدرالازين 3–4 مرات يومياً)	**هيدرالازين 3 مرات يومياً)**	
MRA	**سبيرونولاكتون**	**25–12.5 ملغ يومياً**	**25 –50 ملغ يومياً**	
	ايبليرينون	**25 ملغ يومياً**	**50–100ملغ**	

<u>ويُتَّبع الترتيب الآتي:</u>

<u>3–2–2–1– المدرات Diuretic:</u>

تُستَعمل مدرات العروة عادة لتخفيف أعراض فرط الحمل وعلاماته (كالزلة التنفسية والوذمات المحيطية) مع مراقبة الآثار الجانبية.

<u>3–2–2–2– اختيار حاصر لجهاز الأنجيوتنسين Initial choice of angiotensin system blocker:</u>

حيث يتم اختيار عنصر واحد فقط من الفئات الثلاث (حاصرات النيبريليزين–مستقبلات الأنجيوتنسين(ARNI) angiotensin receptor–neprilysin inhibitor، حاصرات الأنزيم المحول للأنجيوتنسين ACE، حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين ARB II)، **<u>ويتم الاختيار بين هذه الفئات اعتماداً على:</u>**

- الفعالية (وهي أكبر ما يمكن بفئة ARNI، ومتوسطة بالنسبة إلى حاصرات الأنزيم، في حين أن الفعالية الأضعف هي لحاصرات المستقبل).
- القدرة على تحصيل الدواء بما في ذلك الكلفة المادية إذ يُعَدُّ ARNI الأعلى كلفة.
- احتمال حدوث الآثار الجانبية (فخطر حدوث هبوط لضغط على سبيل المثال أعلى عند استعمال ARNI)[67]، **<u>كما هو مُوضَّح في الجدول (1–7) والشكل (1–1):</u>**

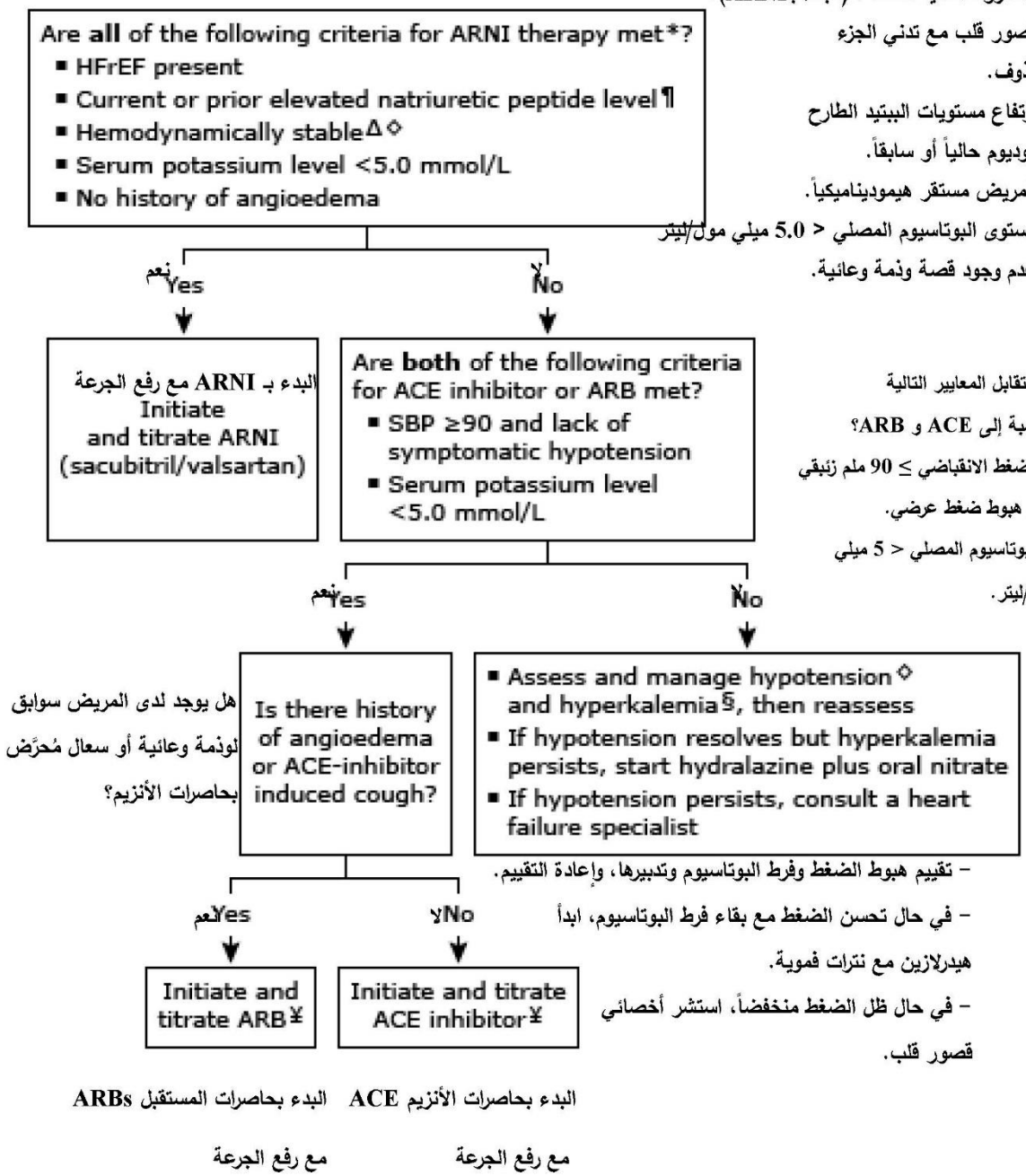
الجدول (1-7): تدبير عدم تحمل حاصرات جهاز الأنجيوتنسين عند مرضى قصور القلب منخفض الكسر القذفي[67]

نمط عدم التحمل	الدواء المسبب	التوقيت	المراقبة	الاستجابة
هبوط ضغط شديد غير عرضي < 20 ملم ز أو هبوط ضغط عرضي	ARNI ACE ARB	– في أي وقت من العلاج لاسيما بعد مدة قصيرة من البدء بالعلاج أو وضع الجرعة. – يمكن أن يتحسن بمرور الوقت	– مراقبة التوتر الشرياني في كل زيادة لاسيما في حال حدوث أي تغير بالحالة الحجمية أو جرعة المدرات أو الأدوية الأخرى	– في حال غياب علامات الاحتقان يمكن إنقاص جرعة المدرات أو إيقافها. – إمكانية إيقاف الأدوية الأخرى التي لها تأثير خافض للضغط (كالنترات وحاصرات الكالسيوم). <u>– في حال عدم كفاية التدابير الأخرى:</u> 1- إمكانية إنقاص جرعة ACE، ARB، ARNI. 2- في حالات نادرة قد نضطر لإيقاف الأدوية مع احتمال حدوث تدهور سريري بعد إيقافها.
الوذمة الوعائية	ACE ARNI	– غالباً خلال الشهور الثلاثة الأولى إلا أنها قد تحدث بعد سنوات من العلاج. – نوبية إلا أنها تزداد شدة وتواتراً.	– ضرورة إعلام المريض بخطر حدوث الوذمة الوعائية بما في ذلك انسداد الطرق الهوائية. – سؤال المريض عن الأعراض في كل زيادة ولاسيما في الشهور الثلاثة الأولى.	– إيقاف ACE أو ARNI. – تدبير الوذمة الوعائية. – استبدال ACE أو ARNI بـ ARB مع احتمال حدوث النكس حتى بعد إيقاف ACE أو ARNI ولاسيما في الأسابيع الأولى.
السعال غير المنتج المستمر	ACE ARNI	– غالباً خلال أول أسبوعين من بدء العلاج إلا أنها قد تتأخر حتى 6 شهور.	– سؤال المريض في كل زيادة ولاسيما في الشهور الستة الأولى.	– تقييم الأسباب المحتملة للسعال (قلبية – رئوية). – في حال كون السعال يؤثر على نوعية حياة المريض ومُحرَّض بالـ ACE أو ARNI يُوصَى بإيقاف الدواء واستبداله بـ ARB
سوء الوظيفة الكلوية	ACE ARB ARNI	– في أي وقت من العلاج ولاسيما في حال حدوث نقص حجم لدى المريض أو استعمال أدوية ذات	– سحب تحاليل لـ البولة الدموية والكرياتينين والشوارد عند بدء العلاج وبعد أسبوع أو أسبوعين	– إيقاف الأدوية ذات السمية الكلوية ومعالجة أي سبب يسهم في تدهور الوظيفة الكلوية. – إنقاص المدرات أو إيقافها في حال غياب العلامات الاحتقانية.

		سمية كلوية.	من بدء العلاج أو وضع الجرعة. – في حال استمرار المريض بالعلاج تُعَاد التحاليل كل 3–6 أشهر. – وتُعَاد التحاليل بتواتر أكبر في حال تراجع الوظيفة الكلوية أو حدوث فرط بوتاسيوم مصل الدم.	– إيقاف مؤقت أو دائم لمضادات مستقبلات الستيروئيدات المعدنية. – في حال ارتفاع Cr > 50% من المستوى القاعدي أو من 3.1–3.5 ملغ/دل أو eGFR 20–25 مل/دقيقة/1.73م2 نقوم بإنقاص جرعة الدواء للنصف وإعادة التحاليل. – في حال Cr > 3.5 ملغ/دل أو eGFR < 20 مل/دقيقة/1.73م2 نقوم بإيقاف الدواء وإعادة التحاليل.
فرط بوتاسيوم مصل الدم	ACE ARB ARNI	– في أي وقت من العلاج ولاسيما في حال تدهور وظيفة الكلية أو استعمال أدوية أو مركبات ترفع المستويات المصلية للبوتاسيوم.	– كما هو الحال بالنسبة إلى سوء الوظيفة الكلوية.	– تجنب مركبات البوتاسيوم أو المركبات التي ترفع البوتاسيوم مثل NSAIDs. – في حال كون K ≤ 5.5 ميلي مول/ليتر مع تغيرات تخطيطية، يُوصَى بإيقاف مؤقت للدواء الحاصر للأنجيوتنسين، ومعالجة فرط البوتاسيوم، ومعالجة السبب الذي أدى لفرطه وفي حال إعادة إدخال الدواء قد نضطر لخفض الجرعة. – قد تخفض مضادات مستقبلات القشرانيات المعدنية أو توقف.

هل الشروط التالية محققة؟ (للبدء بـARNI)؟

- قصور قلب مع تدني الجزء المقذوف.
- ارتفاع مستويات الببتيد الطارح للصوديوم حالياً أو سابقاً.
- المريض مستقر هيموديناميكياً.
- مستوى البوتاسيوم المصلي < 5.0 ميلي مول/ليتر
- عدم وجود قصة وذمة وعائية.



هل تتقابل المعايير التالية بالنسبة إلى ACE و ARB؟

- الضغط الانقباضي ≤ 90 ملم زئبقي دون هبوط ضغط عرضي.
- البوتاسيوم المصلي < 5 ميلي مول/ليتر.

هل يوجد لدى المريض سوابق لوذمة وعائية أو سعال مُحرَّض بحاصرات الأنزيم؟

- تقييم هبوط الضغط وفرط البوتاسيوم وتدبيرها، وإعادة التقييم.
- في حال تحسن الضغط مع بقاء فرط البوتاسيوم، ابدأ هيدرلازين مع نترات فموية.
- في حال ظل الضغط منخفضاً، استشر أخصائي قصور قلب.

الشكل (1-1): يوضح خوارزمية اختيار الدواء الحاصر لجهاز الأنجيوتنسين (ARNI، ACE، ARBs) عند مرضى قصور القلب منخفض الكسر القذفي[67]

3-2-2-3- ARNI:

يُوصَى بالبدء بالعلاج بـ Sacubitril/Valsartan عند مرضى قصور القلب منخفض الكسر القذفي عند تحقق الشروط الثلاثة الآتية[67]:

1. استقرار الحالة الهيموديناميكية للمريض مع ضغط انقباضي ≤ 100 ملم ز لمدة 6 ساعات على الأقل، ودون زيادة في جرعة المدرات الوريدية في الساعات الست الماضية، وعدم الحاجة للدواعم القلبية في الـ 24 ساعة الماضية[72]، في حين يجب تجنب ARNI عند وجود خطر مرتفع لحدوث هبوط ضغط حتى مع ضغط انقباضي بدئي يحقق الشرط السابق كما في المرضى المتقدمين بالعمر جداً (> 80 سنة).
2. عدم وجود سوابق لوذمة وعائية.
3. قدرة المريض على تحصيل الدواء (لاسيما من ناحية الكلفة المادية).

أما المرضى غير القادرين على تحمل النفقة المادية لـ ARNI يُوصَى بالبدء بـ (حاصرات الأنزيم أو حاصر المستقبل) والتحويل لاحقاً لـ ARNI عند إمكانية ذلك[67].

3-2-2-4- مثبطات الأنزيم المحول للأنجيوتنسين ACE inhibitor:

يُوصَى بها عند مرضى قصور القلب منخفض الكسر القذفي غير المؤهلين للعلاج بـARNI مع ضغط انقباضي ≤ 90 ملم ز، مع عدم وجود هبوط ضغط عرضي ولا سوابق لوذمة وعائية[67].

3-2-2-5- حاصرات المستقبل Single agent ARB:

يُوصَى بها عند مرضى قصور القلب منخفض الكسر القذفي مع ضغط انقباضي ≤ 90 ملم ز غير المؤهلين للعلاج بـ ARNI أو حاصرات الأنزيم (بسبب وجود سوابق لوذمة وعائية أو سعال)، يجب الانتباه إلى أن هذه التوصية تُعدّ نافذة فقط عندما لا يكون فرط البوتاسيوم أو تدني الوظيفة الكلوية هو سبب استبعادهم من العلاج بـ ARNI أو حاصرات الأنزيم[67].

ملاحظة: يُعَدُّ كل من الـ ARNI وحاصرات الأنزيم وحاصرات المستقبل مضاد استطباب في الحمل[67].

3-2-2-6- البدء ورفع جرعة حاصر جهاز الأنجيوتنسين Initiation and titration of angiotensin system blocker:

يمكن البدء بالعلاج بالدواء الحاصر لجهاز الأنجيوتنسين بالمزامنة مع أو بعد مدة قصيرة من البدء بالعلاج بالمدرات، إلا أنه يمكن تأخيره بعض الشيء في حال كون المريض يعاني من فرط حمل كبير من السوائل ما يستدعي علاجاً هجومياً بالمدرات، يبدأ بجرعة ابتدائية صغيرة لتقليل احتمال حدوث هبوط الضغط أو تدهور الوظيفة الكلوية **كما هو مُوضَّح في الجدول (1-6)**.

عند تحمل الجرعة الابتدائية يمكن رفع الجرعة تدريجياً إلى الجرعة الهدف وبفواصل أسبوع إلى أسبوعين حسب تحمل المريض في حال كان المريض خارج المشفى، أما في حال كون المريض مستشفياً يمكن رفع الجرعة بفواصل زمنية: يوم إلى يومين حسب تحمل المريض[67].

على الرغم من عدم معرفتنا للجرعة المثالية بدقة، إلا أنه يُوصَى برفع الجرعة إلى الجرعة العظمى التي يتحملها المريض وصولاً إلى الجرعة الهدف على اعتبار أنها الجرعات التي أثبتت فعاليتها في التجارب السريرية [69,73,74]، وعند المرضى الأقل احتمالاً لتطور الآثار الجانبية (ضغط مناسب، عدم وجود نقص صوديوم، عدم وجود فرط بوتاسيوم، عدم وجود مشاكل كلوية، لا خطر لحصول نقص حجم داخل وعائي) يمكن البدء بجرعات أعلى مع رفع أسرع للجرعة[67].

3-2-2-7- التحويل من مثبط الأنزيم أو حاصر المستقبل إلى ARNI:

يُوصَى بتحويل المرضى الذين يتحملون جرعة متوسطة على الأقل من حاصر الأنزيم (مثل ليزينوبريل 7.5-10 ملغ يومياً)، أو حاصر المستقبل (مثل فالسارتان 40 ملغ مرتين يومياً) مع المحافظة على ضغط انقباضي > 100 ملم زئبقي وبدون حدوث هبوط ضغط عرضي، إلى العلاج بـ ARNI (مع الأخذ بالحسبان عدم وجود مضاد استطباب) **كما هو مُوضَّح في الشكل (1-2)**، حيث يتم البدء بـ Sacubitril-Valsartan بعد 36 ساعة من إيقاف حاصر الأنزيم، أو في موعد الجرعة اللاحقة من حاصر المستقبل[67].

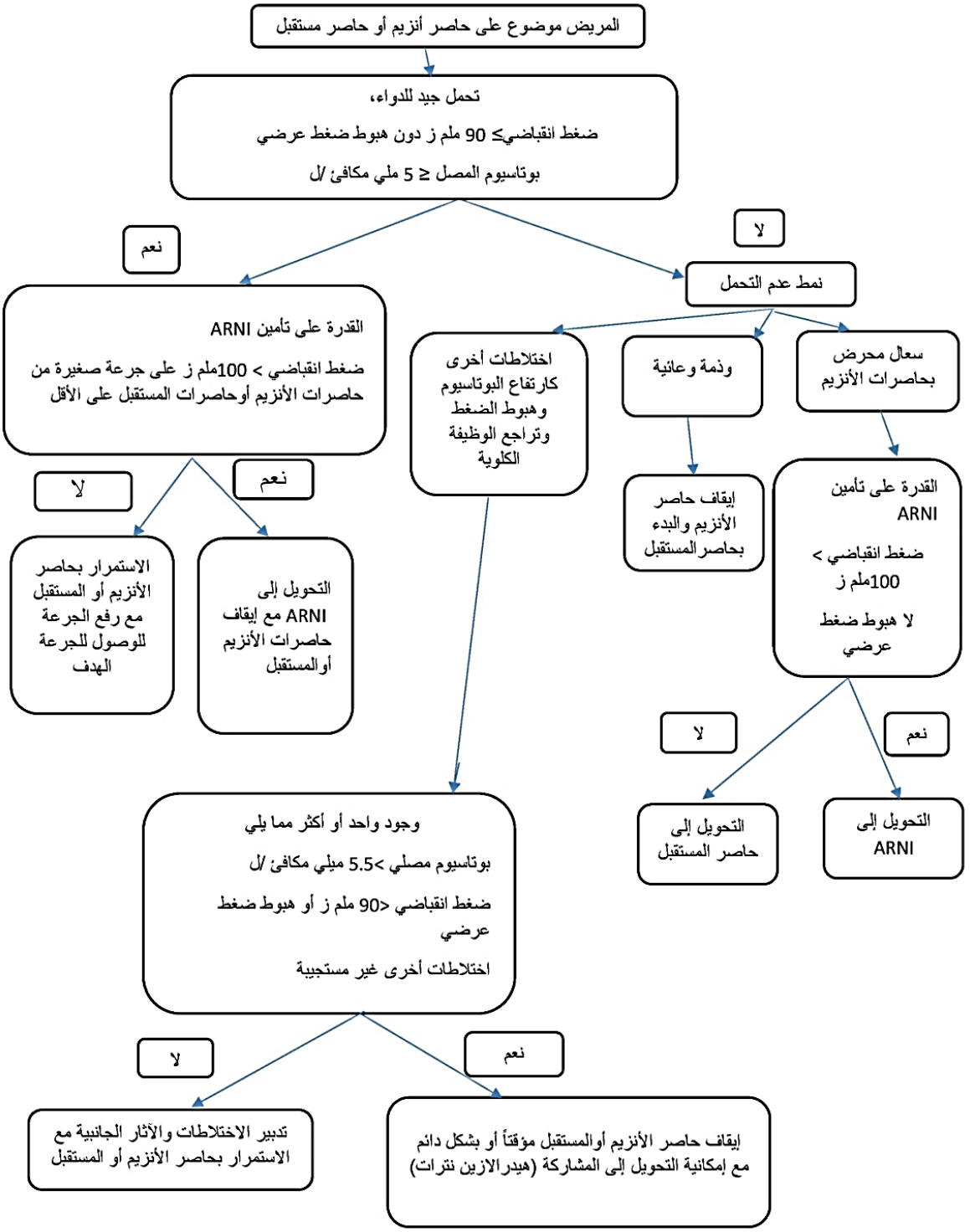
3-2-2-8- عدم تحمل حاصرات جهاز الأنجيوتنسين:

إن عدم قدرة المريض على تناول أي من حاصرات جهاز الأنجيوتنسين (ARNI، حاصرات الأنزيم، حاصرات المستقبل) بسبب هبوط الضغط يستدعي بالضرورة تقييم سبب هبوط الضغط وتدبيره إن أمكن، ويأتي في مقدمة ذلك تقييم الحالة الحجمية للمريض، إذ إن وجود نقص حجم لدى المريض يتطلب تخفيض جرعة المدرات.

إن المرضى الذين لديهم عدم تحمل للأدوية الحاصرة لجهاز الأنجيوتنسين بسبب فرط البوتاسيوم على سبيل المثال ممن لديهم ضغط انقباضي ≤ 90 ملم ز يُوصَّى لهم البدء بالعلاج بالمشاركة بين الهيدرالازين والنترات الفموية[67].

3-2-2-9- حاصرات بيتا:

يُوصَّى بها لعلاج قصور القلب منخفض الكسر القذفي، إذ يبدأ بها عند عدم وجود فرط حمل[67].



الشكل (1–2): يوضح خوارزمية الاستمرار بحاصرات جهاز الأنجيوتنسين مع التحويل لـ ARNI [67]

3-2-3- ترتيب البدء ورفع الجرعة Order of initiation and titration:

تُدخَل حاصرات بيتا بعد مدة قصيرة من إدخال حاصر جهاز الأنجيوتنسين (ARNI، حاصر الأنزيم، حاصر المستقبل)، إذ تؤمن حاصرات جهاز الأنجيوتنسين فائدة سريعة على صعيد تحسين الأعراض والحالة الهيموديناميكية دون إحداث انكسار للمعاوضة[68]، وهذا يسهل إدخال حاصرات بيتا لاحقاً، فعلى سبيل المثال يمكن البدء بجرعة منخفضة لحاصر الأنزيم (مثل ليسينوبريل 2.5-5 ملغ يومياً) ، ARNI (24-26 ملغ مرتين يومياً) أو حاصر المستقبل (مثل الكانديسارتان 4-8 ملغ يومياً)، ثم رفعها إلى جرعة متوسطة بعد أسبوعين (ليسينوبريل 10-20 ملغ يومياً) حسب تحمل المريض، ثم البدء بجرعة ابتدائية من حاصرات بيتا ورفع هذه الجرعة تدريجياً حتى الوصول إلى الجرعة العظمى أو الجرعة الأكثر تحملاً من قبل المريض، وبعد الانتهاء من رفع جرعة حاصر بيتا يمكن رفع جرعة الدواء الحاصر لجهاز الأنجيوتنسين[67].

3-2-4- الجرعات والمراقبة Dosing and Monitoring:

يبدأ بجرعات صغيرة من الأدوية المستعملة عموماً مع رفع تدريجي لهذه الجرعات نحو الجرعات الهدف حسب تحمل المريض[68,69] **كما هو مُوضَّح في الجدول (1-5).**

هناك بعض الدراسات التي تقترح أن الجرعات المثالية من حاصرات جهاز الأنجيوتنسين وحاصرات بيتا قد تكون أقل عند الإناث منها عند الذكور[75].

إن مراقبة العلاج تعتمد على التقييم السريري بما في ذلك أعراض قصور القلب وعلاماته، وتحري وجود مضادات استطباب للعلاج، وحدوث آثار جانبية للأدوية، ووجود أية تداخلات دوائية[67].

تبدأ المراقبة عند البدء بالعلاج ودوريّاً، بعد ذلك تُراقب حاصرات جهاز الأنجيوتنسين بإجراء تحاليل دموية للشوارد (خاصة البوتاسيوم)، البولة الدموية، الكرياتينين، وذلك عند البدء بالعلاج وبعده بأسبوع، وبعد أسبوع أو أسبوعين من رفع الجرعة[67].

تُرفع الجرعة فقط عند التأكد من تحمل المريض وكون ضغطه الانقباضي ≤ 90 ملم زئبقي وعدم وجود هبوط ضغط عرضي.

بعد الوصول إلى الجرعة الهدف أو الجرعة العظمى المتحملة من قبل المريض، تجرى الفحوصات دوريّاً (كل 3–6 شهور) اعتماداً على استقرار حالة المريض ووظائف الكلية الابتدائية، إذ إن المراقبة تكون حثيثة أكثر عند وجود مرض كلوي أو تضيق شريان كلوي ثنائي الجانب[67].

تشتمل مراقبة حاصرات بيتا على تقييم مُعدَّل ضربات القلب قبل البدء بالعلاج وبعده، ووجود أعراض وعلامات قصور القلب (خاصة فرط الحمل) وبطء القلب وغيرها.

يوصى بسحب الأضداد المضادة للنواة ANA قبل البدء بالعلاج بالهيدرالازين ودوريّاً بعد ذلك في العلاج طويل الأمد، وذلك بسبب خطر حدوث ذئبة محرضة دوائياً[76]، كما يُوصَّى بسحب تلك الأضداد عند تطور أعراض مثل: الآلام المفصلية، الترفع الحروري، الألم الصدري، الإعياء المستمر[67].

3–3– الأدوية المُستَعملة في العلاج البدئي Agents Included in Initial Therapy:

كما ذكر سابقاً فإن العلاج البدئي يشتمل على مشاركة مدر مع حاصر واحد لجهاز الأنجيوتنسين وحاصر بيتا (أو المشاركة بين الهيدرالازين والنثرات الفموية في حال عدم تحمل العلاج بحاصر جهاز الأنجيوتنسين)[67].

3–3–1– Angiotensin receptor–neprilysin inhibitor ARNI:

3–3–1–1– آلية التأثير:

تم تطوير هذه المشاركة الدوائية (Sacubitril–Valsartan) لحصر التأثير الضار لجملة رينين–أنجيوتنسين–ألدوسترون (RAAS)، ورفع مستويات الببتيدات ذات الفعالية الوعائية الداخلية المفيدة، ولاسيما الببتيدات الطارحة للصوديوم التي تتدرك بالنيبريليزين.

يُعَدُّ التفعيل الهرموني العصبي المؤذي المتضمن RAAS والجملة العصبية الودية هو الهدف المفتاحي لعلاج قصور القلب، كما أن زيادة أنظمة التعديل المضاد كالببتيدات الطارحة للصوديوم يُعَدُّ هدفاً علاجياً آخر،

وإن تثبيط النيبريليزين يرفع تراكيز عدة ببتيدات فعالة وعائياً تشمل الببتيدات الطارحة للصوديوم، والبراديكينين، وغيرها وهو ما ينتج عنه أثر نافع لمرضى HF [67].

إن الآلية المسؤولة عن الفائدة الأكبر لتثبيط النيبريليزين مقارنة بحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين لوحدها غير واضحة تماماً، إذ إن ECADPTRIL – وهو مثبط نقي للنيبريليزين– لم يقدم فائدة لدى مرضى قصور القلب، ويعتقد أن سبب ذلك يعود إلى أن ارتفاع مستويات الهرمونات العصبية المفيدة قوبل بارتفاع مستويات الأنجيوتنسين 2، وهو ما يعود على القلب بتأثير ضار[67].

لكن الآلية المحتملة للفائدة السريرية الأكبر لهذه المشاركة مقارنة بحاصرات الخميرة ACEI هي خفض أكبر للتوتر الشرياني، وتقليل الحاجة للمدرات[67].

تقترح التجارب السريرية أن ساكوبتريل–فالسارتان يمكن أن يعاكس إعادة القولبة المرضية لدى مرضى HFrEF [67].

3-3-1-2- الجرعة والمحاذير Dosing and cautions:

تعتمد الجرعة البدئية على كون المريض يتلقى علاجاً بحاصرات الأنزيم المحول للأنجيوتنسين أو حاصر لمستقبل الأنجيوتنسين II أم لا، والجرعة التي يتلقاها[67] كما **هو مُوضَّح في الجدول (1-5)**.

إن التوافر الحيوي للفالسارتان في المشاركة مع الساكوبتريل أكبر من التوافر الحيوي له في المشاركات الأخرى، إذ إنّ جرعة 26 ملغ من الفالسارتان مع الساكوبتريل تعادل جرعة 40 ملغ مع مشاركة أخرى وجرعة 51 ملغ تعادل 80 ملغ مع مشاركة أخرى، وجرعة 103 ملغ تعادل 160 ملغ مع مشاركة أخرى[77].

3-3-1-3- مضادات الاستطباب Contraindications[67]:

1- الحمل، سوابق وذمة وعائية (لأي سبب كان)، سوء وظيفة كبدية شديد (تصنيف C على مشعر Child Pugh).

2- يجب عدم مشاركة ARNI مع حاصرات الأنزيم أو حاصرات المستقبل أو Aliskiren.

3- يجب عدم إعطاء ARNI خلال 36 ساعة من التحويل (من أو إلى) حاصرات الأنزيم[67].

3-3-1-4- الدليل Evidence:

لقد وجدت دراسة PARADIGM HF – العشوائية ثنائية التعمية – التي شملت 8442 مريضاً يعانون من قصور القلب منخفض الكسر القذفي أن العلاج بـ ARNI قد قلل نسبة الوفيات عموماً والوفيات المرتبطة بأسباب قلبية وعائية، كما قلل الاستشفاءات المرتبطة بقصور القلب وذلك مقارنة بحاصر الأنزيم إينالابريل[78].

إن مجموعة المرضى المعالجين بـ ARNI كانوا أكثر عرضة لحدوث هبوط الضغط والوذمة الوعائية غير الخطيرة، وبالمقابل فإنهم كانوا أقل عرضة لحدوث تدهور الوظيفة الكلوية، فرط البوتاسيوم، السعال مقارنةً بمجموعة الإينالابريل[67].

إن الفائدة العلاجية لـ ARNI كانت سريعة، إذ إنّ فائدته بتقليل حوادث الاستشفاء بسبب قصور القلب بدت واضحة خلال الشهر الأول من العلاج[79].

قامت دراسة PIONEER HF التي شملت 881 مريضاً بتقييم فعالية ARNI وأمانه للبدء به في أثناء الاستشفاء عند مرضى قصور القلب الحاد مقارنة بـ إينالابريل، وذلك بعد حدوث الاستقرار الهيموديناميكي[68] وقد خلصت الدراسة إلى أن ARNI قد قلل من مستويات (NT-ProBNP) والتروبونين عالي الحساسية أكثر من الإينالابريل ودون زيادة في الآثار السلبية، كما أنه قَلَّلَ بوضوح حوادث عودة الاستشفاء بسبب قصور القلب[67].

3-3-2- حاصرات الأنزيم ACE inhibitor ACEi:

3-3-2-1- الجرعة والمحاذير Dosing and cautions:

يبدأ بجرعة ابتدائية صغيرة ترفع تدريجياً إلى الجرعة الهدف. **كما هو مُوضَّح في الجدول (1-6)[67].**

مضادات الاستطباب تشتمل على الحمل وسوابق لوذمة وعائية (لأي سبب كان).

يجب عدم مشاركة حاصرات الأنزيم مع ARNI (وذلك خلال 36 ساعة من التحويل)، أو حاصرات المستقبل[80] أو Aliskerin، يمكن تحويل المرضى إلى ARNI أو حاصرات المستقبل عند تطور سعال مزمن بحاصرات الأنزيم، مع العلم أنه قد لوحظ حدوث السعال عند بعض المرضى الموضوعين على ARNI [67].

3-3-3- حاصرات المستقبل Angiotensin II receptor Blocker ARBs:

3-3-3-1- الجرعة والمحاذير Dosing and cautions:

يُبدَأ بجرعة صغيرة ترفع تدريجياً للوصول إلى الجرعة الهدف **كما هو مُوضَّح في الجدول (1-6).**

يُعَدُّ الحمل مضاد استطباب لهذه المجموعة من الأدوية.

كما يجب عدم مشاركتها مع حاصرات الأنزيم أو ARNI [67].

3-3-4- حاصرات بيتا Beta blocker:

3-3-4-1- الجرعة والمحاذير Dosing and cautions:

يُوصَى بإعطاء حاصرات بيتا لمرضى قصور القلب منخفض الكسر القذفي على اعتبار أن ليس لديهم فرط حمل من السوائل.

يُوصَى بإعطاء واحد من الأدوية التالية (كارفيديلول، ميتوبرولول سكسينات، بيزوبرولول)[67].

يملك الكارفيديلول فعالية موسعة للأوعية مما يجعل تحمله أصعب عند مرضى الضغط الدموي المنخفض، وبالمقابل قد يكون مُفضَّلاً عند مرضى ارتفاع التوتر الشرياني.

عادةً ما تُوصَف حاصرات بيتا بعد فترة قصيرة من البدء بحاصرات جهاز الأنجيوتنسين، كما يمكن البدء

بها قبل خروج المريض من المشفى عند المرضى المُستَشفين، دون أن يؤدي ذلك إلى زيادة في الآثار الجانبية[67].

يجب تنبيه المرضى إلى أنهم قد يعانون من تفاقم في الأعراض عند بدء العلاج بحاصرات بيتا وقد يستمر لأسبوع أو اثنين قبل بدء التحسن.

يجب البدء بجرعات صغيرة مع رفع تدريجي للجرعة بفاصل أسبوعين أو أكثر حتى الوصول إلى الجرعة الهدف، أو تطور أعراض لدى المريض تحول دون رفع الجرعة[67].

يجب السعي حثيثاً للوصول إلى الجرعة الهدف لأنّ الفائدة المرجوة معتمدة على الجرعة، فيما لم تثبت فائدة اعتماد مُعدَّل ضربات القلب كهدف بحد ذاته عند عدم تحمل الجرعات الكبيرة من حاصرات بيتا، فإن الجرعات الصغيرة تبدي فائدة أيضاً.

يمكن تحسين تحمل جرعة معينة من حاصرات بيتا عند رفع الجرعات بشكلٍ أبطأ[67].

يجب التأكيد على المريض لقياس وزنه يومياً، في حين أن زيادة الوزن المعزولة يمكن تدبيرها بالمدرات فإن الوذمات المعندة أو انكسار المعاوضة قد يتطلب إنقاص الجرعة أو حتى إيقاف الدواء ولو كان إيقافاً مؤقتاً[67].

3-3-4-2- مضادات استطباب حاصرات بيتا:[67]

- ❖ الحصار الأذيني البطيني من الدرجة الثانية أو الثالثة بغياب وجود ناظم خطا، في حين أنه يمكن وصف حاصرات بيتا للمرضى الموضوعين على ناظم خطا، في حال اعتماد المريض على ناظم الخطا يُوصَى بوضع CRT.
- ❖ مُعدَّل ضربات قلب أقل من 50 ضربة بالدقيقة مع عدم وجود ناظم خطا، في حين أنه يمكن وصفها للمرضى الموضوعين على ناظم الخطا، كما يوصى بوضع CRT لهؤلاء المرضى لأنهم سيصبحون غالباً معتمدين على ناظم الخطا.
- ❖ يُعَدُّ الربو مضاد استطباب نسبي لحاصرات بيتا في حين أن الداء الرئوي الانسدادي COPD لا يُعَدُّ

مضاد استطباب.

3-3-4-3- يجب استعمال حاصرات بيتا بحذر في الحالات التالية[67]:

1- قصور قلب من الدرجة الرابعة وفق تصنيف NYHA، **كما هو مُوضَّح في الجدول (1-8).**

الجدول (1-8): يوضح تصنيف NYHA وغيره من تصنيفات العجز القلبي الوعائي[67]			
الدرجة	تصنيف NYHA	تصنيف الجمعية الكندية	مشعر النشاط
I	المريض يعاني مرضاً قلبياً لكن دون تحدد في النشاط الفيزيائي، ويمكنه إتمام النشاط الاعتيادي دون حدوث زلة أو خفقان أو ألم صدري خناقي أو تعب	إمكانية إتمام النشاط الفيزيائي الاعتيادي كالمشي وصعود الدرج دون حدوث ألم صدري خناقي مع إمكانية حدوث الألم بالجهد الشديد	قدرة المريض على إتمام نشاط فيزيائي يتطلب ≤ 7 مكافئ استقلابي مثل الرياضة أو السير/الهرولة بسرعة 5 ميل/الساعة
II	المريض يعاني مرضاً قلبياً يؤدي إلى تحدد خفيف في النشاط الفيزيائي، لا أعراض على الراحة، النشاط الفيزيائي الاعتيادي يؤدي إلى حدوث زلة أو خفقان أو ألم صدري خناقي أو تعب	تحدد خفيف بالنشاط الفيزيائي الاعتيادي كصعود الدرج بسرعة أو بعد الوجبات أو بالطقس البارد، صعود أكثر من طابق واحد بالسرعة الاعتيادية	قدرة المريض على إتمام نشاط فيزيائي يتطلب ≤ 5 مكافئ استقلابي ولكن ليس ≤ 7 مكافئ استقلابي (كالجماع، العمل بالحديقة، السير بسرعة 4 ميل بالساعة)
III	المريض يعاني مرضاً قلبياً يؤدي إلى تحدد كبير في النشاط الفيزيائي، لا أعراض على الراحة، أنشطة أقل من النشاط الفيزيائي الاعتيادي يؤدي إلى حدوث زلة أو خفقان أو ألم صدري خناقي أو تعب	تحدد كبير وواضح بالنشاط الفيزيائي، كصعود طابق واحد فقط بالظروف الاعتيادية	قدرة المريض على إتمام نشاط فيزيائي يتطلب ≤ 2 مكافئ استقلابي ولكن ليس > 5 مكافئ استقلابي (كارتداء الملابس، السير بسرعة 2.5 ميل/الساعة والاستحمام)
IV	عدم قدرة المريض الذي يعاني مرضاً قلبياً على إتمام أي نشاط فيزيائي دون ظهور أعراض، قد توجد الأعراض على الراحة وتتفاقم عند إجراء النشاط الفيزيائي	عدم القدرة على إجراء أي نشاط فيزيائي دون أعراض، قد تظهر المتلازمة الإقفارية على الراحة أيضاً	عدم قدرة المريض على إتمام نشاط فيزيائي يتطلب > 2 مكافئ استقلابي كتلك الموجودة في التصنيف III

2- انكسار المعاوضة القلبية حالياً أو مؤخراً (في الأسابيع الأربعة الماضية) بما في ذلك الاستشفاء بداعي تفاقم أعراض قصور القلب.

3- وجود علامات الاحتقان وفرط الحمل كارتفاع التوتر الوريدي الوداجي، وجود الحبن، وجود وذمات محيطية مهمة.

4- الضغط الانقباضي للمريض < 90 ملم ز، أو وجود هبوط ضغط عرضي.

5- مُعدَّل ضربات القلب < 60 بالدقيقة.

6- يجب تجنب حاصرات بيتا ذات الفعالية المقلدة للودي الداخلية Intrinsic sympathomimetic activity كالـ بيندولول و أسيبيوتولول عند مرضى قصور القلب منخفض الكسر القذفي[67].

3-3-5- المشاركة بين الهيدرالازين والنترات بديلاً لحاصر جهاز الأنجيوتنسين Hydralazine plus nitrate as alternative to angiotensin blocker:

3-3-5-1- الجرعة والمحاذير Dosing and cautions:

وتعطى هذه المشاركة إما حبة واحدة تضم المركبين معاً بجرعة ثابتة، أو بوصف كل منهما على حدة.

يُعَدُّ استعمال مثبطات الفوسفور داي استراز (PDE-5) PhosphoDiestEsterase-5 مضاد استطباب عند المرضى الموضوعين على النترات والعكس صحيح.

بعض المرضى ونسبتهم بين (7-13%) يتطور لديهم ذئبة محرضة دوائياً ولاسيما بالجرعات المرتفعة، ولمدة طويلة من الزمن[67].

3-3-6- مضادات مستقبلات القشرانيات المعدنية Mineralocorticoid Receptor Antagonist (MRA):

فضلاً عن فعلها المدر والخافض لضغط الدم، فإن لمضادات مستقبلات القشرانيات المعدنية آليتين تضيفهما للفائدة العلاجية لدى مرضى قصور القلب منخفض الكسر القذفي HFrEF:

3-3-6-1- الحفاظ على مستويات أعلى لتراكيز بوتاسيوم المصل:

عن طريق إنقاص الإطراح البولي له، وهذا ما يعاكس خطر نقص البوتاسيوم المسبب للانظميات القلبية

المحدث بالمدرات الأخرى الطارحة للبوتاسيوم، وما يدعم هذه الآلية هو ملاحظة زيادة الوفيات المتعلقة باللانظميات عند مرضى قصور القلب المعالجين بالمدرات غير الحافظة للبوتاسيوم وحدها بالتحليل الراجع للبيانات من دراسة SOLVD. وبالمقارنة فإنه لم يكن هنالك ارتباط بين الوفيات المتعلقة باللانظميات واستعمال الـ MRA وحدها أو مشاركة مع المدرات الأخرى.

وبالرغم من ذلك، فلا يبدو أن الحفاظ على التراكيز المصلية للبوتاسيوم هو الآلية الرئيسية لـ MRA لفائدة مرضى HFrEF، ففي دراسة RALES كان الأثر المهم لإنقاص الوفيات متشابهاً لدى المرضى ذوي التراكيز المصلية الأعلى والأقل من 4.2 ممول/ل[67].

3-3-6-2- حصر التأثير الضار للألدوسترون على وظيفة العضلة القلبية (وربما على الأعضاء الأخرى كالكلية والأوعية الدموية):

جاء التفكير المنطقي لأهمية حصر تأثير الألدوسترون على القلب من ملاحظتين: الأولى هي وجود مستقبلات للقشرانيات المعدنية على القلب، والثانية هي أن الألدوسترون يفرز موضعياً في القلب المريض إفرازاً متناسباً مع شدة قصور القلب[67].

إن الألدوسترون المفرز موضعياً يؤدي إلى حلقة مفرغة عن طريق تفعيل الأنزيم القالب للأنجيوتنسين، وهو ما يُعاكس عن طريق MRA.

تتضمن التأثيرات المباشرة للألدوسترون على القلب: تعزيز ضخامة القلب cardiac hypertrophy والتليف، تحريض اللانظميات، ومع فرط الحمل الضغطي المزمن يتعزز الانتقال من الضخامة القلبية إلى قصور القلب[67].

توجد المستقبلات الفعالة للقشرانيات المعدنية أيضاً في الشرايين الإكليلية والعضلات الملساء للأبهر، ويمكن لهذه المستقبلات أن تتفعل بالألدوسترون بالإضافة إلى الأنجيوتنسين II، وبذلك يمكن لإيقاف هذا النظام أن يشارك في الآثار المفيدة لحصر الأنجيوتنسين لدى مرضى قصور القلب[66].

جاء دعم الدور المرضي للألدوسترون عند مرضى قصور القلب من الملاحظات المأخوذة من دراسة

.RALES

إن المرضى الذين لديهم تراكيز مصلية أعلى لواسمات تشكل الكولاجين لديهم مُعدَّلات أعلى للوفيات والاستشفاء. ينقص السبيرونولاكتون – وليس الدواء الغفل –المستويات المصلية لهذه الواسمات.

وشُوهِدَ الأثر النافع للسبيرونولاكتون (تحسين الوظيفة الانبساطية للبطين الأيسر وتقليل تليف العضلة القلبية) عند المرضى الذين لديهم تراكم الكولاجين في العضلة القلبية عند البدء[67].

3-3-6-3-التأثيرات والمحاذير:

إن التأثير الجانبي الأشيع والمهدد للحياة لـ MRAs هو ارتفاع بوتاسيوم المصل الذي تزداد أهميته لدى مرضى القصور الكلوي المزمن ومرضى الداء السكري.

كما يمكن أن يحدث التثدي وإفراز الحليب كأثر للسبيرونولاكتون[67].

3-3-7- حاصرات الناقلات المشتركة للصوديوم والغلوكوز Sodium-Glucose co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors:

تُعَدُّ هذه الزمرة الدوائية من الزمر الحديثة والواعدة في علاج قصور القلب، وتثبت دورها الفعال في العلاج مع كل دراسة جديدة تجرى عليها.

وُضِعَت العديد من الفرضيات لتأثير حاصرات SGLT2 في الوقاية من الاستشفاء لدى مرضى الداء السكري من النمط الثاني، وفي تحسين النتائج العلاجية لمرضى قصور القلب HFrEF مع داء سكري أو دونه[67].

تدعم حاصرات SGLT2 الإدرار الحلولي وطرح الصوديوم لدى المرضى، وهذا ما يؤدي إلى خفض الحمل القبلي Preload، كما تمتلك تأثيراً على الأوعية الدموية (يتضمن تحسين فعالية البطانة) يعزز التوسع الوعائي، ويسبب هذا انخفاضاً في الحمل البعدي afterload أيضاً.

وتقول نظرية أخرى بأن حاصرات SGLT2 توقف مبادل الهيدروجين – الصوديوم 1، وهذا يقلل مستويات الصوديوم والكلس السيتوبلازمية، بينما تزداد مستويات الكلس في المتقدرات.

تعمل هذه الزمرة الدوائية أيضاً على خفض التليف القلبي، وتعديل إنتاج السيتوكينات الالتهابية ومفعلات الموت الخلوي Adipokines، بالإضافة إلى أن لها تأثيراً خافضاً للانظميات الأذينية بآليات متعددة تتضمن: إنقاص توسع الأذينات، والتهابها، والإجهاد التأكسدي، وفرط الفعالية الودية[67].

3-4- مدة العلاج Duration of Therapy:

يُوصَى باستمرار العلاج الدوائي لقصور القلب منخفض الكسر القذفي بما في ذلك حاصرات جهاز الأنجيوتنسين وحاصرات بيتا مدى الحياة، حتى عند المرضى الذين تعافت لديهم الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر.

إلا أن الأدلة لا تزال محدودة فيما يتعلق بالمدة المثالية للعلاج وخطر سحب الأدوية[67].

3-4-1- خطر سحب العلاج عند استمرار تدني الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر:

تشير الدراسات وإن كانت محدودة إلى تفاقم الأعراض، وتراجع التصنيف الوظيفي بناء على مشعر NYHA عند سحب العلاج بحاصر جهاز الأنجيوتنسين أو حاصرات بيتا[67].

3-4-2- خطر سحب العلاج بعد تعافي الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر:

يشتمل هذا الخطر على احتمال عودة أعراض قصور القلب، أو معاودة تدني الوظيفة الانقباضية وارتفاع مستويات (NT-ProBNP)[67].

3-4-3- تدبير عدم التحمل الدوائي:

يجب تقييم المرضى لوجود مضاد استطباب أو آثار جانبية للعلاج قبل البدء بالعلاج، وفي أثنائه **كما هو مُوضَّح في الجدول (1-7).**

3-4-4- هبوط الضغط:

يحد هبوط الضغط من إمكانية تلقي مريض قصور القلب منخفض الكسر القذفي للعلاج الدوائي، لذلك يجب تقييم أسباب هبوط الضغط عند هؤلاء المرضى بشكلٍ جيد وتدبيره بالشكل الملائم.

بما أن العديد من مرضى قصور القلب منخفض الكسر القذفي يعانون من ضغط انقباضي منخفض، فإن تعديل النظام العلاجي يقتصر على أولئك الذين لديهم أعراض وعلامات لنقص التروية (Hypoperfusion)[67].

يُعَدُّ نقص الحجم (بسبب المدرات) سبباً شائعاً لهبوط الضغط عند هؤلاء المرضى، وعند عدم وجود علامات لفرط الحمل فإن إيقاف المدرات أو تقليل جرعتها قد يكون كفيلاً بحل هذه المشكلة.

قد تكون حاصرات جهاز الأنجيوتنسين أو حاصرات بيتا أو المشاركة (هيدرالازين-نترات) مسؤولة عن حدوث هبوط الضغط أو مفاقمته، وهذا يضطرنا -ولاسيما في حال عدم وجود ما يشير إلى نقص حجم- إلى إنقاص جرعة واحد من هذه الأدوية أو أكثر، أو التحويل إلى دواء آخر من الفئة نفسها، فعلى سبيل المثال فإن

خطر حدوث هبوط الضغط أعلى عند استعمال ARNI مقارنة بحاصرات الأنزيم وبالتالي يمكن التحويل إليها كأحد الخيارات، وكذلك الحال فإن خطر حدوث هبوط الضغط باستخدام كارفيديلول أعلى من ميتوبرولول سكسينات، وذلك بسبب التأثير الموسع الوعائي مما يجعل التحويل من كارفيديلول إلى ميتوبرولول في ظل وجود هبوط ضغط خياراً مقبولاً[67].

3-4-5- فرط البوتاسيوم:

يجب تصحيح فرط البوتاسيوم وتدبير السبب قبل البدء بالعلاج بحاصرات الأنجيوتنسين، أو قبل رفع جرعتها.

إن مستويات بوتاسيوم مصلي > 5.5 ميلي مكافئ/ليتر (أو > 5 ميلي مكافئ/ل مع وجود علامات تخطيطية لفرط البوتاسيوم على تخطيط القلب الكهربائي) يستدعي إنقاص الجرعة أو إيقاف العلاج، أما فرط البوتاسيوم > 5.5 ميلي مكافئ/ليتر عند استعمال أحد حاصرات جهاز الأنجيوتنسين قد يُعَدُّ مؤشراً على عدم تحمل المريض لبقية الأدوية الحاصرة لجهاز الأنجيوتنسين[67].

3-4-6- تراجع الوظيفة الكلوية:

تملك حاصرات جهاز الأنجيوتنسين تأثيراً متفاوتاً على مُعدَّل الرشح الكبي عند مرضى قصور القلب منخفض الكسر القذفي، ففي حين أن بعض المرضى يحافظون على مُعدَّل رشح كبي ثابت، فإن البعض الآخر قد يعاني من تراجع الوظيفة الكلوية، بل إن بعضهم قد يتحسن لديهم مُعدَّل الرشح الكبي.

هناك العديد من التدابير لتقليل خطر حدوث تراجع بالوظيفة الكلوية كتجنب الأدوية ذات السمية الكلوية كمضادات الالتهاب اللاستيروئيدية، أو تجنب حدوث نقص حجم لدى المريض (بسبب الإفراط في المدرات مثلاً) [67].

3-4-7- تفاقم قصور القلب:

يمكن أن يحدث تفاقم لأعراض قصور القلب وعلاماته عند بعض المرضى عند العلاج بحاصرات بيتا.

يجب علاج فرط الحمل قبل البدء بالعلاج بحاصرات بيتا[67].

عند تطور فرط حمل خفيف عند العلاج بحاصرات بيتا يجب زيادة جرعة المدرات[68]، وفي حال قصور المدرات في تدبير فرط الحمل، فإنه يجب إنقاص جرعة حاصرات بيتا أو إيقافها[67].

3-4-8- الوذمة الوعائية:

إن وجود سوابق وذمة وعائية لدى المريض (لأي سبب كان) يُعَدُّ مضاد استطباب للعلاج بـ ARNI أو حاصرات الأنزيم ACEi.

يجب الانتباه إلى أن ARNI و ACEi تسببان وذمة وعائية معزولة، في حين أن ترافق الوذمة الوعائية مع أعراض أخرى مثل تشنج القصبات أو الشرى قد يقترح كون الوذمة الوعائية جزءاً من رد فعل تأقي[67].

إن الوذمة الوعائية المُسبَّبة بـ ARNI أو حاصرات الأنزيم تكون متواسطة بالبراديكينين إلى حد بعيد، وعلى الرغم أن التدبير يشتمل على إيقاف الدواء المسبب، ومراقبة الطرق الهوائية حتى زوالها، فإن أياً من العلاجات الدوائية لم تثبت فعاليتها في هذه الحالة، وإن حدوث الوذمة الوعائية المحرض بـ ARNI أو ACEi يقتضي بالضرورة الامتناع عن وصف هاتين الفئتين للمريض لاحقاً، مع إمكانية التحويل لحاصرات المستقبل ARBs لعدم وجود علاقة بين هذه الفئة والوذمة الوعائية لعدم تداخلها مع استقلاب البراديكينين، حيث يُدخل حاصر المستقبل بعد أربعة أسابيع من إيقاف حاصر الأنزيم أو ARNI [67].

3-5- موجز:

إنَّ العلاج البدئي يشتمل على مشاركة مدر مع حاصر واحد لجهاز الأنجيوتنسين وحاصر بيتا (أو المشاركة بين الهيدرالازين والنثرات الفموية في حال عدم تحمل العلاج بحاصر جهاز الأنجيوتنسين)، ويُوصَى بإعطاء حاصرات بيتا لمرضى قصور القلب منخفض الكسر القذفي على اعتبار أن ليس لديهم فرط حمل من السوائل.

الفصل الرابع: نسبة نتروجين بولة الدم إلى الألبومين BAR ومشعر تقييم قصور الأعضاء المتسلسل SOFA Score في قصور القلب

Blood Urea Nitrogen to Serum Albumin Ratio (BAR) and Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA) Score in Heart Failure

4-1- تمهيد:

برزت نسبة نيتروجين اليوريا في الدم إلى الألبومين في المصل BAR كعلامة بيولوجية مهمة في العديد من السياقات السريرية؛ خاصةً في تقييم شدة قصور القلب، ويتم حساب BAR بقسمة مستوى نيتروجين اليوريا في الدم Blood Urea Nitrogen (BUN) على مستوى الألبومين في المصل Serum Albumin، وتعمل هذه النسبة كمؤشر لـ: الحالة التغذوية، ووظائف الكلية، وشدة المرض بشكلٍ عام، كما ارتبطت قيم BAR المرتفعة بزيادة مُعدَّلات المراضة والوفيات في العديد من فئات المرضى بما في ذلك مرضى قصور القلب[81].

يُعَدُّ مشعر تقييم قصور الأعضاء المتسلسل Sequential Organ Failure Assessment score (SOFA) أداةً حاسمة تُستَخدم في وحدات العناية المركزة ICUs لتقييم مدى اختلال وظائف الأعضاء في المرضى ذوي الحالات الحرجة، وطُوِّر الـ SOFA في الأصل لتحديد شدة المرض في حالات الإنتان Sepsis، لكنَّه تطوَّر ليخدم غرضاً أوسع في مختلف البيئات الطبية بما في ذلك قصور القلب[81].

4-2- نسبة نيتروجين اليوريا في الدم إلى الألبومين في المصل BAR في قصور القلب Blood Urea Nitrogen to Serum Albumin Ratio (BAR) in Heart Failure:

4-2-1- الآليات الكامنة وراء نسبة نتروجين اليوريا في الدم إلى الألبومين في المصل Mechanisms Underlying BAR:

- **الحالة التغذوية Nutritional Status:** فغالباً ما يشير انخفاض مستوى الألبومين في المصل إلى سوء التغذية، وهو أمر شائع لدى مرضى قصور القلب بسبب انخفاض الشهية وزيادة الاحتياجات الأيضية.
- **وظائف الكلية Kidney Function:** يمكن أن تعكس مستويات BUN المرتفعة دليلاً على ضعف وظائف الكلية، والذي يُلَاحظ بشكلٍ متكرر في قصور القلب بسبب انخفاض النتاج القلبي والتروية الكلوية.
- **الالتهاب والإجهاد Inflammation and Stress:** يمكن أن يكون كلٌ من ارتفاع BUN وانخفاض الألبومين علامات على الالتهاب الجهازي Systemic Inflammation والإجهاد، مما يساهم في الفيزيولوجيا المرضية العامة لقصور القلب[81].

4-2-2- BAR في قصور القلب – الدليل السريري BAR in Heart Failure- Clinical Evidence:

- **القيمة التنبؤية للوفيات Predictive Value for Mortality:** أظهرت الدراسات الحديثة أنَّ BAR مؤشر قوي للتنبؤ بالوفيات لدى مرضى قصور القلب، ففي دراسة أُجرِيَت على مرضى مصابين بالداء القلبي الإكليلي CAD ارتبط ارتفاع BAR بزيادة مُعدَّلات الوفيات داخل المشفى In-hospital

Mortality والوفيات خلال 28 يوماً 28-day Mortality والوفيات خلال عامٍ واحد 1-year Mortality، وحددت الدراسة قيمة فاصلة مثالية تبلغ 7.36 للتنبؤ بالوفيات خلال عامٍ واحد مُحقِّقَة حساسية بنسبة 72.5% ونوعية بنسبة 56.7%[81].

- **المقارنة مع مقاييس أخرى Comparison with Other Scores:** بينما تُستَخدم أنظمة التسجيل التقليدية مثل مشعر تقييم قصور الأعضاء المتسلسل SOFA ومجموع نقاط أوكسفورد لشدة المرض الحاد Oxford Acute Severity of Illness Score (OASIS) على نطاقٍ واسع للتنبؤ في المرضى ذوي الحالات الحرجة، فلقد أظهر BAR قيمة تنبؤية إضافية Incremental Predictive Value للنتائج طويلة الأمد، وتجدر الإشارة إلى أنَّ BAR تفوق على كلٍّ منSOFA و OASIS في التنبؤ بالوفيات خلال عامٍ واحد عند مرضى قصور القلب[81].

4-2-3- الآثار السريرية لارتفاع BAR:

- **الارتباط بشدة المرض Association with Disease Severity:** ترتبط مستويات BAR المرتفعة بزيادة شدة المرض عند قبول مريض قصور القلب، وأظهر المرضى الذين لديهم قيمBAR أعلى انتشاراً أكبر للأمراض المرافقة مثل: الداء السكري، وأذية الكلية الحادة AKI، وإنتان الدم Sepsis، وعلاوةً على ذلك فلقد مال هؤلاء المرضى إلى فترات إقامة أطول في وحدات العناية المركزة والمشافي مقارنةً بالمرضى الذين لديهم مستويات BAR أقل[81].
- **إمكانية التوجيه العلاجي Potential for Therapeutic Guidance:** نظراً لارتباطه بالحالة التغذوية ووظائف الكلية، **يمكن أن يُسهِم مراقبة BAR في اتخاذ القرارات العلاجية عند تدبير قصور القلب على سبيل المثال:**
  - **التداخلات التغذوية Nutritional Interventions:** فمن الممكن عند المرضى الذين يعانون من انخفاض الألبومين في المصل تطبيق استراتيجيات الدعم التغذوي لتحسين النتائج.
  - **مراقبة الكلية Renal Monitoring:** قد تستدعي مستويات BUN المرتفعة مراقبة وظائف

الكلية عن كثب وإجراء تعديلات في العلاج المدر للبول أو الأدوية الأخرى التي تؤثر على أداء الكلية[81].

4-2-4- القيود والتوجهات المستقبلية Limitations and Future Directions:

على الرغم من دوره الواعد كعلامة تنبؤية، إلا أن هناك بعض القيود المتعلقة باستخدام BAR في الممارسة السريرية:

- **نقص التوحيد القياسي Lack of Standardization:** يمكن أن يؤثر التباين في الطرق المختبرية لقياس BUN والألبومين على قيم نتائج BAR عبر المؤسسات المختلفة (نتائج مختلفة بين المؤسسات).
- **الحاجة إلى مزيد من البحث Need for Further Research:** هنالك حاجة إلى دراسات أكثر شمولاً للتحقق من صحة النتائج المتعلقة بقدرات BAR التنبؤية عبر مختلف المرضى والبيئات السريرية[81].

4-3- مشعر تقييم قصور الأعضاء المتسلسل SOFA في قصور القلب Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA) Scores in Heart Failure:

هو مشعر يستخدم لتقييم وظائف الأعضاء لدى مرضى الحالات الحرجة مثل إنتان الدم، وله دور في التنبؤ بالإنذار لدى مرضى قصور القلب مع انكسار المعاوضة، وهو يُقيِّم وظائف الجهاز التنفسي والتخثر والكبد والجهاز القلبي الوعائي والجهاز العصبي المركزي والكليتين، ويُسجّل كل جهاز قيمة تتراوح بين 0 (وظيفة طبيعية) إلى 4 (أقصى خلل وظيفي) لينتج مجموع نقاط يتراوح من 0 إلى 24، ويسمح نظام التسجيل هذا للأطباء بمراقبة التغيرات في وظائف الأعضاء بمرور الوقت وتقييم تأثير التدخلات العلاجية ويُحسَب **كما هو مُوضَّح في الجدول (1-9)**[82,83].

الجدول (1-9): حساب نقاط مشعر SOFA [83]						
4	3	2	1	0	المتغير	system
6>	6-9	10-12	13-14	15	Glasgow coma scale	Central nervous
dopamine > 15 OR epinephrine > 0.1 OR norepinephrine > 0.1	dopamine > 5 OR epinephrine ≤ 0.1 OR norepinephrine ≤ 0.1	dopamine ≤ 5 or dobutamine (any dose)	MAP<70 mmHg	MAP≥70 mmHg	MAP, vasopressors required	Cardiovascular
with + 100> respiratory support	with + 200> respiratory support	300>	400>	400≤	PaO2/FiO2 mmHg	Respiratory
20>	49-20	99-50	149-100	150≤	PLT (×103/µl)	Coagulation
12≤	6.0-11.9	2.0-5.9	1.2-1.9	1.2>	Bilirubin (mg/dl)	Liver
5≤	3.5-4.9	2.0-3.4	1.2-1.9	1.2>	Creatinine (mg/dl)	Renal function

4-3-2- استخدام مشعر SOFA في قصور القلب Application of SOFA Score in Heart Failure:

يُمثل قصور القلب تحديات فريدة في تقييم المريض نظراً لطبيعته متعددة العوامل ودرجاته المتفاوتة من قصور الأعضاء الوظيفي، ويمكن أن يكون SOFA مفيداً بشكلٍ خاص في هذا السياق لعدة أسباب:

- **القيمة التنبؤية Prognostic Value:** ثَبُتَ أنَّ SOFA يتنبأ بالوفيات عند مرضى قصور القلب، وتشير الدراسات إلى أن ارتفاع درجات SOFA يرتبط بزيادة مُعدَّلات الوفيات، مما يجعله أداةً تنبؤية قيّمة للأطباء[84,85]، فعلى سبيل المثال أظهرت إحدى الدراسات أن المرضى الذين يعانون من احتشاء عضلة قلبية حاد والذين لديهم أيضاً درجات SOFA مرتفعة كانوا أكثر عرضةً لخطر النتائج السلبية بشكلٍ ملحوظ (زيادة مُعدَّلات الوفيات)[84].
- **مراقبة قصور أو خلل الأعضاء الوظيفي Monitoring Organ Dysfunction:** يمكن أن تتأثر أجهزة عضوية متعددة في مرضى قصور القلب بسبب انخفاض النتاج القلب ونقص التروية الجهازية،

ويُمكِّن SOFA الأطباء من مراقبة هذه التغييرات بشكلٍ منهجي، وهذا يمكن أن يساعد في توجيه قرارات العلاج[85].

4-3-3- محدوديات مشعر SOFA في قصور القلب Limitations of the SOFA Score in Heart Failure:

هنالك قيود على استخدام SOFA في قصور القلب:

- **نقص النوعية Lack of Specificity:** لا يُميّز SOFA بين الخلل الوظيفي الحاد للأعضاء بسبب الأمراض الحرجة والحالات المزمنة مثل قصور القلب، وقد يؤدي هذا النقص في التحديد إلى سوء تفسير الدرجات في المرضى الذين يعانون من حالات موجودة مسبقاً لديهم[83,85].
- **التباين في التسجيل Variability in Scoring:** يمكن أن يحدث التباين في التسجيل بسبب الاختلافات في تفسير الطبيب والالتزام بإرشادات التسجيل، ويمكن أن يؤدي التسجيل غير الدقيق إلى قرارات سريرية غير مناسبة بناءً على تقييمات خاطئة لحالة المريض[85,86].

4-4- مقارنة بين نسبة نتروجين بولة الدم إلى الألبومين BAR ومشعر تقييم قصور الأعضاء المتسلسل SOFA:

الجدول (1-10): يوضح مقارنة بين نسبة نتروجين بولة الدم إلى الألبومين BAR ومشعر تقييم قصور الأعضاء المتسلسل SOFA [87-90]		
المعيار	نظام SOFA	نظام BAR
الغرض	تقييم اختلال وظائف الأعضاء والتنبؤ بنسبة الوفيات لدى المرضى في الحالات الحرجة	تقييم خطر الإصابة بالقصور الكلوي الحاد لدى مرضى قصور القلب
المكونات	ستة أجهزة: القلب والأوعية الدموية، والجهاز التنفسي، والكبد، ونظام التخثر، والكلى، والجهاز العصبي	مستويات نيتروجين اليوريا في الدم (BUN) ، ومستويات الألبومين في المصل
نطاق التسجيل	من 0 إلى 24 (من 0 إلى 4 لكل جهاز)	يختلف بناءً على مستويات BUN والألبومين؛ لا يوجد حد أقصى ثابت
القيمة التنبؤية	ارتباط قوي بنسبة الوفيات؛ تشير الدرجات الأعلى إلى خطر أكبر	يتنبأ بخطر الإصابة بالقصور الكلوي الحاد؛ لكنه يمتلك ارتباطاً أقل مباشرة بنسبة الوفيات
الاستخدام السريري	يُستخدم على نطاق واسع في وحدات العناية المركزة لتحديد المآل واتخاذ قرارات العلاج	يُستخدم بشكلٍ أقل شيوعاً، ويُستخدم بشكلٍ أساسي لتقييم وظائف الكلية
نقاط القوة	مؤشر جيد للنتائج، ويمكنه تحديد التغيرات في حالة المريض بمرور الوقت	سهل الحساب؛ مفيد لإجراء تقييمات كلوية مُحددة
القيود	قد لا يُغطي جميع التفاصيل الدقيقة لحالات المرضى الفردية	نطاقه محدود؛ لا يُقيّم أجهزة الجسم الأخرى

4-5- موجز:

إنَّ نسبة نيتروجين اليوريا في الدم إلى الألبومين في المصل BAR علامة بيولوجية قيّمة توفر رؤية حول شدة قصور القلب، ويؤكد ارتباطه بزيادة خطر الوفيات على فائدته المحتملة في الممارسة السريرية، ومع استمرار البحث في توضيح الآليات التي تربط BAR بنتائج قصور القلب فقد يصبح مكوناً أساسياً في التقييم الشامل للمريض واستراتيجيات التدبير التي تهدف إلى تحسين مُعدَّلات البقيا بين مرضى قصور القلب.

يعمل SOFA كأداة حيوية لتقييم الخلل الوظيفي للأعضاء في المرضى ذوي الحالات الحرجة، بما في

ذلك المصابين بقصور القلب، وإنَّ قدرته على توفير معلومات تنبؤية ومراقبة فعالية العلاج تجعله لا غنى عنه في وحدات العناية المركزة، ومع ذلك يجب أن يكون الأطباء على دراية بقيوده والنظر في التعديلات المحتملة التي يمكن أن تعزز قابليته للتطبيق لدى فئات محددة من المرضى.

الباب الثاني: القسم العملي

الفصل الأول: أهداف البحث، التصميم، المواد والطرائق

Objective, Design, Materials and Methods of the Research

1-1- تمهيد:

يستعرض هذا الفصل الجانب العملي من الدراسة في الأهداف وطريقة تصميم الدراسة والطرائق المُستَخدَمة والمنهج الإحصائي المُتَّبع.

1-2- خلفية البحث:

إنَّ قصور القلب هو متلازمة سريرية تُعَدُّ النتيجة النهائية للعديد من الأمراض القلبية. وعالمياً، ازداد عبء قصور القلب إلى حوالي 23 مليون مصاب، ومن المرجّح أن يزداد هذا العدد لأكثر من ذلك[91].

إنَّ انخفاض حجم الدم الفعال في الدوران الدموي، الناجم عن قصور القلب، يؤدي لنقص تروية الأعضاء وبالتالي يسبب أذية مستمرة ومترقّية فيها، ويظهر هذا الأثر بشكلٍ واضح في الكليتين.

إنَّ نسبة نتروجين بولة الدم BUN أقل حساسية للأذية الكلوية من كرياتينين المصل، إلا أن بعض الدراسات الحديثة أظهرت أن ارتفاع نسبة نتروجين بولة الدم يترافق مع سوء الإنذار لدى مرضى قصور القلبد[92,93]، إضافةً لذلك فإن نقص ألبومين المصل ظهر مؤخراً كعامل خطر للعديد من الأمراض القلبية الوعائية، وتبين أنه مشعر مستقل للتنبؤ بسوء الإنذار لدى مرضى قصور القلب[94].

إنَّ نسبة نتروجين بولة الدم إلى الألبومين Blood urea nitrogen to serum Albumin Ratio (BAR) هي مشعر إنذاري حديث اكتُشف في السنوات الأخيرة، وهو يجمع مشعرين هامين: نتروجين بولة الدم والألبومين، وقد ثبتت فائدته في التنبؤ بالإنذار لدى مرضى ذات الرئة والصمة الرئوية[97-95] .

إنَّ معظم مرض قصور القلب الذين يُقبلون في المشفى يكون لديهم أذية أعضاء متعددة، وبالتالي يكون

مُعدَّل الوفيات مرتفعاً لديهم، وللبحث عن مشعر سهل وسريع للحكم على إنذار هؤلاء المرضى تمت دراسة مشعر نسبة نتروجين بولة الدم إلى الألبومين.

1-3- تساؤلات البحث:

سنحاول في هذا البحث الإجابة عن الأسئلة الآتية:

1- هل هناك علاقة بين نسبة نتروجين بولة المصل إلى الألبومين ومدة الاستشفاء – الإنذار والبقيا لدى مرضى قصور القلب ذوي الحالات الحرجة؟

2- هل يمكن الاعتماد على نسبة نتروجين بولة الدم إلى الألبومين المصلي كقيمة إنذارية لدى مرضى قصور القلب المقبولين في المشفى؟

3- هل تتفوق نسبة نتروجين بولة الدم إلى الألبومين على مشعر SOFA في التنبؤ بإنذار مرضى قصور القلب ذوي الحالات الحرجة؟

1-4- هدف البحث:

يهدف البحث لمعرفة القيمة الإنذارية لنسبة نتروجين بولة الدم إلى الألبومين لدى مرضى قصور القلب المقبولين في المشفى من حيث مُعدَّل الوفاة أثناء الاستشفاء وخلال 90 يوماً.

1-5-عينة الدراسة:

مرضى قصور القلب المقبولين في أقسام العناية المشددة والإسعاف في مشفيي المواساة الجامعي والوطني الجامعي في المدة ما بين 16/تشرين الثاني/2022 م إلى 16/أيار/2024 م، **والذين تحققت لديهم المعايير الآتية:**

معايير القبول:

- العمر ≤ 18 عاماً.
- مرضى قصور القلب المقبولين في أقسام العناية المشددة والإسعاف.

معايير الاستبعاد:

☒ مرضى الخباثات.

☒ مرضى تشمع الكبد.

☒ مرضى القصور الكلوي المزمن.

☒ عدم موافقة المريض على الاشتراك في البحث.

☒ عدم اكتمال البيانات.

1-6- مواد الدراسة وطرائقها:

نمط الدراسة: دراسة مقطعية مستعرضة Cross-sectional Study.

مكان الدراسة: (مشفى المواساة الجامعي بدمشق، مشفى الوطني الجامعي بدمشق) /سوريا.

زمان الدراسة: الفترة الممتدة من 16/تشرين الثاني/2022 م إلى 16/أيار/2024 م.

متغيرات الدراسة:

1- العمر.

2- الجنس.

3- الأمراض المرافقة والعادات.

4- قياس الضغط الشرياني.

5- تصوير القلب الصدوي (الكسر القذفي للبطين الأيسر، قصور القلب)

6- مقياس غلاسكو للغيبوبة.

7- الصادر البولي.

8- تعداد الصفيحات.

9- البولة الدموية ونتروجين البولة الدموية.

10- ألبومين المصل.

11- البيليروبين الكلي.

12- الكرياتينين.

13- PaO2/FiO2.

14- استخدام دواعم قلبية.

15- نقاط مشعر SOFA.

16- مدة الاستشفاء.

17- الوفاة في المشفى أو خلال 90 يوماً.

طريقة الدراسة ومراحل العمل:

بعد تحقيق المريض لمعايير البحث وأخذ موافقته على الاشتراك في الدراسة، تم إجراء الآتي:

- ✓ تسجيل عناصر القصة السريرية والتي تتضمن العمر والجنس السوابق المرضية والعادات.
- ✓ تسجيل نتيجة الفحص السريري (مقياس غلاسكو للغيبوبة، الضغط الشرياني الانقباضي والانبساطي مع حساب الضغط الشرياني الوسطي، الصادر البولي) وتصوير القلب الصدوي (الكسر القذفي للبطين الأيسر ووجود قصور قلب انبساطي).
- ✓ تسجيل نتائج التحاليل المخبرية (تعداد الصفيحات، البولة الدموية، ألبومين المصل، البيليروبين الكلي، الكرياتينين).
- ✓ تم حساب نتروجين بولة الدم BUN بقسمة البولة الدموية/2.14، كما تم حساب نقاط مشعر تقييم قصور الأعضاء المتسلسل sequential organ failure assessment score (SOFA score).
- ✓ تم تسجيل مدة الاستشفاء، وحدوث وفاة ضمن المشفى، كما تمت متابعة المرضى لمدة 90 يوماً بالمقابل الشخصية أو الاتصال الهاتفي مع المريض أو ذويه.
- ✓ تدوين المعلومات والبيانات على استمارة خاصة بالبحث، وبعد الانتهاء من جمع البيانات أُدخِلَتْ إلى

الحاسوب ودُرِسَتْ إحصائياً باستخدام برنامج IBM SPSS وتم استخلاص النتائج.

- ✓ **مقارنة النتائج مع نتائج الدراسات العالمية المشابهة.**
- ✓ **وضع توصيات على ضوء الاستنتاجات التي وصلت إليها الدراسة.**

1-7- الإعتبارات الأخلاقية:

في هذا البحث تم أخذ موافقة المرضى على الاشتراك في البحث، وتم الالتزام بالاعتبارات الأخلاقية من المصداقية، الثقة، وسرية المعلومات، وتم تدوين البيانات على استمارات خاصة بالبحث وإعطاء المرضى أرقام دون ذكر الاسم للحفاظ على سرية المعلومات، كما أنه لن يتم التدخل في خطة العلاج الموضوعة من قبل الطبيب المشرف على المريض.

1-8- حجم العينة:

حُسب حجم العينة بالاعتماد على الموقع الإلكتروني

http://www.raosoft.com/samplesize.html

وذلك وفق المعطيات التالية: حجم الجمهرة هو مرضى قصور القلب الذين قُبلوا في أقسام العناية والإسعاف في مشفى المواساة والوطني الجامعيين خلال الفترة المحددة للدراسة والذي يُقدَّر بـ 150 مريض.

وعند مستوى الثقة تُقدَّر بـ 95 ، وفاصلة الثقة تُقدَّر بـ 5%، وبناءً على ذلك يكون حجم العينة المطلوب هو 109 مريضاً.

1-9- المفاهيم والاعتبارات:

❖ **قصور القلب Heart Failure:** قصور القلب هو متلازمة سريرية معقّدة، يحدث فيها زلة تنفسية أو تحدّد في النشاط الفيزيائي بسبب اضطراب في امتلاء البطينات، أو في قذف الدم من القلب، أو كلاهما معاً[91].

❖ **نتروجين بولة الدم BUN:** هو مشعر يعكس العلاقة بين الحالة التغذوية واستقلاب البروتين في الجسم

والوظيفة الكلوية، وقد تبيّن أنه أكثر فائدة من مُعدَّل التصفية الكبية GFR لتقييم الإنذار prognosis لدى مرضى قصور القلب[92].

❖ **ألبومين المصل Serum Albumin:** هو بروتين يمثّل أكثر من نصف كمية بروتين المصل في الجسم، وهو ذو حواص عديدة أهمّها أنه يلعب دوراً مضاداً للالتهاب والأكسدة ولالتصاق الصفيحات. وأظهرت العديد من الدراسات أن نقص الألبومين يحمل قيمة إنذارية لكثير من الأمراض القلبية الوعائية ومنها قصور القلب[94].

❖ **مشعر تقييم قصور الأعضاء المتسلسل Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA Score):** هو مشعر يستخدم لتقييم وظائف الأعضاء لدى مرضى الحالات الحرجة مثل إنتان الدم، وله دور في التنبؤ بالإنذار لدى مرضى قصور القلب مع انكسار المعاوضة، وهو يقيم وظائف الجهاز التنفسي والتخثر والكبد والجهاز القلبي الوعائي والجهاز العصبي المركزي والكليتين ويحسب كما هو مُوضَّح في الجدول (2-1)[82,83].

الجدول (2-1): حساب نقاط مشعر SOFA [83]

system	المتغير	1	2	3	4
Central nervous	Glasgow coma scale	13-14	10-12	6-9	6>
Cardiovascular	MAP, vasopressors required	MAP<70 mmHg	dopamine ≤ 5 or dobutamine (any dose)	dopamine > 5 OR epinephrine ≤ 0.1 OR norepinephrine ≤ 0.1	dopamine > 15 OR epinephrine > 0.1 OR norepinephrine > 0.1
Respiratory	PaO2/FiO2 mmHg	400>	300>	with + 200> respiratory support	with + 100> respiratory support
Coagulation	PLT (×103/µl)	149-100	99-50	49-20	20>
Liver	Bilirubin (mg/dl)	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	12≤
Renal function	Creatinine (mg/dl)	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9	5≤

❖ **الـداء السـكري Diabetes Mellitus**: إن التعريفـات المرجعيـة لإرشـادات الرابطـة الأمريكيـة للـداء السكري ADA متوافقـة مـع إرشـادات منظمـة الصـحة العالميـة WHO وهـي أحـد المعـايير الآتيـة عنـد مريض لديه أعراض كلاسيكية للسكري (بوال، عطاش، نقص وزن، تشوش رؤية)[98]:

- ✓ سكر الدم الصيامي Fasting Plasma Glucose (FPG) ≥ 126 ملغ/دل (7 ميلي مول/مول mmol/mol)، ويعرف الصيام بعدم تناول السعرات الحرارية لمدة 8 ساعات على الأقل.
- ✓ سكر الدم بعد ساعتين من اختبار تحمل السكر Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) أو Impaired glucose tolerance (IGT) ≥ 200 ملـــغ/دل (11.1 ميلـــي مول/مـــول mmol/mol)، ويعاير غلوكوز الدم بعد ساعتين من تناول 75 غ من الغلوكوز المذاب في الماء.
- ✓ الخضاب الغلوكوزي HbA1c ≥ 6.5% (48 ميلي مول/مول mmol/mol)، ويُجرَى في المخبر بطريقة معتمدة من National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) وفق معايير Diabetes Control and Complications Trial (DCCT).
- ✓ معـايرة سـكر الـدم العشـوائي Random Plasma Glucose ≥ 200 ملـغ/دل (11.1 ميلـي مول/مول mmol/mol) مع وجود أعراض كلاسيكية لارتفاع غلوكوز الدم أو أزمة ارتفاع غلوكوز الدم.

أما في حال عدم وجود أعراض واضحة يجب تكرار المعايرة على نفس العينة أو عينة أخرى في يوم لاحق، وإذا كان هناك نتيجتان إيجابيتان لاختبارين مختلفين (مثل FPG معHbA1c) فهذا كافي لتشخيص الداء السكري[98].

❖ **التدخين:** بحسب مركز السيطرة على الأمراض والوقاية منها (CDC) يُعَدُّ المريض البالغ مدخناً في حال كان قد دخن 100 سيجارة في حياته ويدخن حالياً إما كل يوم أو في بعض الأيام[99].

❖ **ارتفاع التوتر الشرياني:** يُعَدُّ المريض مصاباً بارتفاع توتر شرياني في حال:

- ✓ كان مريضاً معروفاً ومشخصاً مسبقاً بأنه مريض مصاب بارتفاع توتر شرياني.

- ✓ كان الضغط الانقباضي ≤ 140 ملم زئبقي و/أو الضغط الانبساطي ≤ 90 ملم زئبقي في عدة قياسات أثناء القبول خارج فترة الساعات الأولى للاحتشاء[100].

❖ **<u>اضطراب شحوم الدم:</u>** إذا كان المريض يحقق واحداً مما يلي[101]:

- ✓ معروفاً ومشخصاً مسبقاً باضطراب شحوم الدم.
- ✓ **<u>أو لديه اضطراب في قيم التحاليل المخبرية وفق القيم التالية:</u>**
  - Total Cholesterol ≤ 200 ملغ / دل.
  - LDL ≤ 130 ملغ/دل.
  - الشحوم الثلاثية ≤ 150 ملغ/دل.
  - HDL < 40 ملغ/دل[63].

وفيما يأتي نسخة عن استمارة البحث والموافقة المستنيرة:

استمارة بحث: القيمة الإنذارية لنسبة نتروجين بولة الدم إلى الألبومين لدى مرضى قصور القلب ذوي الحالات الحرجة ومقارنتها مع مشعر SOFA

الاسم: **الجنس:** **الهاتف:**

رقم الإضبارة: **تاريخ القبول ومكانه:**

- **السوابق المرضية:**

الداء السكري: **التدخين:** **ارتفاع التوتر الشرياني:**

اضطراب شحوم الدم: **أخرى:**

- **التحاليل المخبرية والتقييم السرير :**

albumin	BUN	BAR	PLT	Bilirubin	Creatinine
SBP	**DBP**	**MAP**	**Heart ratio**	**Glasgow coma scale**	

- **تصوير القلب الصدوي:**

الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر LVEF:

قصور قلب:

- **النتائج:**

النتائج في المشفى: وفاة / تخرج **مدة الاستشفاء:**

النتائج خلال 90 يوماً: وفاة / نجاة

ملاحظات:

منظم الاستمارة:

صايل حمد البشه

الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث

نحن بصدد إجراء بحث علمي عن **(القيمة الإنذارية لنسبة نتروجين بولة الدم إلى الألبومين لدى مرضى قصور القلب ذوي الحالات الحرجة ومقارنتها مع مشعر SOFA)** في مستشفى المواساة والوطني الجامعيين بدمشق.

بناءً على ذلك ندعوكم للمشاركة في هذا البحث، ولكم مطلق الحرية في قبول أو رفض ذلك.

لكن قبل اتخاذ قراركم نرجو منكم قراءة المعلومات التالية:

- ✓ سيتم الاطلاع على معلومات من ملفكم الطبي من قبل الأطباء والباحثين المشاركين في هذه الدراسة وذلك بعلم تدبير المشفى.
- ✓ لن يتم نشر أية معلومات متعلقة بكم ذات طابع شخصي.
- ✓ في حال الموافقة على الدخول في الدراسة سيتم متابعة حالتكم واستخدام المعلومات الموجودة في الملف الطبي ضمن الدراسة أو سؤالكم عن بعض المعلومات إن لم تكون واردة في الملف.
- ✓ إن عدم الموافقة على الدخول في الدراسة لن يؤثر على تدبير المرض خلال إقامتكم في المشفى، وسيتم اعتماد الخطة العلاجية المتبعة تقليدياً في المشفى.

لقد قرأت المعلومات الواردة أعلاه وكانت لدي الفرصة لأطرح الأسئلة وحصلت على إجابات مقنعة، لذلك أعلن موافقتي على الدخول في الدراسة.

اسم المشترك وتوقيعه: **اسم الطبيب وتوقيعه:**

صايل حمد البشه

1-10- طرق التحليل الإحصائي:

بعد الانتهاء من جمع البيانات تم دورياً إدخال جميع البيانات إلى الحاسوب عبر برنامج SPSS (IBM SPSS Statistics الإصدار 23 سنة 2015) الذي اعتُمِدَ في تحليل المعلومات واستخلاص النتائج بالاعتماد على المعايير والاختبارات الإحصائية الآتية:

- **المتوسط الحسابي** $\overline{X}$: ويحسب من العلاقة:

$$\overline{X} = \frac{\sum X_i}{n}$$

حيث: $\overline{X}$: المتوسط الحسابي.

Xi: مفردات العينة.

n : عدد المفردات

- **الانحراف المعياري** σ: ويحسب بالعلاقة الآتية: حيث σ : الانحراف المعياري.

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum(\overline{X} - X_i)^2}{n-1}}$$

Xi: مفردات العينة.

n : عدد المفردات.

$\overline{X}$: المتوسط الحسابي.

- تم تمثيل القيم الإحصائية المستمرة بـ (المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري).
- تم حساب المتوسط الحسابي والتكرارات لمختلف المتغيرات ونسبتها.
- تم تقييم الاختلاف في تكرار المتغيرات الاسمية بواسطة اختبار Fisher's exact test، بينما تمت مقارنة المتغيرات المستمرة بواسطة اختبار One-way ANOVA test للمقارنة بين المجموعتين، تم حساب معامل الارتباط correlation coefficient (r) لقياس قوة ونوع العلاقة بين المتغيرات باستخدام قانون وسبيرمان Spearman Correlation (تأخذ r قيمة ما بين 1 إلى -1، ويتم تحديد قوة العلاقة بحيث أنه كلما كانت النتيجة أقرب إلى القيمة صفر تكون العلاقة ضعيفة وكلما كانت أقرب إلى 1 أو -

1 تكون العلاقة أقوى، أما نوع العلاقة فيُحدَّد من إشارة القيمة فعندما تكون قيمة r إيجابية تكون العلاقة طردية بينما تكون العلاقة عكسية عندما تأخذ r قيمة أصغر من الصفر أي سلبية)، حيث اعتُمِدَت قيمة $P\leq 0.05$ ليكون هناك فرق إحصائي مهم.

- تم استخدام تحليل الانحدار اللوجستي لتحديد عوامل الخطر للوفاة في المشفى وخلال 90 يوماً، وتم تقدير نسبة الخطر hazard ratio (HR) باستخدام تحليل الانحدار كوكس Cox regression.
- **تم تطبيق Receiver operating characteristic curve (ROC):** لحساب ومقارنة مختلف قيم التنبؤ وتم قياس صلاحية النموذج عن طريق المنطقة تحت منحنى ROC (AUROC)، واعتبرت القيم مع AUROC فوق 0.7 مفيد وجيدة، في حين أشارت القيم مع AUROC بين 0.8 و0.9 لدقة تشخيص ممتازة، وقد تم اختيار قيمة القطع الأمثل المقابلة لأعلى دقة تشخيصية (الحد الأدنى من حساسية كاذبة ونتائج إيجابية كاذبة)، وجرى التحقيق من مختلف قيم القطع (Cut–Off) للنموذج لتحديد القيم المثلى للتنبؤ حيث تم حساب الحساسية (Se)، والنوعية (SP)، والقيمة التنبؤية السلبية (NPV)، القيمة التنبؤية الإيجابية (PPV).

المصطلحات الإحصائية:

1- **الحساسيّة Sensitivity (Se):** تعبّر عن الدقة في كشف المرض باختبار ما عندما يكون المرض موجوداً.

2- **النوعيّة Specificity (Sp):** تعبّر عن الدقة في نفي وجود المرض باختبار ما عند غياب المرض.

3- **القيمة التنبؤية الإيجابية Predictive value for a positive result (PPV):** هي احتمال كون الشخص مصاباً عندما يكون الاختبار إيجابي.

4- **القيمة التنبؤية السلبية Predictive value for a negative result (NPV):**هي احتمال كون المرض غائباً عندما الاختبار سلبي.

5- **الدقة التنبؤية Predictive accuracy:** هي مقياس إحصائي يستخدم لتقييم قدرة اختبار ما على

تحديد أو استثناء قيمة ما أو حدث ما، وفي علم التحليل التنبئي فإنه يقيم مستوى دقة اختبار ما على التنبؤ بوقوع حدث بالمقارنة مع قياس حدوثه الفعلي في العينة.

6- **قيمة القطع Cut-Off**:هي القيمة الفاصلة بين حالتين أو احتمالين، وفي الإحصاء الطبي يتم اختيارها بعدة طرق بحسب رأي الباحث والهدف من البحث كنفي أو إثبات حدث ما أو زيادة أو تضييق احتمال حدوث حدث ما.

1-11- موجز:

في نهاية هذا الفصل نكون قد ألقينا الضوء على تفاصيل الجزء العملي من الدراسة مع تعريف مُفصَّل بآلية العمل والطرق الإحصائية المُتَّبعة في البحث للوصول إلى إجابة على السؤال البحثي.

الفصل الثاني: النتائج Results

2-1- تمهيد:

في نهاية البحث جُمِعَت بيانات 109 مرضى بقصور القلب ولديهم حالات حرجة أدت لقبولهم في المشفى حققوا معايير البحث، تمت دراسة البيانات بشكلٍ عام ثم درست علاقة الوفيات خلال 90 يوماً مع باقي المتغيرات، ثم تمت دراسة علاقة ارتباط المتغيرات مع الوفاة ضمن المشفى ومع الوفاة خلال 90 يوماً قدرة المتغيرات على التنبؤ باستمرار الانسداد، **ووصلنا للنتائج الآتية:**

2-2- النتائج:

2-2-1- دراسة نسبة النجاة والوفيات في عينة البحث:

الجدول (2-2): دراسة نسبة النجاة والوفيات في عينة البحث					
%		N.			
%76.1		83		Survivors	
%11	%23.9	12	26	Hospital Death	Non-survivors
%12.9		14		90 day mortality	

من الجدول (2-2) نلاحظ الآتي:

- توفي في المشفى 12 مريضاً (11%)، وخلال 90 يوماً بلغت نسبة الوفيات الكلية 23.9%.
- في نهاية مدة المتابعة كان 83 مريضاً على قيد الحياة، وبذلك تكون نسبة النجاة 76.1%.

2-2-2- دراسة علاقة الوفيات مع العمر والجنس:

الجدول (2-3): دراسة علاقة الوفيات مع العمر والجنس							
P	Non-survivors		Survivors		All		
	SD.	Mean	SD.	Mean	SD.	Mean	
0.001>	5.3	71.5	4.4	66.8	5	67.9	Age years
P	%	N.	%	N.	%	N.	
0.727	%21.4	6	%78.6	22	%25.7	28	Female
	%24.7	20	%75.3	61	%74.3	81	Male

من الجدول (2-3) نلاحظ الآتي:

- بلغ متوسط عمر المرضى 67.9 عاماً، وقد كان متوسط العمر أكبر في مجموعة الوفيات، وكان الفرق مهماً إحصائياً.
- نسبة الرجال أكبر من نسبة النساء، وكانت نسبة الوفيات أكبر بين الرجال، لكن لم يكن الفرق مهماً إحصائياً.

2-2-3- دراسة علاقة الوفيات مع قياسات الجسم:

الجدول (2-4): دراسة علاقة الوفيات مع قياسات الجسم							
P	Non-survivors		Survivors		All		
	SD.	Mean	SD.	Mean	SD.	Mean	
0.630	8.1	168.1	7.9	167.2	7.9	167.4	Height cm
0.526	10.3	74.9	12	76.6	11.6	76.2	Body weight kg
0.221	3.1	26.3	4.7	27.5	4.4	27.2	BMI kg/m2

من الجدول (2-4) نلاحظ أن متوسط الطول أكبر في مجموعة الوفيات، بينما متوسط الوزن ومشعر كتلة الجسم أكبر في مجموعة النجاة، لكن لم يكن الفرق مهماً إحصائياً.

2-2-4- دراسة علاقة الوفيات مع عوامل الخطر:

الجدول (2-5): دراسة علاقة الوفيات مع عوامل الخطر								
P	Non-survivors		Survivors		All			
	%	N.	%	N.	%	N.		
0.350	%20.3	12	%79.7	47	%54.1	59	لا	Smoking
	%28	14	%72	36	%45.9	50	نعم	
0.107	%18.8	13	%81.2	56	%63.3	69	لا	Hypertension
	%32.5	13	%67.5	27	%36.7	40	نعم	
0.582	%22.5	18	%77.5	62	%73.4	80	لا	Diabetes
	%27.6	8	%72.4	21	%26.6	29	نعم	
0.581	%22.4	17	%77.6	59	%69.7	76	لا	Dyslipidemia
	%27.3	9	%72.7	24	%30.3	33	نعم	
0.413	%25.6	22	%74.4	64	%78.9	86	لا	Obesity
	%17.4	4	%82.6	19	%21.1	23	نعم	
0.417	%22	18	%78	64	%75.2	82	لا	Atrial fibrillation
	%29.6	8	%70.4	19	%24.8	27	نعم	
0.132	%19.4	14	%80.6	58	%66.1	72	لا	Coronary heart disease
	%32.4	12	%67.6	25	%33.9	37	نعم	
0.014	%21.9	23	%78.1	82	%96.3	105	لا	Stroke/TIA
	%75	3	%25	1	%3.7	4	نعم	

من الجدول (2-5) نلاحظ الآتي:

- ❖ 45.9% من المرضى مدخنين، وكانت نسبة الوفيات أكبر بين المدخنين، لكن لم يكن الفرق مهماً إحصائياً.
- ❖ 36.7% من المرضى لديهم ارتفاع توتر شرياني، وكانت نسبة الوفيات أكبر بين المصابين بارتفاع التوتر الشرياني، لكن لم يكن الفرق مهماً إحصائياً.
- ❖ 26.6% من المرضى لديهم داء سكري، وكانت نسبة الوفيات أكبر بين المصابين به، لكن لم يكن

الفرق مهماً إحصائياً.

- ❖ 30.3% من المرضى لديهم اضطراب شحوم الدم، وكانت نسبة الوفيات أكبر بين المصابين باضطراب شحوم الدم، لكن لم يكن الفرق مهماً إحصائياً.
- ❖ 21.1% من المرضى بدينين، وكانت نسبة الوفيات أصغر بين المرضى البدينين، لكن لم يكن الفرق مهماً إحصائياً.
- ❖ 24.8% من المرضى لديهم رجفان أذيني والذي ترافق مع ارتفاع نسبة الوفيات، لكن لم يكن الفرق مهماً إحصائياً.
- ❖ 33.9% لديهم داء وعائي إكليلي، وكانت نسبة الوفيات أكبر عند وجوده، لكن لم يكن الفرق مهماً إحصائياً.
- ❖ 3.7% من المرضى لديهم قصة سكتة دماغية أو نوب نقص تروية دماغية عابرة وكانت نسبة الوفيات أكبر بين هؤلاء المرضى بفارقٍ مهمٍ إحصائياً.

2-2-5- دراسة علاقة الوفيات مع المؤشرات القلبية:

الجدول (2-6): دراسة علاقة الوفيات مع المؤشرات القلبية							
P	Non-survivors		Survivors		All		
	SD.	Mean	SD.	Mean	SD.	Mean	
0.006	9.2	102.5	6.8	97.8	7.6	98.9	Heart ratio b.p.m
0.060	16.6	100.8	7.4	105.2	10.4	104.1	SBP mmHg
0.001>	11.8	59.8	6.7	66.5	8.6	64.9	DBP mmHg
0.036	5.1	39.3	5.1	41.8	5.2	41.2	EF%

من الجدول (2-6) نلاحظ الآتي:

- متوسط مُعدَّل النبض أكبر في مجموعة الوفيات بفارقٍ مهمٍ إحصائياً.
- متوسط ضغط الدم الانقباضي أصغر في مجموعة الوفيات، لكن لم يكن الفرق مهماً إحصائياً.
- متوسط ضغط الدم الانبساطي أصغر في مجموعة الوفيات بفارقٍ مهمٍ إحصائياً.
- متوسط الكسر القذفي للبطين الأيسر أصغر في مجموعة الوفيات بفارقٍ مهمٍ إحصائياً.

2-2-6- دراسة علاقة الوفيات مع نتائج التحاليل المخبرية:

الجدول (2-7): دراسة علاقة الوفيات مع نتائج التحاليل المخبرية							
P	Non-survivors		Survivors		All		
	SD.	Mean	SD.	Mean	SD.	Mean	
0.001>	1.5	10.6	1.5	12.0	1.6	11.6	Hemoglobin g/dl
0.001	27.3	167.3	42.5	198.3	41.5	191.0	Platelets K/µL
0.001>	91.9	205.5	63.5	138.9	76.4	154.8	Glucose mg/dl
0.035	34.5	184.6	36.1	167.4	36.3	171.5	T. cholesterol mg/dl
0.009	32.1	132.4	34.3	112.2	34.7	117.0	LDL mg/dl
0.007	7.3	35.9	6.5	40.0	6.9	39.0	HDL mg/dl
0.001>	69.9	176.7	35.4	136.1	48.8	145.8	Triglycerides mg/dl
0.001>	0.2	2.6	0.3	2.9	0.3	2.9	Albumin g/dl
0.001>	14.6	59.8	11.4	49.2	13	51.7	Urea mg/dl
0.001	0.7	1.8	0.5	1.4	0.6	1.5	Creatinine mg/dl
0.001>	6.8	27.9	5.3	23	6.1	24.2	BUN mg/dl
0.001>	2.3	10.6	1.7	7.8	2.2	8.5	BAR mg/g

من الجدول (2-7) نلاحظ الآتي:

- متوسط كلٍّ من الخضاب وتعداد الصفيحات الدموية والكوليسترول مرتفع الكثافة والألبومين أصغر في مجموعة الوفيات بفارقٍ مهمٍ إحصائياً.
- متوسط سكر الدم والكوليسترول الكلي ومنخفض الكثافة والشحوم الثلاثية والبولة الدموية والكرياتينين ونتروجين البولة الدموية ونسبة نتروجين البولة الدموية إلى ألبومين المصل أكبر في مجموعة الوفيات بفارقٍ مهمٍ إحصائياً.

2-2-7- دراسة علاقة الوفيات مع نقاط مشعر SOFA ومدة الاستشفاء:

الجدول (2-8): دراسة علاقة الوفيات مع نقاط مشعر SOFA ومدة الاستشفاء							
P	Non-survivors		Survivors		All		
	SD.	Mean	SD.	Mean	SD.	Mean	
0.001>	1.6	7.2	1.4	5.4	1.7	5.9	SOFA score
0.001>	4.2	12.2	2.7	6.8	3.8	8.1	Hospitalization period

من الجدول (2-8) نلاحظ الآتي:

- ❖ متوسط نقاط مشعر SOFA أكبر في مجموعة الوفيات بفارقٍ مهمٍ إحصائياً.
- ❖ متوسط مدة الاستشفاء أكبر في مجموعة الوفيات بفارقٍ مهمٍ إحصائياً.

2-2-8- دراسة علاقة ارتباط الوفيات مع المتغيرات الأخرى:

الجدول (2-9): دراسة علاقة ارتباط الوفيات مع المتغيرات الأخرى								
90 day mortality				Hospital Death				
95%CI	HR	P	r	95%CI	HR	P	r	
-0.465 2.882	1.157	0.730	0.033	-0.284 3.881	1.05	0.954	0.006	Male
-1.099 1.303	1.197	0.001>	0.372	-1.028 1.304	1.157	0.025	0.215	Age
-0.849 1.041	0.940	0.332	-0.094	-0.833 1.109	0.961	0.773	-0.028	BMI
-0.674 3.155	1.459	0.354	0.090	-0.523 5.191	1.647	0.363	0.088	Smoking
-0.914 4.256	1.972	0.109	0.154	-0.835 8.296	2.632	0.101	0.158	Hypertension
-0.574 3.037	1.321	0.586	0.053	-0.437 4.822	1.452	0.580	0.054	Diabetes
-0.569 2.862	1.276	0.585	0.053	-0.358 3.946	1.188	0.809	0.023	Dyslipidemia

الجدول (2-9): دراسة علاقة ارتباط الوفيات مع المتغيرات الأخرى								
90 day mortality				Hospital Death				
95%CI	HR	P	r	95%CI	HR	P	r	
-0.224 1.883	0.649	0.418	-0.078	-0.161 3.358	0.736	0.693	-0.038	Obesity
-0.624 3.302	1.435	0.421	0.078	-0.473 5.217	1.571	0.471	0.070	AF
-0.827 3.866	1.788	0.134	0.144	-0.646 6.211	2.003	0.217	0.119	Coronary heart disease
-1.833 21.046	6.210	0.014	0.234	-1.327 27.815	6.077	0.011	0.243	Stroke/TIA
-1.025 1.111	1.067	0.015	0.232	-1.056 1.171	1.112	0.001>	0.330	Heart ratio
-0.932 0.997	0.964	0.125	-0.148	-0.902 0.980	0.940	0.001	-0.309	SBP
-0.897 0.966	0.931	0.002	-0.289	-0.874 0.971	0.921	0.012	-0.241	DBP
-0.879 0.991	0.934	0.005	-0.268	-0.830 0.977	0.9	0.011	-0.243	EF%
-0.562 0.838	0.686	0.001>	-0.399	-0.466 0.842	0.626	0.001	-0.313	Hemoglobin
-0.961 0.990	0.975	0.001>	-0.331	-0.959 0.999	0.979	0.020	-0.222	Platelets
-1.004 1.011	1.008	0.001	0.324	1.012-1	1.006	0.128	0.147	Glucose
1.019-1	1.009	0.023	0.218	-0.980 1.012	0.996	0.863	-0.017	T. cholesterol
-1.002 1.022	1.012	0.001	0.302	-0.980 1.015	0.999	0.630	0.047	LDL
-0.853 0.971	0.910	0.024	-0.216	-0.808 0.969	0.885	0.024	-0.216	HDL
-1.003 1.012	1.008	0.001	0.316	-0.996 1.013	1.004	0.280	0.104	Triglycerides
-0.003	0.014	0.001>	-	-0.001	0.015	0.001	-	Albumin

الجدول (2-9): دراسة علاقة ارتباط الوفيات مع المتغيرات الأخرى								
90 day mortality				Hospital Death				
95%CI	HR	P	r	95%CI	HR	P	r	
0.076			0.421	0.153			0.309	
-1.024 1.079	1.051	0.001>	0.342	-1.013 1.091	1.051	0.013	0.238	Urea
-1.319 2.881	1.949	0.001>	0.386	-1.196 3.444	2.029	0.001	0.312	Creatinine
-1.053 1.177	1.113	0.001>	0.342	-1.028 1.204	1.113	0.013	0.238	BUN
-1.399 1.990	1.668	0.001>	0.504	-1.247 2.008	1.583	0.001>	0.352	BAR
-1.385 2.186	1.740	0.001>	0.422	-1.215 2.323	1.680	0.002	0.292	SOFA

من الجدول (2-9) نلاحظ الآتي:

- كانت علاقة الارتباط بين الوفاة في المشفى مع كل من العمر وسوابق السكتة الدماغية أو نوب نقص التروية الدماغية العابرة ومُعدَّل النبض وتركيز البولة والكرياتينين ونتروجين البولة الدموية ونسبة نتروجين البولة الدموية إلى ألبومين المصل ومشعر تقييم قصور الأعضاء المتسلسل SOFA علاقةً طرديةً ومهمةً إحصائياً.
- كانت علاقة الارتباط بين الوفاة في المشفى مع كل من ضغط الدم الانقباضي والانبساطي والكسر القذفي للبطين الأيسر وتراكيز خضاب الدم وتعداد الصفيحات الدموية والكوليسترول مرتفع الكثافة وألبومين المصل علاقةً عكسيةً (سلبيةً) ومهمةً إحصائياً.
- كان علاقة الوفيات في المشفى أقوى (r أكبر بالمطلق) مع نسبة نتروجين البولة الدموية إلى ألبومين المصل ثم مع مُعدَّل النبض ثم خضاب الدم والكرياتينين وضغط الدم الانقباضي والألبومين ومشعر تقييم قصور الأعضاء المتسلسل SOFA.
- نسبة خطر الوفاة في المشفى كانت أكبر في Stroke/TIA والكرياتينين وSOFA لكن كان مدى

95%CI كبير نسبياً، بينما في حالة باقي المتغيرات كان المدى صغير، وبالموافقة مع قوة العلاقة r تكون BAR لها أهمية أكبر في التنبؤ بخطر الوفاة في المشفى.

- ❖ كانت علاقة الارتباط بين الوفاة خلال 90 يوماً بالمجمل مع كل من العمر وسوابق السكتة الدماغية أو نوب نقص التروية الدماغية العابرة ومُعدَّل النبض وسكر الدم والكوليسترول الكلي والكوليسترول منخفض الكثافة والشحوم الثلاثية والبولة الدموية والكرياتينين ونتروجين البولة الدموية ونسبة نتروجين البولة الدموية إلى ألبومين المصل ومشعر تقييم قصور الأعضاء المتسلسل SOFA علاقةً طرديةً ومهمةً إحصائياً
- ❖ كانت علاقة الارتباط بين الوفاة خلال 90 يوماً بالمجمل مع كل من ضغط الدم الانبساطي والكسر القذفي للبطين الأيسر وتراكيز خضاب الدم وتعداد الصفيحات الدموية والكوليسترول مرتفع الكثافة وألبومين المصل علاقةً عكسيةً (سلبيةً) ومهمةً إحصائياً.
- ❖ كان علاقة الوفيات خلال 90 يوماً بالمجمل أقوى (r أكبر بالمطلق) مع نسبة نتروجين البولة الدموية إلى ألبومين المصل ثم مع مشعر تقييم قصور الأعضاء المتسلسل SOFA وألبومين المصل والخضاب والكرياتينين والعمر والبولة الدموية ونتروجين البولة الدموية وتعداد الصفيحات وسكر الدم والشحوم الثلاثية والكوليسترول منخفض الكثافة.
- ❖ نسبة خطر الوفاة خلال 90 يوماً كانت أكبر في Stroke/TIA والكرياتينين لكن كان مدى 95%CI كبير نسبياً، بينما في حالة باقي المتغيرات كان المدى صغير، وبالموافقة مع قوة العلاقة r تكون BAR ويليها SOFA لهما أهمية أكبر في التنبؤ بخطر الوفاة خلال 90 يوماً.

2-2-9- دراسة علاقة ارتباط مدة الاستشفاء مع BAR ومشعر SOFA:

الجدول (2-10): دراسة علاقة ارتباط مدة الاستشفاء مع BAR ومشعر SOFA		
	Hospitalization period	
	r	P
BAR	0.864	0.001>
SOFA	0.553	0.001>

من الجدول (2-10) نلاحظ أن مدة الاستشفاء ارتبطت بعلاقةٍ طرديةٍ مهمةٍ إحصائياً مع BAR ومجموعة نقاط مشعر SOFA، وكان العلاقة أقوى مع BAR.

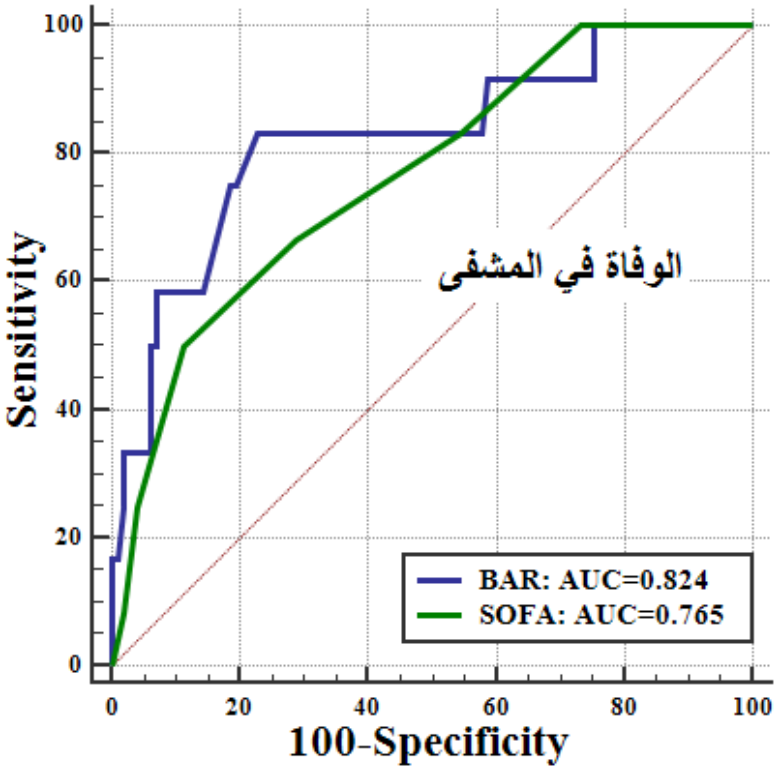
2-2-10- دراسة قدرة BAR وSOFA على التنبؤ بالوفيات:

الجدول (2-11): دراسة قدرة BAR وSOFA على التنبؤ بالوفيات								
Accuracy	NPV	PPV	Specificity	Sensitivity	CutOff	AUC	الهدف	المتغير
56.8	95.3	15.2	42.27	93.33	7.8<	0.824	Hospital Death	BAR
78	97.4	31.2	77.32	83.33	9.4<			
79.8	96.3	32.1	80.41	75	9.5<			
80.7	96.3	33.3	81.44	75	9.6<			
82.6	94.3	33.3	85.57	58.33	9.7<			
56.9	89.1	33.3	49.5	80.77	7.9<	0.841	90 day mortality	
85.3	93.5	65.6	86.75	80.77	9.4<			
87.2	92.6	71.4	90.36	76.92	9.5<			
88.1	92.7	74.1	91.57	76.92	9.6<			
84.4	87.5	71.4	92.77	57.69	9.7<			
59.5	94.7	15.9	45.36	83.33	5<	0.765	Hospital Death	SOFA
70.6	94.5	22.2	71.13	66.67	6<			
84.4	93.5	35.3	88.66	50	7<			
56.9	89.1	33.3	49.4	80.77	5<	0.781	90 day mortality	SOFA
74.3	87.7	47.2	77.11	65.38	6<			

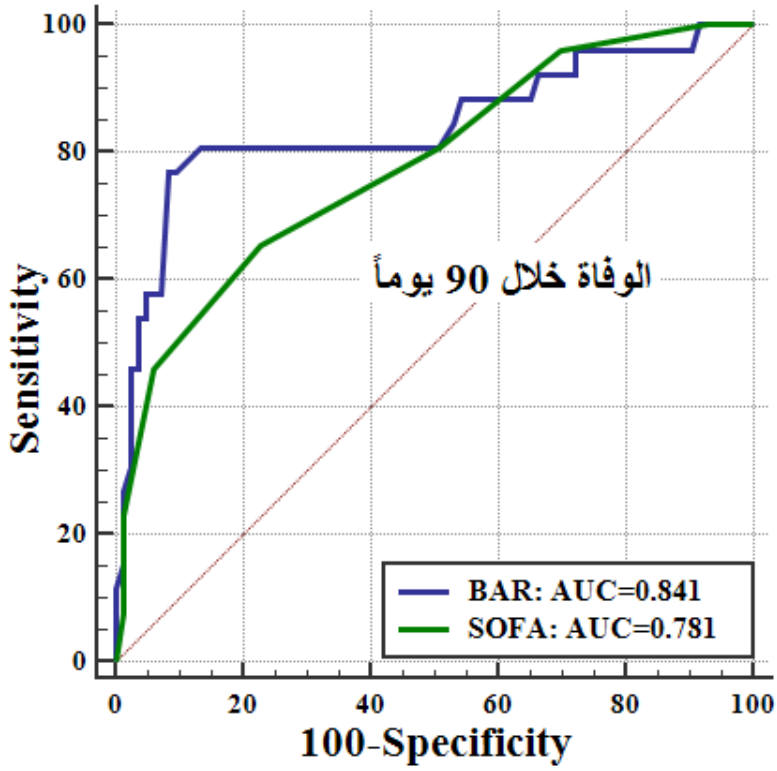
					7<		46.15	93.98	70.6	84.8	82.6

من الجدول (2–11) نلاحظ الآتي:

- كانت المنطقة تحت منحنى ROC لنسبة نتروجين البولة الدموية إلى ألبومين المصل (BAR) للتنبؤ بالوفاة في المشفى AUC=0.824، وللتنبؤ بالوفاة خلال 90 يوماً بالمجمل AUC=0.841، وهي تشير لقدرة تنبؤية جيدة جداً.
- بدراسة قيم القطع لـ BAR القادرة على التنبؤ بالوفيات في المشفى نلاحظ أن القيمة >9.6 لها أعلى قيمة تنبؤية إيجابية (PPV) مع حساسية مماثلة لحساسية القيمة >9.5 لكن نوعية أكبر ودقة تنبؤية أكبر، وكذلك الأمر عند استخدام القيمة >9.6 للتنبؤ بالوفيات خلال 90 يوماً بالمجمل، لذا تعبر هذه القيمة مفيدة في الحالتين.
- كانت المنطقة تحت منحنى ROC لمشعر تقييم قصور الأعضاء المتسلسل SOFA للتنبؤ بالوفاة في المشفى AUC=0.765، وللتنبؤ بالوفاة خلال 90 يوماً بالمجمل AUC=0.781، وهي تشير لقدرة تنبؤية جيدة في الحالتين.
- بدراسة قيم القطع لـ SOFA القادرة على التنبؤ بالوفيات في المشفى وكذلك الوفيات خلال 90 يوماً نلاحظ أن القيمة > 6 لها قيمة تنبؤية إيجابية (PPV) مع حساسية مقبولة ونوعية جيدة وهي مفضلة عن القيمة >5 ذات النوعية المنخفضة وعن القيمة >7 بسبب حساسيتها المتواضعة.



الشكل (2–1): مخطط ROC لقدرة BAR وSOFA على التنبؤ بالوفاة في المشفى



الشكل (2–2): مخطط ROC لقدرة BAR وSOFA على التنبؤ بالوفاة خلال 90 يوماً

2-3- موجز:

في هذه الدراسة بلغ حجم العينة 109 مرضى بقصور القلب لديهم حالات حرجة قبلوا في المشفى، وقد بلغت نسبة الوفيات في المشفى 11%، ونسبة الوفيات الكلية خلال 90 يوماً 23.9%.

ارتبطت الوفاة في المشفى مع كل من العمر وسوابق السكتة الدماغية أو نوب نقص التروية الدماغية العابرة ومُعدَّل النبض وتركيز البولة والكرياتينين ونتروجين البولة الدموية ونسبة نتروجين البولة الدموية إلى ألبومين المصل ومشعر تقييم قصور الأعضاء المتسلسل SOFA علاقةً طرديةً ومع ضغط الدم الانقباضي والانبساطي والكسر القذفي للبطين الأيسر وتراكيز خضاب الدم وتعداد الصفيحات الدموية والكوليسترول مرتفع الكثافة وألبومين المصل علاقةً عكسيةً (سلبيةً) ومهمةً إحصائياً.

ارتبطت الوفاة خلال 90 يوماً بالمجمل مع كل من العمر وسوابق السكتة الدماغية أو نوب نقص التروية الدماغية العابرة ومُعدَّل النبض وسكر الدم والكوليسترول الكلي والكوليسترول منخفض الكثافة والشحوم الثلاثية والبولة الدموية والكرياتينين ونتروجين البولة الدموية ونسبة نتروجين البولة الدموية إلى ألبومين المصل ومشعر تقييم قصور الأعضاء المتسلسل SOFA علاقةً طرديةً، ومع كل من ضغط الدم الانبساطي والكسر القذفي للبطين الأيسر وتراكيز خضاب الدم وتعداد الصفيحات الدموية والكوليسترول مرتفع الكثافة وألبومين المصل علاقةً عكسيةً (سلبيةً) ومهمةً إحصائياً.

تفوقت نسبة نتروجين البولة الدموية إلى ألبومين المصل BAR على مشعر تقييم قصور الأعضاء المتسلسل SOFA في التنبؤ بخطر الوفاة في المشفى وكذلك خلال 90 يوماً.

الفصل الثالث: المقارنة مع الدراسات العالمية المشابهة

3-1- تمهيد:

تمت مراجعة سبع دراسات تناولت عوامل خطر الوفيات القلبية لدى مرضى قصور القلب وكذلك بعد الجراحة القلبية، وتم استخلاص أهم نتائجها ومقارنتها مع نتائج الدراسة الحالية، **وفيما يأتي أهم نقاط المقارنة:**

3-2- نتائج المقارنة:

3-2-1- لمحة عن دراسات المقارنة:

الجدول (2-12): لمحة عن دراسات المقارنة				
الباحث	الدولة	السنة	العدد	المرضى
الدراسة الحالية	سورية	2024	109	قصور قلب ذوي الحالات الحرجة
Lin[102]	الصين	2022	1545	قصور قلب ذوي الحالات الحرجة
Ye[103]	الصين	2022	5665	مرضى خضعوا لجراحة قلبية في مركزين المركز الأول 2527، والمركز الثاني 3138
Aoyama[104]	اليابان	2020	269	مرضى قصور قلب حاد
Arques[105]	فرنسا	2011	207	مرضى قصور قلب حاد
Suzuki[106]	اليابان	2016	541	قصور قلب سوي النتاج
Zhang[107]	الصين	2024	1761	قصور قلب احتقاني
Zhao[108]	الصين	2023	2125	قصور قلب

من الجدول (2-12) نلاحظ الآتي:

- تراوحت سنوات نشر دراسات المقارنة ما بين 2011-2024.
- حجم عينة البحث في الدراسة الحالية أصغر من دراسات المقارنة، حيث أن أغلب دراسات المقارنة راجعت قاعدة بيانات المرضى.
- غالبية الدراسات ضمت مرضى قصور قلب، ودراسة واحدة ضمت مرضى خضعوا لجراحة قلبية لكن

من مركزين لجراحة القلب.

3-2-2- مقارنة نسبة الوفيات والعمر والجنس بين دراسات المقارنة:

الجدول (2-13): مقارنة نسبة الوفيات والعمر والجنس بين دراسات المقارنة				
الباحث	Hospital Death	90 day mortality	Age	Male
الدراسة الحالية	%11	%23.9	5±67.9	%74.3
Lin[102]	%17.3	%27.6	72.3	%51.7
Ye[103]	%3.4	%9.4/ خلال عام	79.4-60	%60
Aoyama[104]	%53.9 خلال خمسة أعوام		10.9±78.5	%50.6
Arques[105]	%19	-	7±86	%67.6
Suzuki[106]	%8	%23 خلال 27 شهراً	-	-
Zhang[107]	%8.1(وفاة أو إعادة قبول خلال 28 يوماً)	%26(وفاة أو إعادة قبول خلال 90 يوماً)	%72.6 ≤70 عاماً	%42
Zhao[108]	%24.3 خلال 35 شهراً		56.7	%73.6

من الجدول (2-13) نلاحظ الآتي:

- تراوحت نسبة الوفيات في المشفى ما بين 3.4-19%.
- تراوحت نسبة الوفيات بشكلٍ عام وبحسب فترة المتابعة في كل دراسة ما بين 9.4-27.6%.
- تراوحت متوسطات أعمار المرضى في الدراسات ما بين 56.7-86 عاماً.
- في غالبية الدراسات كانت نسبة الذكور أكبر من نسبة الإناث.

3-2-4- مقارنة علاقة الوفيات مع العمر والجنس:

الجدول (2-14): مقارنة علاقة الوفيات مع العمر والجنس								
P	Non-survivors		Survivors		All			
	SD.	Mean	SD.	Mean	SD.	Mean		
0.001>	5.3	71.5	4.4	66.8	5	67.9	الدراسة الحالية	Age
0.001>	–	77	–	70.2	–	72.3	Lin[102]	
0.005	–	73.9	–	68.7	–	–	(1) Ye[103]	
0.031	–	71	–	68	–	–	(2) Ye[103]	
0.001>	8.7	82.7	11.1	73.6	10.9	78.5	Aoyama[104]	
0.4	7	87	7	86	–	–	Arques[105]	
P	%	N.	%	N.	%	N.		
0.727	21.4	6	78.6	22	25.7	28	Female	الدراسة الحالية
	24.7	20	75.3	61	74.3	81	Male	
0.039	25.2	188	74.8	558	48.3	746	Female	Lin[102]
	29.9	239	70.1	560	51.7	799	Male	
0.829	3.1	26	96.9	804	–	–	Female	(1) Ye[103]
	2.9	49	97.1	1648	–	–	Male	
0.005	5.2	51	94.8	930	–	–	Female	(2) Ye[103]
	3.1	66	96.9	2091	–	–	Male	
0.49	57.1	76	43.6	58	49.4	133	Female	Aoyama[104]
	51.5	70	47.8	65	50.6	136	Male	
0.8	20.0	28	80.0	112	67.6	140	Female	Arques[105]
	17.9	12	82.1	55	32.4	67	Male	

من الجدول (2-14) نلاحظ الآتي:

❖ في جميع الدراسات كان متوسط عمر المرضى أكبر في مجموعة الوفيات، وكان الفرق مهماً إحصائياً باستثناء دراسة واحدة[105].

❖ في الدراسة الحالية وفي دراسة Lin [102] نسبة الوفيات أكبر بين المرضى الذكور، بينما في باقي الدراسات كانت نسبة الوفيات أكبر بين الإناث[105-103]، مع وجود خلاف بين الدراسات حول الأهمية الإحصائية للفرق.

3-2-5- مقارنة علاقة الوفيات مع قياسات الجسم:

الجدول (2-15): مقارنة علاقة الوفيات مع قياسات الجسم								
P	Non-survivors		Survivors		All			
	SD.	Mean	SD.	Mean	SD.	Mean		
0.221	3.1	26.3	4.7	27.5	4.4	27.2	الدراسة الحالية	BMI
0.085	-	24.3	-	29	-	28.8	Lin[102]	
0.158	-	28.7	-	27.9	-	-	(1) Ye[103]	
0.266	-	30.2	-	28.8	-	-	(2) Ye[103]	
0.006	5.1	21.2	4.2	22.8	-	22	Aoyama[104]	

من الجدول (2-15) نلاحظ أنه في الدراسة الحالية ودراستين[102,104] من دراسات المقارنة كان متوسط مشعر كتلة الجسم أصغر في مجموعة الوفيات لكن كان الفرق مهماً إحصائياً في دراسة واحدة[104]، بينما في دراسة Ye [103] كان متوسط مشعر كتلة الجسم أكبر في مجموعة الوفيات لكن لم يكن الفرق مهماً إحصائياً.

3-2-6- مقارنة علاقة الوفيات مع ارتفاع التوتر الشرياني والداء السكري:

الجدول (2-16): دراسة علاقة الوفيات مع ارتفاع التوتر الشرياني والداء السكري

P	Non-survivors		Survivors		All				
	%	N.	%	N.	%	N.			
0.107	18.8	13	81.2	56	63.3	69	لا	الدراسة الحالية	Hypertension
	32.5	13	67.5	27	36.7	40	نعم		
0.001	30.4	299	69.6	685	63.7	984	لا	Lin[102]	
	22.8	128	77.2	433	36.3	561	نعم		
0.001>	4.7	49	95.3	983	–	–	لا	(1) Ye[103]	
	1.7	26	98.3	1469	–	–	نعم		
0.858	3.8	94	96.2	2393	–	–	لا	(2) Ye[103]	
	3.5	23	96.5	628	–	–	نعم		
0.204	56.6	111	43.4	85	72.9	196	لا	Aoyama[104]	
	47.9	35	52.1	38	27.1	73	نعم		
0.2	24.3	18	75.7	56	35.7	74	لا	Arques[105]	
	16.5	22	83.5	111	64.3	133	نعم		
0.582	22.5	18	77.5	62	73.4	80	لا	الدراسة الحالية	Diabetes
	27.6	8	72.4	21	26.6	29	نعم		
0.298	28.6	272	71.4	680	61.6	952	لا	Lin[102]	
	26.1	155	73.9	438	38.4	593	نعم		
0.943	3.0	50	97.0	1608	–	–	لا	(1) Ye[103]	
	2.9	25	97.1	844	–	–	نعم		
0.205	3.5	91	96.5	2500	–	–	لا	(2) Ye[103]	
	4.8	26	95.2	521	–	–	نعم		
0.642	53.3	97	46.7	85	67.7	182	لا	Aoyama[104]	
	56.3	49	43.7	38	32.3	87	نعم		
0.1	17.0	27	83.0	132	76.8	159	لا	Arques[105]	
	27.1	13	72.9	35	23.2	48	نعم		

من الجدول (2-16) نلاحظ الآتي:

- في الدراسة الحالية ترافق ارتفاع التوتر الشرياني مع زيادة نسبة الوفيات، بينما في باقي الدراسات كانت نسبة الوفيات أصغر بين مرضى ارتفاع التوتر الشرياني، وكان الفرق مهماً إحصائياً في دراستين[102,103].
- في الدراسة الحالية وفي دراستين من دراسات المقارنة[104,105] ترافق الداء السكري مع ارتفاع نسبة الوفيات وكذلك في المركز الثاني لجراحة القلب في دراسة Ye [103]، بينما في دراسة [102]Lin وفي المركز الأول لجراحة القلب في دراسة Ye [103] كانت نسبة الوفيات أصغر بين مرضى الداء السكري، وفي جميع الدراسات لم يكن الفرق مهماً إحصائياً.

3-2-7- مقارنة علاقة الوفيات مع الأمراض القلبية الوعائية:

الجدول (2-17): دراسة علاقة الوفيات مع الأمراض القلبية الوعائية

P	Non-survivors		Survivors		All				
	%	N.	%	N.	%	N.			
0.417	22	18	78	64	75.2	82	لا	الدراسة الحالية	Atrial fibrillation
	29.6	8	70.4	19	24.8	27	نعم		
0.001	24.3	203	78.9	660	54.1	836	لا	Lin[102]	
	31.6	224	64.6	458	45.9	709	نعم		
0.459	2.7	36	97.3	1300	–	–	لا	(1) Ye[103]	
	3.3	39	96.7	1,152	–	–	نعم		
0.001>	3.3	90	96.7	2672	–	–	لا	(2) Ye[103]	
	7.2	27	92.8	349	–	–	نعم		
0.132	19.4	14	80.6	58	66.1	72	لا	الدراسة الحالية	Coronary heart disease
	32.4	12	67.6	25	33.9	37	نعم		
0.001>	30.7	306	69.3	690	64.5	996	لا	Lin[102]	
	22.0	121	78.0	428	35.5	549	نعم		
0.211	2.5	35	97.5	1340			لا	(1) Ye[103]	
	3.5	40	96.5	1112			نعم		
0.001>	2.6	50	97.4	1879			لا	(2) Ye[103]	
	5.5	67	94.5	1142			نعم		
0.096	57.4	109	42.6	81	70.6	190	لا	Aoyama[104]	
	46.8	37	53.2	42	29.4	79	نعم		
0.4	17.4	24	82.6	114	66.7	138	لا	Arques[105]	
	23.2	16	76.8	53	33.3	69	نعم		
0.014	21.9	23	78.1	82	96.3	105	لا	الدراسة الحالية	Stroke /TIA
	75	3	25	1	3.7	4	نعم		
0.509	27.9	398	72.1	1031	92.5	1429	لا	Lin[102]	
	25.0	29	75.0	87	7.5	116	نعم		
0.001>	50.4	119	49.6	117	87.7	236	لا	Aoyama[104]	

		نعم	33	12.3	6	18.2	27	81.8	
	Arques[105]	لا	171	82.6	136	79.5	35	20.5	0.5
		نعم	36	17.4	31	86.1	5	13.9	

من الجدول (2–17) نلاحظ الآتي:

- في جميع الدراسات ترافق الرجفان الأذيني مع زيادة نسبة الوفيات مع وجود اختلاف حول الأهمية الإحصائية للفرق.
- في الدراسة الحالية وفي دراستين من دراسات المقارنة[103,105] ترافق الداء الوعائي الإكليلي مع ارتفاع نسبة الوفيات، بينما في دراستين [102,104] كانت نسبة الوفيات أصغر مع وجود خلاف حول الأهمية الإحصائية للفرق.
- في الدراسة الحالية وفي دراسة Aoyama [104] كانت نسبة الوفيات أكبر بين المرضى الذين لديهم سوابق سكتة دماغية أو نوب نقص تروية دماغية عابرة بفارقٍ مهمٍ إحصائياً، بينما في دراستين [102,105] كانت نسبة الوفيات أصغر لكن لم يكن الفرق مهماً إحصائياً.

3-2-8- مقارنة علاقة الوفيات مع المؤشرات القلبية:

الجدول (2-18): مقارنة علاقة الوفيات مع المؤشرات القلبية								
P	Non-survivors		Survivors		All			
	SD.	Mean	SD.	Mean	SD.	Mean		
0.006	9.2	102.5	6.8	97.8	7.6	98.9	الدراسة الحالية	Heart ratio
0.351	–	73.7	–	73.6	–	73.6	Lin[102]	
0.006	–	88	–	84	–	–	(1) Ye[103]	
0.001>	–	87	–	80	–	–	(2) Ye[103]	
0.001>	25.3	90.1	30.2	98.9	27.9	94.1	Aoyama[104]	
0.09	72-110	90	69-100	83			Arques[105]	
0.060	16.6	100.8	7.4	105.2	10.4	104.1	الدراسة الحالية	SBP
0.01	–	90.9	–	103.6	–	98	Lin[102]	
0.02	–	109	–	115	–	–	(1) Ye[103]	
0.122	–	116	–	120	–	–	(2) Ye[103]	
0.001>	33.8	139.9	37.6	154.6	36.3	146.7	Aoyama[104]	
0.01>	36	132	34	152			Arques[105]	
0.001>	11.8	59.8	6.7	66.5	8.6	64.9	الدراسة الحالية	DBP
0.001>	–	53.1	–	56.8	–	55.6	Lin[102]	
0.003	–	56	–	59	–	–	(1) Ye[103]	
0.1	–	63	–	65	–	–	(2) Ye[103]	
0.001>	22.4	76.6	26.7	90.6	25.4	83	Aoyama[104]	
0.036	5.1	39.3	5.1	41.8	5.2	41.2	الدراسة الحالية	EF%
0.39	17	50.6	16.2	48.8	16.6	49.8	Aoyama[104]	
0.8	65-37	55	65-40	55			Arques[105]	

من الجدول (2-18) نلاحظ الآتي:

- ❖ في جميع الدراسات متوسط النبض أكبر في مجموعة الوفيات ما عدا دراسة واحدة [104]، مع وجود اختلاف بين الدراسات حول الأهمية الإحصائية.
- ❖ في جميع الدراسات كانت متوسط ضغط الدم الانقباضي أصغر في مجموعة الوفيات، وكان الفرق مهماً إحصائياً في أغلب الدراسات.
- ❖ في جميع الدراسات كان متوسط ضغط الدم الانبساطي أصغر في مجموعة الوفيات بفارقٍ مهمٍ إحصائياً في غالبيتها.
- ❖ في الدراسة الحالية كان متوسط الكسر القذفي للبطين الأيسر أصغر في مجموعة الوفيات بفارقٍ مهمٍ إحصائياً، بينما في دراستي المقارنة كان المتوسط متقارب بين المجموعتين والفرق غير مهمٍ إحصائياً.

3-2-9- مقارنة علاقة الوفيات مع نتائج التحاليل المخبرية:

الجدول (2-19): مقارنة علاقة الوفيات مع نتائج التحاليل المخبرية

		All		Survivors		Non-survivors		P
		Mean	SD.	Mean	SD.	Mean	SD.	
HGB	الدراسة الحالية	11.6	1.6	12.0	1.5	10.6	1.5	0.001>
	Lin[102]	10.4	9.1–11.9	10.5	11.9–9.2	10.2	11.6–9	0.035
	(1) Ye[103]			12.2	13.6–10.6	11.1	12.3–9.4	0.001>
	(2) Ye[103]			11.9	13.5–10.2	10.4	11.9–9.2	0.001>
	Arques[105]			12.1	1.8	12	1.9	0.6
Platelets	الدراسة الحالية	191.0	41.5	198.3	42.5	167.3	27.3	0.001
	Lin[102]	200	138–275	201	274–145	198	278–121	0.135
	(1) Ye[103]	–	–	210	258–167	213	263–169	0.874
	(2) Ye[103]	–	–	177	224–135	152	211–104	0.001>
	Aoyama[104]	196.4	135.7	193.9	59.4	198.6	176.2	0.77
Glucose	الدراسة الحالية	154.8	76.4	138.9	63.5	205.5	91.9	0.001>

الجدول (2–19): مقارنة علاقة الوفيات مع نتائج التحاليل المخبرية								
P	Non–survivors		Survivors		All			
	SD.	Mean	SD.	Mean	SD.	Mean		
0.168	174–60	134	–105 165.2	130	–106 168	131	Lin[102]	
0.158	169–105	123	154–100	119	–	–	(1) Ye[103]	
0.052	165–106	140	156–103	124	–	–	(2) Ye[103]	
0.035	34.5	184.6	36.1	167.4	36.3	171.5	الدراسة الحالية	T. cholesterol
0.001>	172–119	146	204–143	174	–	–	Arques[105]	
0.001>	0.2	2.6	0.3	2.9	0.3	2.9	الدراسة الحالية	Albumin
0.001>	3.3–2.4	2.9	3.4–2.6	3	3.4–2.6	3	Lin[102]	
0.001>	3.6–2.6	3.2	4.1–3.2	3.7	–	–	(1) Ye[103]	
0.001>	3.3–2.4	2.9	3.7–2.9	3.4	–	–	(2) Ye[103]	
0.001>	0.5	2.6	0.5	3.1	–	–	Aoyama[104]	
0.001	0.7	1.8	0.5	1.4	0.6	1.5	الدراسة الحالية	Crea
0.001>	2.4–1.0	1.5	1.9–0.8	1.1	2.1–0.9	1.2	Lin[102]	
0.001>	1.8–1.1	1.3	1.3–0.8	1	–	–	(1) Ye[103]	
0.001>	2.0–1.0	1.3	1.3–0.8	1	–	–	(2) Ye[103]	
0.12	7.7	2.3	0.8	1.2	5.7	1.8	Aoyama[104]	
0.01	203–89	134	134–84	102	μmol/L		Arques[67]	
0.001>	6.8	27.9	5.3	23	6.1	24.2	الدراسة الحالية	BUN
0.001>	57–23	36	41.3–17	26	45–18.0	28	Lin[102]	
0.001>	42–19	27	25–14	19	–	–	(1) Ye[103]	
0.001>	34–16	24	24–14	18	–	–	(2) Ye[103]	
0.001>	15.6	32.3	13.8	22.3	15.6	27.8	Aoyama[104]	
0.001>	23.5–9.6	14.1	12.6–7	9.2	–	–	Arques[105]	
0.001>	2.3	10.6	1.7	7.8	2.2	8.5	الدراسة الحالية	BAR
0.001>	21–8.4	13.5	14.6–5.3	8.4	16–5.8	9.6	Lin[102]	

الجدول (2-19): مقارنة علاقة الوفيات مع نتائج التحاليل المخبرية								
P	Non-survivors		Survivors		All			
	SD.	Mean	SD.	Mean	SD.	Mean		
0.001>	13.5-5.9	10	7.2-3.9	5.1	-	-	(1) Ye[103]	
0.001>	12.4-5.4	9	7.6-4.0	5.3	-	-	(2) Ye[103]	

من الجدول (2-19) نلاحظ الآتي:

- ❖ في جميع الدراسات متوسط الخضاب أصغر في مجموعة الوفيات بفارقٍ مهمٍ إحصائياً.
- ❖ في الدراسة الحالية وفي دراسة Lin[102] وفي دراسة Ye[103] (في المركز الثاني) كان متوسط تعداد الصفيحات الدموية أصغر في مجموعة الوفيات، بينما في دراسة Ye[103] (المركز الأول) وفي دراسة Aoyama[104] كان المتوسط أكبر في مجموعة الوفيات، وكان الفرق مهماً إحصائياً في الدراسة الحالية وفي دراسة Ye[103] (في المركز الثاني).
- ❖ في الدراسات الثلاث كان متوسط سكر الدم أكبر في مجموعة الوفيات، لكن كان الفرق مهماً إحصائياً في الدراسة الحالية فقط.
- ❖ في الدراسة الحالية متوسط الكوليسترول الكلي أكبر في مجموعة الوفيات، بينما في دراسة Arques[105] كان أصغر في مجموعة الوفيات، وفي الدراستين كان الفرق مهماً إحصائياً.
- ❖ في جميع الدراسات متوسط ألبومين المصل أصغر في مجموعة الوفيات بفارقٍ مهمٍ إحصائياً.
- ❖ في جميع الدراسات متوسط الكرياتينين أكبر في مجموعة الوفيات، وكان الفرق مهماً إحصائياً في جميع الدراسات باستثناء دراسة Aoyama[104].
- ❖ في جميع الدراسات متوسط BUN أكبر في مجموعة الوفيات بفارقٍ مهمٍ إحصائياً.
- ❖ في جميع الدراسات متوسط BAR أكبر في مجموعة الوفيات بفارقٍ مهمٍ إحصائياً.

3-2-10- مقارنة علاقة الوفيات مع نقاط مشعر SOFA:

الجدول (2-20): دراسة علاقة الوفيات مع نقاط مشعر SOFA								
P	Non-survivors		Survivors		All			
	SD.	Mean	SD.	Mean	SD.	Mean		
0.001>	1.6	7.2	1.4	5.4	1.7	5.9	الدراسة الحالية	SOFA score
0.001>	9-4	6	7-3	5	4	5	Lin[102]	
0.001>	-3.5 10.0	6	-3.0 7.0	5	-	-	(1) Ye[103]	
0.001>	-5.0 11.0	8	-3.0 7.0	5	-	-	(2) Ye[103]	
0.001>	2.3	4.2	1.8	2.8	2.2	3.6	Aoyama[104]	

من الجدول (2-20) نلاحظ أنه في جميع الدراسات متوسط مجموعة نقاط SOFA أكبر في مجموعة الوفيات بفارقٍ مهمٍ إحصائياً.

3-2-11- مقارنة علاقة ارتباط الوفيات مع BAR و SOFA:

الجدول (2-21): مقارنة علاقة ارتباط الوفيات مع BAR و SOFA							
90 day mortality			Hospital Death				
95%CI	HR	P	95%CI	HR	P		
-1.399 1.990	1.668	0.001>	-1.247 2.008	1.583	0.001>	BAR	الدراسة الحالية
1.1-1.08	1.09	0.001>	1.15-1.09	1.12	0.001>		(1) Ye[103]
-	-	-	1.13-1.08	1.10	0.001>		(2) Ye[103]
1.10-1.01	1.05	0.05>	1.21-1.03	1.12	0.05>		Suzuki[106]
2.05-1.48	1.74	0.05>	3.18-1.81	2.4	0.05>		Zhang
-2.063 2.948	2.466	0.001>	-	-	-		Zhao
-1.558	2.063	0.001>	-1.797	2.647	0.001>	BAR8.3-12.4	Lin[102]

2.733			3.900				
−2.404 3.831	3.035	0.001>	−2.604 5.057	3.628	0.001>	BAR≥12.4	Lin[102]
−1.385 2.186	1.740	0.001>	−1.215 2.323	1.680	0.002	SOFA	الدراسة الحالية
−1.106 1.160	1.133	0.001>	−1.163 1.256	1.209	0.001>		Lin[102]
–	–	–	1.30−1.12	1.21	0.001>		(1) Ye[103]
−1.136 1.350	1.238	0.001>	–	–	–		Aoyama[104]

من الجدول (2−21) نلاحظ الآتي:

- في جميع الدراسات ارتبطت الوفيات في المشفى مع BAR بعلاقةٍ مهمةٍ إحصائياً، وقد تراوح الخطر النسبي للوفاة في المشفى HR ما بين 1.10−2.4 (أي أنه مع ارتفاع BAR يزداد خطر الوفاة)، وفي دراسة Lin[102] ارتفع خطر الوفاة في المشفى إلى 3.628 عندما BAR ≥12.4 ملغ/غ.
- في جميع الدراسات ارتبطت الوفيات خلال فترة المتابعة مع BAR بعلاقةٍ مهمةٍ إحصائياً، وقد تراوح الخطر النسبي للوفاة خلال فترة المتابعة HR ما بين 1.05−2.466 (أي أنه مع ارتفاع BAR يزداد خطر الوفاة)، وفي دراسة Lin[102] ارتفع خطر الوفاة خلال فترة المتابعة إلى 3.035 عندما BAR ≥12.4 ملغ/غ.
- في الدراسة الحالية وفي دراسة Lin[102] ودراسة Ye[103] (في المركز الأول) ارتبطت الوفيات في المشفى مع نقاط مشعر SOFA بعلاقةٍ مهمٍ إحصائياً، وقد تراوح الخطر النسبي للوفاة في المشفى HR ما بين 1.209−1.680 (أي أنه مع ارتفاع مجموع نقاط SOFA يزداد خطر الوفاة في المشفى).
- في الدراسة الحالية وفي دراسة Lin[102] ودراسة Aoyama[104] ارتبطت الوفيات خلال فترة المتابعة مع نقاط مشعر SOFA بعلاقةٍ مهمٍ إحصائياً، وقد تراوح الخطر النسبي للوفاة خلال فترة المتابعة HR ما بين 1.133−1.740 (أي أنه مع ارتفاع مجموع نقاط SOFA يزداد خطر الوفاة خلال فترة المتابعة).

3-2-12- مقارنة الدقة على التنبؤ بالوفاة لـ BAR و SOFA:

الجدول (2-22): مقارنة الدقة على التنبؤ بالوفاة لـ BAR و SOFA							
		Hospital Death			90 day mortality		
		AUC	CutOff	P	AUC	CutOff	P
BAR	الدراسة الحالية	0.824	9.6<	0.001>	0.841	9.6<	0.001>
	Lin[102]	0.622	12.4-8.3	0.05>	0.647	12.4-8.3	0.05>
	(1) Ye[103]	0.766	6.41<	0.05>	-	-	-
SOFA	الدراسة الحالية	0.765	6<	0.001>	0.781	6<	0.001>
	Lin[102]	0.680	-	0.05>	0.647	-	0.05>
	Aoyama[104]	-	-	-	0.689	3≤	0.001>

من الجدول (2-22) نلاحظ الآتي:

- بدراسة قدرة BAR على التنبؤ بالوفيات في المشفى كانت المنطقة تحت المنحنى AUC أكبر في الدراسة الحالية، وكانت جيدة في دراسة Ye[103]، بينما كانت مقبولة في دراسة Lin[102]، وقد اختلفت قيمة القطع بين الدراسات، على الرغم من أنه في الدراسات الثلاث كانت العلاقة مهمةٍ إحصائياً.
- بدراسة قدرة BAR على التنبؤ بالوفيات خلال 90 يوماً كانت المنطقة تحت المنحنى AUC تشير لقدرة تنبؤية جيدة جداً في الدراسة الحالية بينما في دراسة Lin[102] كانت القدرة التنبؤية مقبولة لكن قيمتي القطع كانتا أصغر من قيمة القطع في الدراسة الحالية.
- بدراسة قدرة مشعر تقييم قصور الأعضاء المتسلسل SOFA على التنبؤ بالوفيات في المشفى كانت المنطقة تحت المنحنى AUC تشير لقدرة تنبؤية جيدة في الدراسة الحالية بينما في دراسة Lin[102] كانت القدرة التنبؤية مقبولة لكنها لم تحدد قيمة قطع للتنبؤ.
- بدراسة قدرة مشعر تقييم قصور الأعضاء المتسلسل SOFA على التنبؤ بالوفيات خلال فترة المتابعة كانت المنطقة تحت المنحنى AUC تشير لقدرة تنبؤية جيدة في الدراسة الحالية بينما في دراسة

Lin[102] ودراسة Aoyama[104] كانت القدرة التنبؤية مقبولة، وكانت قيمة القطع في دراسة Aoyama[104] أصغر كثيراً من قيمة القطع في الدراسة الحالية، في حين لم تحدد دراسة Lin[102] قيمة قطع.

3-3- موجز:

وجدنا أن هناك بعض نقاط التوافق والاختلاف بين الدراسات الحالية ودراسات المقارنة وسنتحدث عنها بشكلٍ مفصل في فصل المناقشة.

.

الفصل الرابع: المناقشة Discussion

4-1- تمهيد:

إن الكشف المبكر عن الحالات عالية الخطورة لدى مرضى قصور القلب المقبولين في المشفى بحالات حرجة يشكل عنصراً مهماً في التقييم السريري للمرضى ووضع خطط العلاج، وفي هذا البحث تمت دراسة القيمة الإنذارية لنسبة نتروجين بولة الدم إلى الألبومين لدى مرضى قصور القلب المقبولين في المشفى من حيث مُعدَّل الوفاة أثناء الاستشفاء وخلال 90 يوماً، وتمت مقارنتها مع القيمة الإنذارية لمشعر SOFA، وقد خلص للنتائج الآتية.

4-2- مقارنة نتائج دراستنا مع الدراسات العالمية المشابهة ومناقشة النتائج:

ضم البحث 109 مرضى بقصور القلب لديهم حالات حرجة قبلوا في المشفى، وقد بلغ متوسط مدة الاستشفاء 8.1±3.8 يوماً، وخلال فترة الاستشفاء توفي 12 مريضاً (11%)، وبالمجمل خلال 90 يوماً بلغت نسبة الوفيات 23.9% حيث توفي 14 مريضاً بعد الخروج من المشفى، في دراسات المقارنة تراوحت نسبة الوفيات في المشفى بين مرضى قصور القلب ما بين 8-19% وفي دراسة[103] عن المرضى الذين خضعوا لجراحة قلبية بلغت النسبة 3.4%.

تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين ودراسة علاقة المتغيرات المختلفة مع الوفيات بشكلٍ عام خلال 90 يوماً، ثم تمت دراسة علاقة الارتباط بين الوفاة في المشفى والوفاة خلال 90 يوماً مع المتغيرات المدروسة.

بلغ متوسط عمر المرضى في عينة البحث 67.9±5 عاماً، وقد وجدنا أن متوسط العمر في دراسات المقارنة تراوح ما بين 56.7-86 عاماً، وقد وجدنا أن متوسط العمر كان أكبر في مجموعة الوفيات بفارقٍ مهمٍ إحصائياً وهذا توافق مع جميع دراسات المقارنة، وبالتالي تقدم العمر عامل خطر للوفاة، وقد وجدنا أن العمر ارتبط بعلاقة طردية مع خطر الوفاة حيث كان الخطر النسبة للوفاة في المشفى 1.157 ولخطر الوفاة خلال 90 يوماً 1.197.

كان غالبية المرضى من الذكور (74.3%)، وفي أغلب دراسات المقارنة كانت نسبة الذكور أكبر من نسبة الإناث، وكانت نسبة الوفيات أكبر بين المرضى الذكور لكن لم يكن الفرق مهماً إحصائياً، وقد وجدنا أنه في دراسة Lin [102] نسبة الوفيات أكبر بين المرضى الذكور، بينما في باقي الدراسات كانت نسبة الوفيات أكبر بين الإناث[105–103]، مع وجود خلاف بين الدراسات حول الأهمية الإحصائية للفرق.

بلغ متوسط مشعر كتلة الجسم 27.2±4.4 كغ/م2، وقد وجدنا أنه في الدراسة الحالية ودراستين[102,104] من دراسات المقارنة كان متوسط مشعر كتلة الجسم أصغر في مجموعة الوفيات لكن كان الفرق مهماً إحصائياً في دراسة واحدة[104]، بينما في دراسة Ye [103] كان متوسط مشعر كتلة الجسم أكبر في مجموعة الوفيات لكن لم يكن الفرق مهماً إحصائياً، وكذلك كانت علاقة ارتباط مشعر كتلة الجسم مع الوفيات في المشفى ومع الوفيات بشكلٍ عام غي مهمةٍ إحصائياً.

25.9% من المرضى كانوا مدخنين، وقد كانت نسبة الوفيات بين المدخنين أكبر من النسبة بين غير المدخنين لكن الفرق لم يكن مهماً إحصائياً.

شملت الأمراض المرافقة ارتفاع التوتر الشرياني (36.7%) والداء السكري (26.6%) واضطراب شحوم الدم (30.3%) والبدانة (21.1%) والرجفان الأذيني (24.8%) والداء الوعائي الإكليلي (33.9%) والسكتة الدماغية/نوب نقص التروية الدماغية العابرة (3.7%)، وقد ترافق وجود ها لدى المريض مع ارتفاع نسبة الوفيات باستثناء البدانة التي ترافق وجودها مع انخفاض نسبة الوفيات، لكن فقط كان الفرق مهماً إحصائياً في حالة والسكتة الدماغية/نوب نقص التروية الدماغية العابرة.

وجدنا في دراسات المقارنة[105–102] أن نسبة الوفيات كانت أصغر لدى مرضى ارتفاع التوتر الشرياني وكان الفرق مهماً إحصائياً في دراستين[102,103]، وبالتالي لا يُعَدُّ ارتفاع التوتر الشرياني عامل خطر للوفاة معظم الدراسات.

كان هناك خلاف بين الدراسات حول تأثير وجود الداء السكري على نسبة الوفيات لكن في جميعها لم يكن الفرق مهماً إحصائياً.

في دراستين من دراسات المقارنة ترافق وجد الرجفان الأذيني مع ارتفاع نسبة الوفيات وكان الفرق مهماً إحصائياً في إحدى الدراسات[102]، وفي دراسة أخرى[103] كان الفرق مهماً إحصائياً في أحد المراكز وغير مهمٍ إحصائياً في مركزٍ آخر، وقد يكون سبب ارتفاع نسبة الوفيات لدى مرضى الرجفان الأذيني راجع لكون زيادة نسبة حدوث الرجفان الأذيني مع زيادة شدة قصور القلب والتوسع الأذيني المرافق كما أنه يزيد خطر تشكل خثرات قد تزيد من الإمراضية.

لاحظنا أنه دراستين من دراسات المقارنة[103,105] ترافق الداء الوعائي الإكليلي مع ارتفاع نسبة الوفيات، بينما في دراستين [102,104] كانت نسبة الوفيات أصغر مع وجود خلاف حول الأهمية الإحصائية للفرق، لذا لا يمكن الجزم بتأثير الداء الوعائي الإكليلي على نسبة الوفيات.

بالنسبة للسكتة الدماغية/نوب نقص التروية العابرة ترافق مع ارتفاع نسبة الوفيات في دراسة واحدة بفارقٍ مهمٍ إحصائياً[104]، بينما في دراستين[102,105] كانت نسبة الوفيات أصغر لكن لم يكن الفرق مهماً إحصائياً، وبالتالي لا يوجد إجماع بين الدراسات حول تأثير وجود سوابق للسكتة الدماغية/نوب نقص التروية العابرة على نسبة الوفيات، لكنه كان عامل خطر في الدراسة الحالية.

كان متوسط مُعدَّل النبض أكبر في مجموعة الوفيات بينما متوسط الضغط الانقباضي والانبساطي أصغر في مجموعة الوفيات، وهذا كان مشابهاً لنتائج دراسات المقارنة، ويمكن تفسير ذلك بحدوث صدمة لدى المرضى أو شدة قصور القلب في مجموعة الوفيات ويدعم ذلك أن متوسط الكسر القذفي كان أصغر بفارقٍ مهمٍ إحصائياً في مجموعة الوفيات، لذا يمكن اعتبار تسرع النبض وانخفاض ضغط الدم والكسر القذفي للبطين الأيسر عوامل تسيء للإنذار.

كان متوسط كلٍّ من الخضاب وتعداد الصفيحات الدموية والكوليسترول مرتفع الكثافة والألبومين أصغر في مجموعة الوفيات بفارقٍ مهمٍ إحصائياً، بينما متوسط سكر الدم والكوليسترول الكلي ومنخفض الكثافة والشحوم الثلاثية والبولة الدموية والكرياتينين ونتروجين البولة الدموية ونسبة نتروجين البولة الدموية إلى ألبومين المصل أكبر في مجموعة الوفيات بفارقٍ مهمٍ إحصائياً.

لقد توافقت الدراسات حول علاقة انخفاض مستويات الخضاب وألبومين المصل وارتفاع الكرياتينين ونتروجين البولة الدموية ونسبة نتروجين البولة الدموية إلى ألبومين المصل مع الوفيات، بينما كان هناك اختلافات حول علاقة الوفيات مع باقي نتائج التحاليل المخبرية.

كذلك وجدنا أن الوفاة في المشفى ارتبطت بعلاقةٍ طرديةٍ ومهمةً إحصائياً مع كل من البولة والكرياتينين ونتروجين البولة الدموية ونسبة نتروجين البولة الدموية إلى ألبومين المصل، وبعلاقةٍ عكسيةٍ ومهمةٍ إحصائياً مع كل من خضاب الدم وتعداد الصفيحات الدموية والكوليسترول مرتفع الكثافة وألبومين المصل، كما وجدنا أن علاقة الوفيات في المشفى أقوى (r أكبر بالمطلق) مع نسبة نتروجين البولة الدموية إلى ألبومين المصل ثم مع مُعدَّل النبض ثم خضاب الدم والكرياتينين وضغط الدم الانقباضي والألبومين، وفي جميع دراسات المقارنة ارتبطت الوفيات في المشفى مع BAR بعلاقةٍ مهمةٍ إحصائياً، وقد تراوح الخطر النسبي للوفاة في المشفى HR ما بين 1.10–2.4 (أي أنه مع ارتفاع BAR يزداد خطر الوفاة) وقد كان في الدراسة الحالية HR =1.583، وفي دراسة Lin[102] ارتفع خطر الوفاة في المشفى إلى 3.628 عندما BAR ≤12.4 ملغ/غ.

كما وجدنا أن علاقة الارتباط كانت علاقةً طرديةً ومهمةً إحصائياً بين الوفاة خلال 90 يوماً بالمجمل مع كل من مستويات سكر الدم والكوليسترول الكلي والكوليسترول منخفض الكثافة والشحوم الثلاثية والبولة الدموية والكرياتينين ونتروجين البولة الدموية ونسبة نتروجين البولة الدموية إلى ألبومين المصل، وكانت عكسيةً (سلبيةً) ومهمةً إحصائياً مع كل من تركيز خضاب الدم وتعداد الصفيحات الدموية والكوليسترول مرتفع الكثافة وألبومين المصل، وكذلك في دراسات المصل ارتبطت الوفيات بشكلٍ عام خلال فترة المتابعة في كل دراسة بعلاقةٍ طرديةً ومهمةً إحصائياً مع نسبة نتروجين البولة الدموية إلى ألبومين المصل وقد تراوح الخطر النسبي للوفاة خلال فترة المتابعة HR في الدراسات ما بين 1.05–2.466 وقد كان في الدراسة الحالية HR =1.668، وفي دراسة Lin[102] ارتفع خطر الوفاة خلال فترة المتابعة إلى 3.035 عندما BAR ≤12.4 ملغ/غ، وبالتالي هناك إجماع حول علاقة ارتفاع نسبة نتروجين البولة الدموية إلى ألبومين المصل مع ارتفاع خطر الوفاة في المشفى وكذلك خلال فترة المتابعة.

كان متوسط مجموعة نقاط مشعر SOFA أصغر في مجموعة الوفيات بفارقٍ مهمٍ إحصائياً، وهذا ما أجمعت عليه دراسات المقارنة، ووجدنا أن الوفيات في المشفى وكذلك الوفاة بشكلٍ عام خلال 90 يوماً ارتبطت بعلاقةٍ طرديةٍ مهمةٍ إحصائياً مع مشعر تقييم قصور الأعضاء المتسلسل SOFA، وقد بلغ الخطر النسبة للوفاة في المشفى HR=1.680 وللوفاة بشكلٍ عام خلال 90 يوماً 1.740، وهذا توافق مع نتائج دراسات المقارنة حيث تراوح فيها الخطر النسبي للوفاة في المشفى 1.209 [102] و 1.21 [103] والخطر النسبي للوفاة بشكلٍ عام 1.133 [103].

وجدنا أن علاقة الوفيات في المشفى وكذلك خلال 90 يوماً أقوى مع نسبة نتروجين البولة الدموية إلى ألبومين المصل من علاقتهما مع مجموعة نقاط مشعر SOFA.

ارتبطت مدة الاستشفاء بعلاقة مهمةٍ إحصائياً وطرديةٍ مع نسبة نتروجين البولة الدموية إلى ألبومين المصل وكذلك مع مجموعة نقاط مشعر SOFA، وكانت العلاقة أقوى مع نسبة نتروجين البولة الدموية إلى ألبومين المصل وبالتالي فإن ارتفاعهما مرتبط مع زيادة مدة الاستشفاء.

وبمقارنة القدرة التنبؤية لكل من نسبة نتروجين البولة الدموية إلى ألبومين المصل مع مجموعة نقاط مشعر SOFA على التنبؤ بالوفاة في المشفى كانت المنطقة تحت المنحنى أكبر في حالة نسبة نتروجين البولة الدموية إلى ألبومين المصل (AUC=0.824) من مجموعة نقاط مشعر SOFA (AUC=0.765)، وكذلك للتنبؤ بالوفيات بشكلٍ عام خلال 90 يوماً كانت المنطقة تحت المنحنى أكبر في حالة نسبة نتروجين البولة الدموية إلى ألبومين المصل (AUC=0.841) من مجموعة نقاط مشعر SOFA (AUC=0.781)، وبالتالي تتفوق القدرة التنبؤية لنسبة نتروجين البولة الدموية إلى ألبومين المصل على مجموعة نقاط مشعر SOFA للتنبؤ بالوفاة في المشفى وخلال فترة المتابعة.

ولتحديد قيم القطع لنسبة نتروجين البولة الدموية إلى ألبومين المصل القادرة على التنبؤ بخطر الوفاة وجدنا أن القيمة >9.6 ملغ/غ لها أعلى قيمة تنبؤية إيجابية (PPV) مع حساسية مماثلة لحساسية القيمة >9.5 لكن نوعية أكبر ودقة تنبؤية أكبر، وكذلك الأمر عند استخدام القيمة >9.6 للتنبؤ بالوفيات خلال 90 يوماً

بالمجمل، لذا تعبر هذه القيمة مفيدة في الحالتين،

في دراسة Ye[103] كانت المنطقة تحت المنحنى لقدرة نسبة نتروجين البولة الدموية إلى ألبومين المصل القادرة على التنبؤ بخطر الوفاة في المشفى AUC =0.766 وهي تشير لقدة تنبؤية جيدة، بينما في دراسة Lin[102] كانت AUC =0.622 وهي تشير لقدرة تنبؤية مقبولة، وقد اختلفت قيمة القطع بين الدراسات، وقد يرجع للاختلاف حول قيمة القطع إلى الاختلاف بطبيعة المرضى وقد يكون للأجهزة والتقنيات المستخدم في المخابر دور في ذلك.

عند دراسة قيم القطع لمشعر SOFA القادرة على التنبؤ بالوفيات في المشفى وكذلك الوفيات خلال 90 يوماً نلاحظ أن القيمة > 6 لها قيمة تنبؤية إيجابية (PPV) مع حساسية مقبولة ونوعية جيدة وهي مفضلة عن القيمة >5 ذات النوعية المنخفضة وعن القيمة >7 بسبب حساسيتها المتواضعة.

كانت قدرة SOFA للتنبؤ بالوفيات في دراسة Lin[102] ودراسة Aoyama[104] مقبولة، وفي دراسة Aoyama[104] حدد قيمة القطع لمشعر SOFA القادرة على التنبؤ بخطر الوفاة ≤3 وهي أصغر كثيراً من قيمة القطع في الدراسة الحالية وهذا يمكن تفسيره بكون المرضى في دراسة Aoyama[104] هم مرضى قصور قلب حاد بينما في الدراسة الحالية كان المرضى لديهم قصور قلب مزمن بالإضافة لقبوله في المشفى بسبب حالات حرجة مما يزيد من الإمراضية لديهم وشدة حالتهم وبالتالي ارتفاع قيم مشعر SOFA لديهم ويؤكد على ذلك أن متوسط مشعر تقييم قصور الأعضاء المتسلسل SOFA في الدراسة الحالية (5.9±1.7) أكبر من المتوسط في دراسة Aoyama[104] (3.6±2.2).

إن نسبة نتروجين البولة الدموية إلى ألبومين المصل يجمع بين مشعرين وجدت الدراسات ارتباطهما بخطر الوفاة لدى مرضى قصور القلب[109,110].

إن آلية ارتباط نسبة نتروجين البولة الدموية إلى ألبومين المصل مع سوء الإنذار غير واضحة، لكن يمكن أن تكون ناجمة عن أن نتروجين البولة الدموية مؤشراً مهماً للوظيفة الكلوية، كما أنه قد يعمل كعلامة حيوية للتنشيط الهرموني العصبي في قصور القلب[111]، حيث وجدت إحدى الدراسات أن الجرعات العالية من

مدرات العروة تقي مرضى قصور القلب المزمن من ارتفاع البولة الدموية وأن البولة الدموية علامة حيوية توازي التنشيط الهرموني العصبي في الكلية ويمكنها تحديد المرضى المعرضين لخطر التأثيرات الهرمونية العصبية الضارة الناجمة عن الجرعات العالية من مدرات العروة[112].

لدى مرضى قصور القلب يعمل التأثير التعويضي للكلية على إبقاء البولة الدموية عند مستوى منخفض، لكن مع تفاقم قصور القلب يصبح حجم الدم المتداول الفعال غير كافٍ تدريجياً فتفرز هرمونات عصبية متعددة مما يزيد من انخفاض الجريان الكلوي وبالتالي ترتفع البولة الدموية والتي هنا تشير لقصور قلبي أشد مما يجعلها عامل خطر مستقل لدى مرضى القصور القلبي.

أيضاً العديد من الدراسات أظهرت ارتباط انخفاض ألبومين المصل مع سوء الإنذار في عدة أمراض قلبية وعائية[94,105,113,114]، قد يرجع ذلك إلى أن قصور القلب المزمن المطول يختلط غالباً مع سوء الوظيفة الكلوية والكبدية وسوء التغذية والتي تؤدي إلى المزيد من فقدان الألبومين الذي يخل بتوازن السوائل في الجسم وفقدانها من الدوران مما يزيد من نقص التروية النسبي للأعضاء وشدة قصور القلب مما يشكل حلقة مفرغة تسبب سوء الإنذار[115,116]، وبالتالي يمكن القول أن نسبة نتروجين البولة الدموية إلى ألبومين المصل قد تشير لخلل الوظيفة الكبدية الكلوية كما أنها قد تعكس حجم الدم الفعال الجوال في الأوعية الدموية لكن ذلك بحاجة لمزيد من الدراسة والتقييم.

إن تقييم مشعر SOFA مهم لدى مرضى الحالات الحرجة في وحدة العناية المشددة، وله تأثير تنبؤي مفيد بمُعدَّل الوفيات لدى مرضى الأمراض الخطيرة[117,118].

وقد وجدنا في الدراسة الحالية أن القدرة التنبؤية لنسبة نتروجين البولة الدموية إلى ألبومين المصل تفوقت على القدرة التنبؤية لنقاط مشعر SOFA في التنبؤ بخطر الوفاة سوآءً في المشفى أو خلال فترة 90 يوماً، لكن يبدوا أن تحديد قيم قطع مناسبة بحاجة للمزيد من البحث والتقصي.

4-3- موجز:

بنتيجة الدراسة وجدنا أن نسبة الوفاة في المشفى لدى مرضى قصور القلب المصابين بحالات حرجة بلغت 11%، ونسبة الوفيات الإجمالية خلال 90 يوماً بلغت 23.9%، ارتبطت الوفاة في المشفى مع كل من العمر وسوابق السكتة الدماغية أو نوب نقص التروية الدماغية العابرة ومُعدَّل النبض وتركيز البولة والكرياتينين ونتروجين البولة الدموية ونسبة نتروجين البولة الدموية إلى ألبومين المصل ومشعر تقييم قصور الأعضاء المتسلسل SOFA بعلاقةٍ طرديةٍ مهمةٍ إحصائياً، وارتبطت مع ضغط الدم الانقباضي والانبساطي والكسر القذفي للبطين الأيسر وتراكيز خضاب الدم وتعداد الصفيحات الدموية والكوليسترول مرتفع الكثافة وألبومين المصل بعلاقةٍ عكسيةٍ مهمةً إحصائياً.

وقد ارتبطت الوفاة خلال 90 يوماً مع كل من العمر وسوابق السكتة الدماغية أو نوب نقص التروية الدماغية العابرة ومُعدَّل النبض وسكر الدم والكوليسترول الكلي والكوليسترول منخفض الكثافة والشحوم الثلاثية والبولة الدموية والكرياتينين ونتروجين البولة الدموية ونسبة نتروجين البولة الدموية إلى ألبومين المصل ومشعر تقييم قصور الأعضاء المتسلسل SOFA بعلاقةٍ طرديةٍ مهمةٍ إحصائياً، ومع كل من ضغط الدم الانبساطي والكسر القذفي للبطين الأيسر وتراكيز خضاب الدم وتعداد الصفيحات الدموية والكوليسترول مرتفع الكثافة وألبومين المصل بعلاقةٍ عكسيةٍ مهمةً إحصائياً.

تفوقت نسبة نتروجين البولة الدموية إلى ألبومين المصل على مشعر تقييم قصور الأعضاء المتسلسل SOFA في التنبؤ بخطر الوفاة في المشفى وكذلك خلال 90 يوماً.

الباب الثالث: الخلاصة

1-1- تمهيد:

إن الكشف المبكر عن الحالات عالية الخطورة لدى مرضى قصور القلب المقبولين في المشفى بحالات حرجة يشكل عنصراً مهماً في التقييم السريري للمرضى ووضع خطط العلاج، وفي هذا البحث تمت دراسة القيمة الإنذارية لنسبة نتروجين بولة الدم إلى الألبومين لدى مرضى قصور القلب المقبولين في المشفى من حيث مُعدَّل الوفاة أثناء الاستشفاء وخلال 90 يوماً، وفيما يأتي خلاصة ما وصل إليه البحث.

1-2- الإستنتاجات:

- ضمت عينة البحث 109 مرضى بقصور القلب لديهم حالات حرجة قبلوا في المشفى، وقد بلغ متوسط مدة الاستشفاء 8.1±3.8 يوماً، وخلال فترة الاستشفاء توفي 12 مريضاً (11%)، وبالمجمل خلال 90 يوماً بلغت نسبة الوفيات 23.9%.
- ارتبطت الوفاة في المشفى مع كل من العمر وسوابق السكتة الدماغية أو نوب نقص التروية الدماغية العابرة ومُعدَّل النبض وتركيز البولة والكرياتينين ونتروجين البولة الدموية ونسبة نتروجين البولة الدموية إلى ألبومين المصل ومشعر تقييم قصور الأعضاء المتسلسل SOFA بعلاقةٍ طرديةٍ مهمةٍ إحصائياً، وارتبطت مع ضغط الدم الانقباضي والانبساطي والكسر القذفي للبطين الأيسر وتراكيز خضاب الدم وتعداد الصفيحات الدموية والكوليسترول مرتفع الكثافة وألبومين المصل بعلاقةٍ عكسيةٍ مهمةً إحصائياً.
- ارتبطت الوفاة خلال 90 يوماً مع كل من العمر وسوابق السكتة الدماغية أو نوب نقص التروية الدماغية العابرة ومُعدَّل النبض وسكر الدم والكوليسترول الكلي والكوليسترول منخفض الكثافة والشحوم الثلاثية والبولة الدموية والكرياتينين ونتروجين البولة الدموية ونسبة نتروجين البولة الدموية إلى ألبومين المصل ومشعر تقييم قصور الأعضاء المتسلسل SOFA بعلاقةٍ طرديةٍ مهمةٍ إحصائياً، ومع كل من ضغط الدم الانبساطي والكسر القذفي للبطين الأيسر وتراكيز خضاب الدم وتعداد الصفيحات الدموية والكوليسترول مرتفع الكثافة وألبومين المصل بعلاقةٍ عكسيةٍ مهمةً إحصائياً.

- ❖ تفوقت نسبة نتروجين البولة الدموية إلى ألبومين المصل على مشعر تقييم قصور الأعضاء المتسلسل SOFA في التنبؤ بخطر الوفاة في المشفى وكذلك خلال 90 يوماً.
- ❖ إن قيمة نسبة نتروجين البولة الدموية إلى ألبومين المصل >9.6 ملغ/غ قادرة على التنبؤ بخطر الوفاة في المشفى (AUC=0.824، الحساسية = 75%، النوعية = 84.44%، القيمة التنبؤية الإيجابية= 33.3%، القيمة التنبؤية السلبية = 96.3%، الدقة = 80.7%) وكذلك خطر الوفاة خلال 90 يوماً (AUC=0.841، الحساسية = 76.92%، النوعية = 91.57%، القيمة التنبؤية الإيجابية= 74.1%، القيمة التنبؤية السلبية = 92.7%، الدقة = 88.1%).
- ❖ إن قيمة مشعر تقييم قصور الأعضاء المتسلسل SOFA >6 قادرة على التنبؤ بخطر الوفاة في المشفى (AUC=0.765، الحساسية = 66.67%، النوعية = 71.13%، القيمة التنبؤية الإيجابية= 22.2%، القيمة التنبؤية السلبية = 94.5%، الدقة = 70.6%) وكذلك خطر الوفاة خلال 90 يوماً (AUC=0.781، الحساسية = 65.38%، النوعية = 77.11%، القيمة التنبؤية الإيجابية= 47.2%، القيمة التنبؤية السلبية = 87.7%، الدقة = 74.3%).

1-3- محددات وصعوبات البحث:

- ❖ إن حجم العينة الصغير نسبياً لا يحقق الدقة المطلوبة لتحديد قيم القطع الأمثل.
- ❖ لا توجد قيم مرجعية طبيعية لنسبة نتروجين البولة الدموية إلى ألبومين المصل لدى الأشخاص السليمين ولدى مرضى قصور القلب ولدى مرضى الحالات الحرجة متوفرة لدينا.
- ❖ لم تتوفر تقييمات لنقاط مشعر SOFA في اليوم الثاني أو الثالث أو الرابع لجميع المرضى.
- ❖ لا يمكن تحديد سبب الوفاة بشكلٍ دقيق لدى المرضى خارج المشفى، لذا قد يحد ذلك من دقة النتائج.
- ❖ لم تتم مقارنة نتائج التحاليل الدموية بين عدة مخابر للتأكد من دقة النتائج والتي قد تؤثر على قيم القطع المختارة.

1-4- التوصيات:

- ❖ إن نسبة الوفيات لدى مرضى قصور القلب ذوي الحالات الحرجة مرتفعة حتى بعد خروج المرضى من المشفى لذا يجب متابعتهم بشكلٍ مكثف.
- ❖ يمكن استخدام ارتفاع نسبة نتروجين البولة الدموية إلى ألبومين المصل كمؤشر لخطر الوفاة المرتفع لدى المرضى، لكننا بحاجة للمزيد من البحث لتحديد قيم القطع المناسبة.
- ❖ إجراء دراسات حول قيم نسبة نتروجين البولة الدموية إلى ألبومين المصل عند عموم السكان، ولدى المرضى بحالات مختلفة لتكون قيماً مرجعية يمكن المقارنة معها عند تقييم المرضى.
- ❖ إجراء دراسات مشابهة تشمل عدد أكبر من المرضى لتحديد قيم القطع المناسبة، والتأكد من إمكانية تطبيق نتائج هذه الدراسة بشكلٍ عملي دقيق.

References المراجع

1- Paulus, W.J., Tschöpe, C., Sanderson, J.E. et al. (2007). **How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology.** Eur Heart J. 2007;28:2539. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm037.

2- Sharma, K., Kass, D.A. (2014). **Heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms, clinical features, and therapies.** Circ Res. 2014;115:79. https://doi.org/10.1161/circresaha.115.302922.

3- Borlaug, B.A., Paulus, W.J. (2011). **Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment.** Eur Heart J. 2011;32:670. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq426.

4- Andersen, M.J., Borlaug, B.A. (2014). **Heart failure with preserved ejection fraction: current understandings and challenges.** Curr Cardiol Rep. 2014;16:501. https://doi.org/10.1007/s11886-014-0501-8.

5- Reddy, Y.N., Borlaug, B.A. (2016). **Heart Failure with Preserved Ejection Fraction.** Curr Probl Cardiol. 2016;41:145. https://doi.org/10.1056/NEJMcp1511175.

6- Braunwald, E. (1992). **Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine,** 4th Edition, Saunders 1992. https://www.google.com/books/edition/Heart_Disease/VC1sAAAAMAAJ?hl=en.

7- Ponikowski, P., Voors, A.A., Anker, S,D. and ESC Scientific Document Group. (2016). **2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of**

acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;14:37(27):z2129-2200. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128.

8- Davie, A.P., Francis, C.M., Love, M.P. et al. (1996). **Value of the electrocardiogram in identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction.** BMJ. 1996;312:222. https://doi.org/10.1136/bmj.312.7025.222.

9- Mant, J., Doust, J., Roalfe, A. et al. (2009). **Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care.** Health Technol Assess. 2009;13:1. https://doi.org/10.3310/hta13320.

10- Yancy, C.W., Jessup, M. et al. (2013). **2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines.** Circulation. 2013;128:e240. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.019.

11- Kelder, J.C., Cramer, M.J., van Wijngaarden, J. et al. (2011). **The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure.** Circulation. 2011;124:2865. https://doi.org/10.1161/circulationaha.111.019216.

12- Senni, M., Tribouilloy, C.M., Rodeheffer, R.J. et al. (1998). **Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991.** Circulation. 1998;98:2282. https://doi.org/10.1161/01.cir.98.21.2282

13- Senni, M., Tribouilloy, C.M., Rodeheffer, R.J. et al. (1998). **Congestive Heart**

Failure in the Community. Circulation. 1998;98:2282-2289. https://doi.org/10.1161/01.CIR.98.21.2282.

14- Iwanaga, Y., Nishi, I., Furuichi, S. et al. (2006). **B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure**. J Am Coll Cardiol. 2006;47:742. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.11.030.

15- Bortaug, B.A., Colucci, W.S. (2024). **Treatment and prognosis of heart failure with preserved ejection fraction**. https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-heart-failure-with-preserved-ejection-fraction.

16- Zile, M.R., Bennett, T.D., St John Sutton, M. et al. (2008). **Transition from chronic compensated to acute decompensated heart failure: pathophysiological insights obtained from continuous monitoring of intracardiac pressures**. Circulation. 2008;118:1433. https://doi.org/10.1161/circulationaha.108.783910.

17- Zile, M.R., Bourge, R.C., Bennett, T.D. et al. (2008). **Application of implantable hemodynamic monitoring in the management of patients with diastolic heart failure: a subgroup analysis of the COMPASS-HF trial.** J Card Fail. 2008;14:816. https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2008.07.235.

18- Redfield, M.M. (2017). **Heart Failure with Preserved Ejection Fraction.** N Engl J Med. 2017;376:897. https://doi.org/10.1056/nejmc1615918.

19- Peters, A.E., DeVore, A.D. (2022). **Pharmacologic therapy for heart failure with preserved ejection fraction.** Cardiology Clinics. 2022;40(4):473-489. https://doi.org/10.1016/j.ccl.2022.06.004.

20- Faris, R., Flather, M., Purcell, H. et al. (2002). **Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: A meta analysis of randomised**

controlled trials. Int J Cardiol. 2002;82(2):149-158. https://doi.org/10.1016/s0167-5273(01)00600-3.

21- Adamson, P.B., Abraham, W.T., Bourge, R.C. et al. (2014). **Wireless pulmonary artery pressure monitoring guides management to reduce decompensation in heart failure with preserved ejection fraction.** Circ Hear Fail. 2014;7(6):935-944. https://doi.org/10.1161/circheartfailure.113.001229.

22- Sharma, K., Vaishnav, J., Kalathiya, R. et al. (2018). **Randomized Evaluation of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Patients With Acute Heart Failure and Dopamine: The ROPA-DOP Trial.** JACC Hear Fail. 2018;6(10):859-870. https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.04.008.

23- Dinicolantonio, J.J. (2012). **Should torsemide be the loop diuretic of choice in systolic heart failure?.** Future Cardiol. 2012;8(5):707-728. https://doi.org/10.2217/fca.12.54.

24- Knauf H, Mutschler E. (1998). **Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Torasemide.** Clin Pharmacokinet. 1998;34(1):1-24. https://doi.org/10.2165/00003088-199834010-00001.

25- Tsutamoto, T., Sakai, H., Wada, A. et al. (2004). **Torasemide inhibits transcardiac extraction of aldosterone in patients with congestive heart failure.** J Am Coll Cardiol. 2004;44(11):2252-2253. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.09.009.

26- Yamato, M., Sasaki, T., Honda, K. et al. (2003). **Effects of torasemide on left ventricular function and neurohumoral factors in patients with chronic heart failure.** Circ J. 2003;67(5):384-390. https://doi.org/10.1253/circj.67.384.

27- Grave, B., Tarjus, A., Jimenez-Canino, R. et al. (2013). **The Diuretic**

Torasemide Does Not Prevent Aldosterone-Mediated Mineralocorticoid Receptor Activation in Cardiomyocytes. PLoS One. 2013;8(9). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073737.

28- Miles, J.A., Hanumanthu, B.K., Patel, K. et al. (2019). **Torsemide versus furosemide and intermediate-term outcomes in patients with heart failure: An updated metaanalysis.** J Cardiovasc Med. 2019;20(6):379-388. https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000794.

29- Abraham, B., Megaly, M., Sous, M. et al. (2020). **Meta-Analysis Comparing Torsemide Versus Furosemide in Patients With Heart Failure.** Am J Cardiol. 2020;125(1):92-99. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.09.039.

30- Greene, S.J., Velazquez, E.J., Anstrom, K.J. et al. (2021). **Pragmatic Design of Randomized Clinical Trials for22 Heart Failure: Rationale and Design of the TRANSFORM-HF Trial.** JACC Hear Fail. 2021;9(5):325- 335. https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.01.013.

31- Mentz, R.J., Kelly, J.P., Von Lueder, T.G. et al. (2014). **Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction.** J Am Coll Cardiol. 2014;64(21):2281-2293. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.08.036.

32- Fagard, R.H., Celis, H., Thijs, L. et al. (2009). **Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: A meta-analysis of randomized comparative studies.** Hypertension. 2009;54(5):1084- 1091. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.136655.

33- Reddy, Y.N.V., Obokata, M., Verbrugge, F.H. et al. (2020). **Atrial Dysfunction in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation.** J Am Coll Cardiol. 2020;76(9):1051-1064. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.07.009.

34- Kotecha, D., Lam, C.S.P., Van Veldhuisen, D.J. et al. (2016). **Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation: Vicious Twins.** J Am Coll Cardiol. 2016;68(20):2217-2228. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.08.048.

35- Carlisle, M.A., Fudim, M., DeVore, A.D. et al. (2019). **Heart Failure and Atrial Fibrillation, Like Fire and Fury.** JACC Hear Fail. 2019;7(6):447-456. https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.03.005.

36- Alexandre, J., Dolladille, C., Douesnel, L. et al. (2019). **Effects of Mineralocorticoid Receptor Antagonists on Atrial Fibrillation Occurrence: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression to Identify Modifying Factors.** J Am Heart Assoc. 2019;8(22). https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013267.

37- Liu, T., Korantzopoulos, P,, Shao, Q. et al. (2016). **Mineralocorticoid receptor antagonists and atrial fibrillation: A meta-analysis. Europace.** 2016;18(5):672-678. https://doi.org/10.1093/europace/euv366.

38- Filippatos, G., Bakris, G.L., Pitt, B. et al. (2021). **Finerenone Reduces New-Onset Atrial Fibrillation in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes.** J Am Coll Cardiol. 2021;78(2):142-152. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.079.

39- Cha, Y.M., Wokhlu, A., Asirvatham, S.J. et al. (2011). **Success of ablation for atrial fibrillation in isolated left ventricular diastolic dysfunction: A comparison to systolic dysfunction and normal ventricular function.** Circ Arrhythmia Electrophysiol. 2011;4(5):724-732. https://doi.org/10.1161/CIRCEP.110.960690.

40- Black-Maier, E., Ren, X., Steinberg, B.A. et al. (2018). **Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with heart failure and preserved ejection**

fraction. Hear Rhythm. 2018;15(5):651-657. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.12.001.

41- Hwang, S.J., Melenovsky, V., Borlaug, B.A. (2014). **Implications of coronary artery disease in heart failure with preserved ejection fraction.** J Am Coll Cardiol. 2014;63(25 PART A):2817-2827. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.03.034.

42- Dunlay, S.M., Givertz, M.M., Aguilar, D. et al. (2019). **Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: a Scientific Statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America.** Circulation. 2019;140(7):e294-e324. https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000691.

43- Yusuf, S., Pfeffer, M.A., Swedberg, K. et al. (2003). **Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial.** Lancet. 2003;362(9386):777-781. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)14285-7.

44- Lund, L.H., Claggett, B., Liu, J. et al. (2018). **Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. Eur J Heart Fail.** 2018;20(8):1230-1239. https://doi.org/10.1002/ejhf.1149.

45- Rogers, J.K., Pocock, S.J., McMurray, J.J.V. et al. (2014). **Corrigendum to "Analysing recurrent hospitalizations in heart failure: A review of statistical methodology, with application to CHARM-Preserved" [Eur J Heart Fail 2014;16:33-40].** Eur J Heart Fail. 2014;16(5):592. https://doi.org/10.1002/ejhf.29.

46- Solomon, S.D., Janardhanan, R., Verma, A. et al. (2007). **Effect of angiotensin receptor blockade and antihypertensive drugs on diastolic function in patients with hypertension and diastolic dysfunction: a**

randomised trial. Lancet. 2007;369(9579):2079-2087. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(07)60980-5.

47- Cleland, J.G.F., Tendera, M., Adamus, J. et al. (2006). **The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study.** Eur Heart J. 2006;27(19):2338-2345. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl250.

48- Edelmann, F., Wachter, R., Schmidt, A.G. & Aldo-DHF Investigators, F.T. (2013). **Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial.** JAMA. 2013;309(8):781-791.

49- Pitt, B., Pfeffer, M.A., Assmann, S.F. et al. (2014). **Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction.** New England Journal of Medicine. 2014;370(15):1383-1392. https://doi.org/10.1056/nejmoa1313731.

50- Pfeffer, M.A., Claggett, B., Assmann, S.F. et al. **Regional variation in patients and outcomes in the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist (TOPCAT) trial.** Circulation. 2015;131(1):34-42. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013255.

51- Pfeffer, M.A., Braunwald, E. (2016). **Treatment of heart failure with preserved ejection fraction: Reflections on its treatment with an aldosterone antagonist.** JAMA Cardiol. 2016;1(1):7-8. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2015.0356.

52- Solomon, S.D., Claggett, B., Lewis, E.F. et al. (2016). **Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction.** Eur Heart J. 2016;37(5):455-462. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv464.

53- Solomon, S.D., McMurray, J.J.V., Anand, I.S. et al. (2019). **Angiotensin–**

Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019;381(17):1609-1620. https://doi.org/10.1056/nejmoa1908655.

54- Solomon, S.D., Vaduganathan, M.L., Claggett, B. et al. (2020). **Sacubitril/Valsartan across the Spectrum of Ejection Fraction in Heart Failure.** Circulation. 2020;141(5):352-361. https://doi.org/10.1161/circulationaha.119.044586.

55- Pieske, B., Wachter, R., Shah, S.J. et al. (2021). **Effect of Sacubitril/Valsartan vs Standard Medical Therapies on Plasma NT-proBNP Concentration and Submaximal Exercise Capacity in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction The PARALLAX Randomized Clinical Trial.** JAMA. 326(19):1919-1929. https://doi.org/10.1001/jama.2021.18463.

56- Flather, M.D., Shibata, M.C., Coats, A.J.S. et al. (2005). **FASTTRACK Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS).** Eur Heart J. 2005;26(3):215-225. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi115.

57- van Veldhuisen, D.J., Cohen-Solal, A., Böhm, M. et al. (2009). **Beta-Blockade With Nebivolol in Elderly Heart Failure Patients With Impaired and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure).** J Am Coll Cardiol. 2009;53(23):2150-2158. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.046.

58- Cleland, J.G.F., Bunting, K.V., Flather, M.D. et al. (2018). **Beta-blockers for heart failure with reduced, midrange, and preserved ejection fraction: An individual patient-level analysis of double-blind randomized trials.** Eur

Heart J. 2018;39(1):26-35. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx564.

59- Yamamoto, K., Origasa, H., Hori, M., & J-DHF Investigators. (2013). **Effects of carvedilol on heart failure with preserved ejection fraction: the Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-DHF).** European journal of heart failure. 2013;15(1):110-118. https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs141.

60- Palau, P., Seller, J., Domínguez, E. et al. (2021). **Effect of β-Blocker Withdrawal on Functional Capacity in Heart Failure and Preserved Ejection Fraction.** J Am Coll Cardiol. 2021;78(21):2042-2056. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.08.073.

61- Bhatt, D.L., Szarek, M., Steg, P.G. et al. (2021). **Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure.** N Engl J Med. 2021;384(2):117-128. https://doi.org/10.1056/nejmoa2030183.

62- Anker, S.D., Butler, J., Filippatos, G. et al. (2021). **Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction.** N Engl J Med. 2021;385(16):1451-1461. https://doi.org/10.1056/nejmoa2107038.

63- Butler, J., Packer, M., Filippatos, G. et al. (2022). Effect of empagliflozin in patients with heart failure across the spectrum of left ventricular ejection fraction. European Heart Journal. 2022;43(5):416-424. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab798.

64- Butler, J., Filippatos, G., Jamal Siddiqi, T. et al. (2022). **Empagliflozin, health status, and quality of life in patients with heart failure and preserved ejection fraction: the EMPEROR-Preserved trial.** Circulation. 2022;145(3):184-193. https://doi.org/10.1056/nejmoa2107038.

65- Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, et al. (2021). **The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter**

randomized trial. Nat Med. 2021;27(11):1954-1960. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01536-x.

66- Ahmed, A., Rich, M.W., Fleg, J.L. et al. (2006). **Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: The ancillary digitalis investigation group trial.** Circulation. 2006;114(5):397-403. https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.628347.

67- Meyer, T.E. (2024). **Primary pharmacologic therapy for heart failure with reduced ejection fraction.** https://www.uptodate.com/contents/primary-pharmacologic-therapy-for-heart-failure-with-reduced-ejection-fraction.

68- Yancy, C.W., Jessup, M., Bozkurt, B. et al. (2013). **2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines.** Circulation. 2013;128:1810. https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31829e8807.

69- Yancy, C.W., Jessup, M., Bozkurt, B. et al. (2017). **2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America.** Circulation. 2017;136:e137. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000509.

70- Ponikowski, P., Voors, A.A., Anker, S.D. et al. (2016). **2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC.** Eur Heart J. 2016;37:2129. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128.

71- Fonarow, G.C., Yancy, C.W., Hernandez, A.F. et al. (2011). **Potential impact of optimal implementation of evidence-based heart failure therapies on mortality**. Am Heart J. 2011;161:1024. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2011.01.027.

72- Velazquez, E.J., Morrow, D.A., DeVore, A.D. et al. (2019). **Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure**. N Engl J Med. 2019;380:539. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812851.

73- Packer, M., Poole-Wilson, P.A., Armstrong, P.W. et al. (1999). **Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group**. Circulation. 1999;100:2312. https://doi.org/10.1161/01.CIR.100.23.2312.

74- Delahaye, F., de Gevigney, G. (2000). **Is the optimal dose of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with congestive heart failure definitely established?**. J Am Coll Cardiol. 2000; 36:2096. https://doi.org/10.1016/S0735-1097%2800%2901026-3.

75- Santema, B.T., Ouwerkerk, W., Tromp, J. et al. (2019). **Identifying optimal doses of heart failure medications in men compared with women: a prospective, observational, cohort study**. Lancet. 2019;394:1254. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31792-1.

76- https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=e7bfec3d-5222-4a26-8f99-6c2a28e14aa6.

77- http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/207620Orig1s000lbl.pdf.

78- McMurray, J.J., Packer, M., Desai, A.S. et al. (2014). **Angiotensin-neprilysin**

inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014;371:993. https://doi.org/0.1056/NEJMoa1409077.

79- Packer, M., McMurray, J.J., Desai, A.S. et al. (2015). **Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure.** Circulation. 2015;131:54. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013748.

80- Heran, B.S., Musini, V.M., Bassett, K. et al. (2012). **Angiotensin receptor blockers for heart failure.** Cochrane Database Syst Rev. 2012; CD003040. https://doi.org/10.1002/14651858.CD003040.pub2.

81- Zhang, L., Xing, M., Yu, Q. et al. (2024). **Blood urea nitrogen to serum albumin ratio: a novel mortality indicator in intensive care unit patients with coronary heart disease.** Scientific Reports. 2024;14(1):7466. https://doi.org/10.1038/s41598-024-58090-y.

82- Elias, A., Agbarieh, R., Saliba, W. et al. (2020). **SOFA score and short-term mortality in acute decompensated heart failure.** Scientific reports. 2020;10(1):20802. https://doi.org/10.1038/s41598-020-77967-2.

83- Vincent, J.L., Moreno, R., Takala, J. et al. (1996). **The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine.** Intensive Care Med. 1996;22(7):707-10. https://doi.org/10.1007/bf01709751.

84- Kashyap, R., Sherani, K.M., Dutt, T. et al. (2021). **Current utility of sequential organ failure assessment score: a literature review and future directions.** The Open Respiratory Medicine Journal. 2021;15:1-6. https://doi.org/10.2174/1874306402115010001.

85- Jones, A.E., Trzeciak, S., & Kline, J.A. (2009). **The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation.** Critical care medicine. 2009;37(5):1649-1654. https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e31819def97.

86- Miller, W.D., Han, X., Peek, M.E. et al. (2021). **Accuracy of the sequential organ failure assessment score for in-hospital mortality by race and relevance to crisis standards of care.** JAMA network open. 2021;4(6):e2113891-e2113891. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.13891.

87- Ferreira, F. L., Bota, D.P., Bross, A. et al. (2001). **Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients.** Jama. 2001;286(14):1754-1758. https://doi.org/10.1001/jama.286.14.1754.

88- Pölkki, A., Pekkarinen, P.T., Takala, J. et al. (2022). **Association of sequential organ failure assessment (SOFA) components with mortality.** Acta Anaesthesiologica Scandinavica. 2022;66(6):731-741. https://doi.org/10.1111/aas.14067.

89- Shickel, B., Loftus, T.J., Adhikari, L. et al. (2019). **DeepSOFA: a continuous acuity score for critically ill patients using clinically interpretable deep learning.** Scientific reports. 2019;9(1):1879. https://doi.org/10.1038/s41598-019-38491-0.

90- Wagner, T., Sinning, C., Haumann, J. et al. (2020). **qSOFA score is useful to assess disease severity in patients with heart failure in the setting of a heart failure unit (HFU).** Frontiers in cardiovascular medicine. 2020;7:574768. https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.574768.

91- Murphy, S.P., Ibrahim, N.E., Januzzi, J.L. (2020). **Heart failure with reduced**

ejection fraction: a review. Jama. 2020;324(5):488–504. https://doi.org/10.1001/jama.2020.10262.

92- Arihan, O., Wernly, B., Lichtenauer, M. et al. (2018). **Blood urea nitrogen (BUN) is independently associated with mortality in critically ill patients admitted to ICU.** PLOS ONE. 2018;13(1). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191697.

93- Kajimoto, K., Minami, Y., Sato, N. et al. (2016). **Serum sodium concentration, blood urea nitrogen, and outcomes in patients hospitalized for acute decompensated heart failure.** International Journal of Cardiology. 2016;222:195–201. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.255.

94- Arques, S. (2020). **Serum albumin and cardiovascular disease: State-of-the-art review.** Annales De Cardiologie Et D'Angéiologie. 2020;69(4): 192–200. https://doi.org/10.1016/j.ancard.2020.07.012.

95- Ryu, S., Oh, S. kwang, Cho et al. (2021). **Utility of the blood urea nitrogen to serum albumin ratio as a prognostic factor of mortality in aspiration pneumonia patients**. The American Journal of Emergency Medicine. 2021;43:175–179. https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.02.045.

96- Feng, D.Y., Zhou, Y.Q., Zou, X.L. et al. (2019). **Elevated blood urea nitrogen-to-serum albumin ratio as a factor that negatively affects the mortality of patients with hospital-acquired pneumonia.** Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology. 2019:1547405. https://doi.org/10.1155/2019/1547405.

97- Fang, J., Xum B. (2021). **Blood Urea Nitrogen to Serum Albumin Ratio Independently Predicts Mortality in Critically Ill Patients With Acute Pulmonary Embolism.** Clin Appl Thromb Hemost. 2021;27:10760296211010241. https://doi.org/10.1177/10760296211010241.

98- Care, D. (2023). **2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of care.** in. Diabetes Care. 2023;46(1),S19S-40. https://doi.org/10.2337/dc23-S002.

99- Centers for Disease Control and Prevention: National Center for Health Statistics, National Health Interview Survey, **Adult Tobacco Use Information:** Glossary: Current smoker. last reviewed: August 29, 2018. https://www.cdc.gov/nchs/nhis/tobacco/tobacco_glossary.htm.

100- Whelton, P.K., Carey, R.M. et al. (2017). **2017 ACC/ AHA/ AAPA/ ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines.** Hypertension. 2017;71:e13-e115. https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000065.

101- Jellinger, P.S., Handelsman, Y., Rosenblit, P.D. et al. (2017). **American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease.** Endocrine Practice. 2017;23:1-87. https://doi.org/10.4158/ep171764.appgl.

102- Lin, Z., Zhao, Y., Xiao, L. et al. (2022). **Blood urea nitrogen to serum albumin ratio as a new prognostic indicator in critical patients with chronic heart failure.** ESC heart failure. 2022;9(2):1360-1369. https://doi.org/10.1002/ehf2.13825.

103- Ye, L., Shi, H., Wang, X. et al. (2022). **Elevated blood urea nitrogen to serum albumin ratio is an adverse prognostic predictor for patients undergoing cardiac surgery.** Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2022;9:888736. https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.888736.

104- Aoyama, D., Morishita, T., Uzui, H. et al. (2020). **Sequential organ failure assessment score on admission predicts long-term mortality in acute heart failure patients.** ESC heart failure. 2020;7(1):244-252. https://doi.org/10.1002/ehf2.12563.

105- Arques, S., Roux, E., Stolidi, P. et al. (2011). **Usefulness of serum albumin and serum total cholesterol in the prediction of hospital death in older patients with severe, acute heart failure.** Archives of cardiovascular diseases. 2011;104(10):502-508. https://doi.org/10.1016/j.acvd.2011.06.003.

106- Suzuki, A., Shiga, T., Shimazaki, K. et al. (2016). **Blood Urea Nitrogen to Albumin Ratio Predicts Mortality of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: From the HIJ-HF Cohort Study.** Journal of Cardiac Failure. 2016;9(22):S164-S165. https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2016.07.071.

107- Zhang, Y. Y., Xia, G., Yu, D., Tu, F., & Liu, J. (2024). **The association of blood urea nitrogen to serum albumin ratio with short-term outcomes in Chinese patients with congestive heart failure: A retrospective cohort study.** Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD. 2024;34(1):55-63. https://doi.org/10.1016/j.numecd.2023.10.011.

108- Zhao, L., Liu, Y., Tan, Z., Zhang, M., Li, S., Luo, G., & Ren, H. (2023). **The Prognostic Value of Blood Urea Nitrogen to Albumin Ratio on Patients with Heart Failure.** International heart journal. 2023;64(6):1010-1017. https://doi.org/10.1536/ihj.23-383.

109- Liu, M., Chan, C. P., Yan, B. P. et al. (2012). **Albumin levels predict survival in patients with heart failure and preserved ejection fraction.** European journal of heart failure. 2012;14(1):39-44. https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfr154.

110- Filippatos, G., Rossi, J., Lloyd-Jones, D.M. et al. (2007). **Prognostic value of blood urea nitrogen in patients hospitalized with worsening heart failure: insights from the Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Chronic Heart Failure (ACTIV in CHF) study.** Journal of cardiac failure. 2007;13(5):360-364. https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2007.02.005.

111- Kazory, A. (2010). **Emergence of blood urea nitrogen as a biomarker of neurohormonal activation in heart failure.** The American journal of cardiology. 2010;106(5):694-700. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.04.024.

112- Testani, J.M., Cappola, T.P., Brensinger, C.M. et al. (2011). **Interaction between loop diuretic-associated mortality and blood urea nitrogen concentration in chronic heart failure.** Journal of the American College of Cardiology. 2011;58(4):375-382. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.01.052.

113- Arques, S. (2018). **Human serum albumin in cardiovascular diseases.** European journal of internal medicine. 2018;52:8-12. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.04.014.

114- Arques, S., Ambrosi, P. (2011). **Human serum albumin in the clinical syndrome of heart failure.** Journal of cardiac failure. 2011;17(6):451-458. https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2011.02.010.

115- Gatta, A., Verardo, A., Bolognesi, M. (2012). **Hypoalbuminemia.** Internal and emergency medicine. 2012;7:193-199. https://doi.org/10.1007/s11739-012-0802-0.

116- Eckart, A., Struja, T., Kutz, A. et al. (2020). **Relationship of nutritional status, inflammation, and serum albumin levels during acute illness: a prospective study.** The American journal of medicine. 2020;133(6):713-722.

https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.10.031.

117- Ferreira, F. L., Bota, D.P., Bross, A. et al. (2001). **Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients.** Jama. 2001;286(14):1754-1758. https://doi.org/10.1001/jama.286.14.1754.

118- Wang, Y., Gao, S., Hong, L. et al. (2023). **Prognostic impact of blood urea nitrogen to albumin ratio on patients with sepsis: a retrospective cohort study.** Sci Rep. 2023;13(1):10013. https://doi.org/10.1038/s41598-023-37127-8.

Abstract

Background:

Most heart failure patients admitted to hospital have multi-organ damage and therefore have a high mortality rate. Early detection of high-risk cases is an important component of clinical assessment and treatment planning.

Objective:

The aim of the study was to determine the prognostic value of the blood urea nitrogen to albumin ratio (BAR) in critically ill heart failure patients admitted to the hospital in terms of mortality during hospitalization and within 90 days.

Materials and methods:

Study design: **A Cross-sectional Study**, including critically ill heart failure patients admitted to the intensive care and emergency departments at Al-Mowasat University Hospital and National University Hospital, during the period from 16/November/2022 to 16/May/2024.

Results:

The study included 109 patients with heart failure with critical conditions admitted to the hospital (mean age 67.9±5 years, 74.3% male, mean duration of hospitalization 8.1±3.8 days), 12 patients (11%) died in the hospital, and overall within 90 days the 90-day mortality rate was 23.9%.

Hospital death and 90-day death were significantly associated with blood urea nitrogen to serum albumin ratio and SOFA score.

A BAR value >9.6 mg/g was able to predict the risk of in-hospital death (AUC=0.824, sensitivity=75%, specificity=84.44%, positive predictive value=33.3%, negative predictive value=96.3%, accuracy=80.7%) as well as the risk of 90-day death (AUC=0.841, sensitivity=76.92%, specificity=91.57%, positive predictive value=74.1%, negative predictive value=92.7%, accuracy=88.1%).

A SOFA score >6 was able to predict the risk of in-hospital death (AUC=0.765, sensitivity=66.67%, specificity=71.13%, positive predictive value=22.2%, negative predictive value=94.5%, accuracy=70.6%) as well as the risk of 90-day death (AUC=0.781, sensitivity=65.38%, specificity=77.11%, positive predictive value=47.2%, negative predictive value=87.7%, accuracy=74.3%).

Conclusion:

Blood urea nitrogen to albumin ratio is an independent risk factor for in-hospital and 90-day mortality in critically ill heart failure patients admitted to hospital.

Key words: Chronic Heart Failure (CHF), Blood Urea Nitrogen (BUN), Serum Albumin, Blood Urea Nitrogen to Serum Albumin Ratio (BAR), Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), Prognosis.

Syrian Arab Republic

Ministry Of High Education

Damascus University

Faculty of Medicine

Internal Medicine Department

Prognostic Value of BUN to Serum Albumin Ratio in Heart Failure Critical Patients in Comparison with SOFA Score

A dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements for the Specialized Higher Studies Certificate in Internal Medicine

By

Dr. Sayel Hamad Albasha

Supervisor

Prof. Dr. Omar Alkassem

2024