الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنة

القيمةُ التَّنبؤيَّةُ لنسبةِ البروتين المُتفاعلِ C إلى ألبومين المصل في الوفيَّاتِ المشفويَّةِ لدى مرضى قصورِ القلبِ الحادِّ

بحثٌ علميٌّ أُعِدَّ لنَيلِ شهادةِ الدِّراساتِ العليا في الأمراضِ الباطنة

إعدادُ طالبِ الدِّراساتِ العُليا

حسن كمال حمدان

بإشراف:

الأستاذ الدكتور

محمد أمين الخطيب

العام الدراسي: $\frac{\mathbf{2024-2025}}{\mathbf{1446-1447}}$

قرار لجنة الحكم وتوقيعات لجنة المناقشة

تصريحٌ خطيٌّ

أنا المُوقِعُ أدناهُ أصرّحُ بعلمي الكامل وقبولي:

١- أنَّ كلَ ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكيَّةً فكريَّةٌ وماليَّةً بالتشاركِ مع جامعةِ دمشق، وأنَّني التزمُ بأخذِ موافقةِ الجامعةِ في حالِ رغبتي بنشرِ البحثِ أو الأطروحةِ أو جزءٍ منها نصَّاً أو مضموناً خارج إطارِ الجامعةِ (من دورِ نشرٍ أو مكتباتٍ أو مواقع الكترونيَّةٍ وغيرها من وسائلِ النَّشرِ).

٢- أنَّهُ لا يوجدُ جزءٌ من هذهِ الأطروحةِ تمَّ اقتباسهُ من عملٍ آخرَ أو أُنجِزَّ للحصولِ على شهادةٍ أخرى في جامعةِ دمشق أو أيَّةِ جامعةٍ أو معهدٍ تعليميّ داخلَ أو خارجَ الجمهوريَّةِ العربيَّةِ السُوريَّةِ.

الاسم والتوقيع

شكر وتقدير

فهرس المحتويات (Table of Contents)

القسم	الصفحة
قائمة الجداول	VIII
قائمة الأشكال والرسوم البيانية	IX
قائمة الاختصارات	X
الملخص	XII
الجزء التمهيدي	
1-المقدمة	1
2- المشكلة البحثية	2
3-تساؤلات البحث	3
4-فرضيات البحث	3
5-مسلمات البحث	3
6- هدف البحث	4
7- أهمية البحث	4
8-حدود البحث	4
9-مناهج البحث وأدواته	5
10- الدراسات المرجعية	7
11- مكونات البحث	8
الباب الأول: القسم النظري	9
الفصل الأول: مقدمة في قصور القلب	10
1-1- تمهيد	10
1-2- مراحل قصور القلب حسب تصنيف ACC/AHA	11
1-3-التصنيف الوظيفي لقصور القلب وفقاً لجمعية القلب بنيويورك(NYHA)	11
1-4- أسباب قصور القلب:	12
1-5- القصة المرضية والفحص السريري	12
1-6-معايير فرامنغهام السريرية لتشخيص قصور القلب	15
1-7-التقييم والاستقصاءات	16
1-7-1-الفحوصات المخبرية	16

1-7-2- الاستقصاءات الأخرى	17
الفصل الثاني: قصور القلب المحافظ على الكسر القذفي	22
2-1-تمهيد	22
2-2-عوامل الخطورة والفيزيولوجيا المرضية فيHFpEF	22
2-3-الأسباب الثانوية لقصور القلب المحافظ على الكسر القذفي	23
2-4-التغيرات البنيوية والوظيفية للعضلة القلبية	24
2-5-الخوارزميات التشخيصية لقصور القلب المحافظ على الكسر القذفي	25
2-6-التشخيص التفريقي لقصور القلب المحافظ على الكسر القذفي(HFpEF)	25
2-6-1 الحالات غير القلبية	25
2-6-2 الحالات القلبية التي تُشبه HFpEF أو تتداخل معه	26
2-7-التدبير والعلاج:	29
2-7-1-أهداف العلاج	29
2-7-2-التقييم والمتابعة المستمرة	29
2-7-3-تدبير المرض المزمن:	30
2-7-4-ضبط النظم في الرجفان الأذيني لدى مرضىHFpEF	31
2-7-5-الحاجة إلى مضادات التخثر	32
2-7-6-انكسار المعاوضة الحاد في قصور القلب المحافظ على الكسر القذفي	33
2-7-8-ما بعد الاستقرار الأولي	34
2-7-8-1-حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين II من النمط الأول	34
2-7-8-2-مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين	36
2-7-8-3-حاصرات مستقبلات القشرانيات المعدنية	36
2-7-8-4-مثبطات مستقبلات الأنجيوتنسين-نيبريليسين	38
2-7-8-5-حاصرات بيتا	39
2-7-8-6-العلاج بمثبطات ناقل الصوديوم والجلوكوز (SGLT2i) في HFpEF	39
2-7-8-7-علاجات أخرى	40
2-7-9-العلاجات المعتمدة على الأجهزة فيHFpEF :	41
2-8-الإنذار(Prognosis)	41
الفصل الثالث: قصور القلب منخفض الكسر القذفي HFrEF عند البالغين	42

3-1-تمهيد	42
3-2-المتابعة والرعاية الوقائية في قصور القلب	42
3-3-التدبير الذاتي لقصور القلب	43
3-4-العلاج الدوائي في HFrEF	43
3-4-1-النظام العلاجي الأولي لمرضى HFrEF (NYHA II–III)	44
3-4-1-1-العلاج بمثبطات نظام الرينين-أنجيوتنسين-نيبريليسين(ARNI) ، مثبطاتACE ، و ARBsفي مرضى HFrEF	46
3-4-1-2استخدام حاصرات بيتا	50
3-4-1-3-حاصرات مستقبلات القشرانيات المعدنية MRAs	52
3-4-1-4-مثبطات SGLT2 في HFrEF	54
3-4-2-تدبير الآثار الجانبية للأدوية في HFrEF :	56
3-4-3-عدم القدرة على تحمل العلاج الدوائي الأولي في HFrEF	59
3-4-4-علاجات أخرى	65
3-5-الأجهزة القلبية القابلة للزرع(CIED)	65
3-6-الإنذار	65
الفصل الرابع: نسبة البروتين المتفاعل c إلى ألبومين المصل CAR في قصور القلب	67
4-1-تمهيد	67
4-2-استخدام النسبة في مرضى قصور القلب	68
القسم العملي	70
الفصلُ الأوَّلُ: هدفُ البحثِ وطريقةُ إجرائِهِ	71
1-1-هدفُ البحثِ:	71
1-2-خلفيَّةُ البحثِ وأهميَّتُهُ	72
1-3-مناهجُ البحثِ وأدواتهُ:	73
1-3-1-مكانُ الدِّراسةِ وزمنُها:	73
1-3-2-تصميمُ البحثِ:	73
1-3-3-معاييرُ الاشتمالِ والاستبعادِ:	74
1-3-4-حجمُ العَّينةِ:	75
1-3-5-طريقةُ الدِّراسةِ:	75
1-3-6-الميزانيَّة:	77

1-3-7-الاعتباراتُ الأخلاقيَّةُ	77
1-3-8-تحليلُ البيانات:	78
1-3-9-الاستمارةُ والموافقةُ المُستنيرةُ:	78
الفصلُ الثَّاني: نَتائجُ البحثِ (Results)	80
2-1-معدَّلُ الوفيَّاتِ داخلَ المستشفى:	80
2-2-مقارنةُ خصائصِ المرضى وفقاً لحدوثِ الوفاةِ داخلَ المستشفى:	81
2-2-1العمر:	81
2-2-2-الجنس:	81
2-2-3-الأمراضُ المُرافقةُ:	83
2-2-4-العلاماتُ الحيويَّةُ عندَ القبولِ:	84
2-2-5-تصنيفُ NYHA لوظيفةِ القلبِ:	84
2-2-6-الكسرُ القذفيُّ البُطينيُّ الأيسرُ (LVEF):	86
2-2-7-التَّحاليلُ المخبريَّةُ عندَ القبولِ:	87
2-3- أداءُ المُشعراتِ في التَّنبُّؤِ بحدوثِ الوفاةِ داخل المستشفى:	89
2-4-مقارنةُ النتائجِ السَّريريَّةِ بين مجموعتي CAR المُرتفعةِ والمُنخفضةِ:	92
2-5-العواملُ المُستقلَّةُ للتَّنبُّؤِ بحدوثِ الوفاةِ داخل المستشفى:	93
الفصلُ الثَّالثُ: المناقشة والمقارنة بالدِّراساتِ العالميَّةِ	94
الفصلُ الرابعُ: الخلاصة، المحدِّداتُ، والتَّوصياتُ	99
4-1-الخُلاصةُ:	99
4-2-المُحدِّداتُ:	99
4-3-التَّوصيات:	100
المراجع	102
الملاحق	114
Abstract	116

قائمة الجداول (List of Tables)

رقم الجدول	محتوى الجدول	رقم الصفحة
	جداول القسم النظري	
1	معايير فرامنغهام لتشخيص قصور القلب	
2	أبرز عوامل الخطورة المرتبطة بـHFpEF	
3	الجرعات الموصى بها لـ MRAs	
4	مقارنة العلاجات الأساسية فيHFrEF	
5	مقارنة حاصرات بيتا فيHFrEF	
6	الأدوية الأساسية في علاجHFrEF	
7	الأدوية الثانوية لعلاجHFrEF	
	جداول القسم العملي	
1	معدَّلُ الوفيَّاتِ داخلَ المستشفى لدى مرضى قصورِ القلبِ الحادِّ في البحثِ	
2	مقارنةُ متوسِّط العمرِ بين مجموعتي البحثِ	
3	مقارنةُ توزُّعِ الذكورِ والإناثِ وفقاً لحدوثِ الوفاةِ داخل المستشفى	
4	مقارنةُ السَّوابقِ المرضيَّةِ وفقاً لحدوثِ الوفاةِ داخل المستشفى	
5	مقارنةُ متوسِّطِ العلاماتِ الحيويَّةِ عندَ القبولِ وفقاً لحدوثِ الوفاةِ داخل المستشفى	
6	مقارنةُ تصنيفِ NYHA لوظيفةِ القلبِ وفقاً لحدوثِ الوفاةِ داخل المستشفى	
7	مقارنةُ LVEF وفقاً لحدوثِ الوفاةِ داخل المستشفى	
8	مقارنةُ متوسِّطِ التَّحاليلِ المخبريَّةِ عندَ القبولِ وفقاً لحدوثِ الوفاةِ داخل المستشفى	
9	أداءُ CAR في التَّنبُّؤِ بالوفيَّاتِ داخل المستشفى مع حسابِ المُؤشِّراتِ	
10	تحليلُ ROC المُقارنِ للمشعراتِ المدروسةِ للتنبُّؤِ بالوفيَّاتِ داخل المستشفى	
11	النَّتائجُ السَّريريَّةُ مُصنَّفةٌ حسبَ مجموعةِ CAR (القيمة الحدية: 1.7)	
12	تحليلُ الانحدارِ اللُّوجستي متعدِّدُ المتغيِّراتِ للعواملِ المُستقلَّةِ المُتنبِّئةِ بالوفيَّاتِ داخل المستشفى	
13	مقارنةٌ بين نتائجِ دراستنا ونتائجِ بعضِ الدراساتِ العالميَّةِ	

قائمة الأشكال (List of Figures)

رقم الشكل	محتوى الشكل	رقم الصفحة
1	توزُّعُ مرضى البحثِ وفقاً لحدوثِ الوفاةِ في المستشفى	
2	مقارنةُ توزُّعِ الذكورِ والإناثِ وفقاً لحدوثِ الوفاةِ داخل المستشفى	
3	مقارنةُ تصنيفِ NYHA لوظيفةِ القلبِ وفقاً لحدوثِ الوفاةِ داخل المستشفى	
4	مقارنةُ LVEF وفقاً لحدوثِ الوفاةِ داخل المستشفى	
5	منحنى ROC لدورِ CAR ومكوّناتها في التَّنبُّؤِ بالوفيَّاتِ داخل المستشفى	
6	منحنى ROC لدورِ CAR ومكوّناتها في التَّنبُّؤِ بالوفيَّاتِ داخل المستشفى في دراسةِ Sonsöz وزملائهِ	

قائمة الاختصارات (Abbreviations List)

الاختصار	المعنى الكامل	الترجمة
ACC/AHA	American College of Cardiology / American Heart Association	الكلية الأمريكية لأمراض القلب/ جمعية القلب الأمريكية
ACEi	Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor	مثبط إنزيم التحويل للأنجيوتنسين
ARB	Angiotensin II Receptor Blocker	حاصر مستقبل الأنجيوتنسين النمط الثاني
ARNI	Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor	مثبط مستقبل الأنجيوتنسين–نيبريليسين
ASPEN	American Society for Parenteral and Enteral Nutrition	الجمعية الأمريكية للتغذية الوريدية والمعوية
BB	Beta Blocker	حاصر بيتا
BNP	B-type Natriuretic Peptide	الببتيد B المدر للصوديوم
CAD	Coronary Artery Disease	داء الشريان الإكليلي
CHF	Congestive Heart Failure	قصور القلب الاحتقاني
CI	Confidence Interval	مجال الثقة
CRT	Cardiac Resynchronization Therapy	العلاج بإعادة التزامن القلبي
DAPA-HF	dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure	اسم دراسة سريرية عن قصور القلب
DELIVER	dapagliflozin Evaluation in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction	اسم دراسة سريرية عن قصور القلب المحافظ على الكسر القذفي
ECG / EKG	Electrocardiogram	تخطيط القلب الكهربائي
EF	Ejection Fraction	الكسر القذفي
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate	معدل الرشح الكبي
EMPEROR-Reduced	empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure	دراسة عن إيمباغليفلوزين في قصور القلب المزمن
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism	الجمعية الأوروبية للتغذية السريرية والاستقلاب
HF	Heart Failure	قصور القلب

جمعية قصور القلب الأمريكية	Heart failure society of America	**HFSA**
قصور القلب المتوسط الانخفاض بالكسر القذفي	Heart Failure with Mildly Reduced Ejection Fraction	**HFmrEF**
قصور القلب المحافظ على الكسر القذفي	Heart Failure with Preserved Ejection Fraction	**HFpEF**
قصور القلب منخفض الكسر القذفي	Heart Failure with Reduced Ejection Fraction	**HFrEF**
نسبة الخطر / معدل ضربات القلب	Hazard Ratio / Heart Rate	**HR**
مزيل الرجفان القابل للزرع	Implantable Cardioverter Defibrillator	**ICD**
البطين الأيسر	Left Ventricle	**LV**
الكسر القذفي للبطين الأيسر	Left Ventricular Ejection Fraction	**LVEF**
حاصر مستقبل القشرانيات المعدنية	Mineralocorticoid Receptor Antagonist	**MRA**
التصوير بالرنين المغناطيسي	Magnetic Resonance Imaging	**MRI**
التصوير النووي متعدد البوابات	Multigated Acquisition Scan	**MUGA**
الشكل السابقي للببتيد المدرّ للصوديوم	N-terminal pro-BNP	**NT-proBNP**
جمعية القلب بنيويورك (تصنيف الأعراض)	New York Heart Association	**NYHA**
مثبط ناقل الجلوكوز والصوديوم−2	Sodium–Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor	**SGLT2i**
التصوير المقطعي بإصدار فوتون واحد	Single Photon Emission Computed Tomography	**SPECT**

المُلخَّصُ

الخلفيَّةُ: يُعدُّ قصورُ القلبِ الحادُّ سبباً رئيسيَّاً لدخولِ المُستشفى مع ارتفاعٍ في مُعدَّلاتِ الوفياتِ داخلَها. يُعدُّ الالتهابُ الجهازيُّ وسوءُ التَّغذيةِ من المُحرِّضاتِ الفيزيولوجيَّةِ المرضيَّةِ الأساسيَّةِ. تُمثِّلُ نسبةُ البروتين المُتفاعلِ–C إلى الألبومين (CAR) علامةً حيويةً جديدةً وبسيطةً تدمجُ كلا المسارين معاً.

الهدفُ: هدَفَت هذهِ الدِّراسةُ إلى تقييمِ القيمةِ التَّنبؤيَّةِ لنسبةِ CAR عندَ القبولِ للوفيَّاتِ داخلَ المُستشفى لدى مرضى قصورِ القلبِ الحادِّ.

الموادُّ والطَّرائقُ: أُجريَت دراسةٌ حشديَّةٌ مُستقبليَّةٌ في مستشفيين جامعيين في دمشق، سوريا، من تشرين الأول 2024 إلى تشرين الأول 2025. شملت الدراسة 135 مريضاً بالغاً مُتتالياً تمَّ قبولهم في المستشفى بتشخيص قصورِ القلبِ الحادِّ. تمَّ حسابُ نسبةِ CAR من مُستويات CRP والألبومين التي قِيست خلالَ 24 ساعةً من القبولِ. كانت نقطةُ النهايةِ الأوَّليَّةُ هي الوفيَّاتُ داخلَ المُستشفى لجميعِ الأسبابِ. قُسِّمَ المرضى إلى مجموعتين: عاليةِ ومُنخفضةِ CAR بناءً على القيمةِ الحديَّةِ المُثلى التي حدَّدها تحليلُ منحنى خصائصِ تشغيلِ المُستقبلِ (ROC). شملتِ التَّحليلاتُ الإحصائيَّةُ الانحدارَ اللُّوجستيَّ أحادي ومُتعدِّدَ المُتغيِّراتِ لتحديدِ المُتنبِّئاتِ المُستقلَّةِ.

النتائج: بلغَ مُعدَّلُ الوفيَّاتِ داخلَ المُستشفى 20%. كان وسيطُ مستوى CAR لدى غيرِ النَّاجين أعلى بشكلٍ ملحوظٍ مُقارنةً بالنَّاجين (7.5 مقابل 1.6، $p < 0.001$). أظهرَ تحليلُ منحنى ROC أنَّ CAR كانت متنبئاً ممتازاً للوفيَّاتِ داخلَ المُستشفى بمساحةٍ تحتَ المُنحنى (AUC) مقدارها 0.824 (فاصل الثقة 95%: 0.730–0.918). كانت القيمةُ الحديَّةُ المُثلى لـ CAR هي > 1.7، مع حساسيَّةٍ 81.5% ونوعيَّةٍ 79.6%. كان للمرضى ذوي CAR المُرتفعةِ (>1.7) مُعدَّلُ وفيَّاتٍ أعلى بشكلٍ ملحوظٍ (43.2% مقابل 8.8%، $p < 0.001$)، واحتاجوا إلى تهويةٍ آليَّةٍ بشكلٍ أكبرَ، وكانت مُدَّةُ إقامتهم في المُستشفى أطول. في التَّحليلِ مُتعدِّدِ المُتغيِّراتِ، بعدَ ضبطِ العُمرِ، وتصنيفِ NYHA، وإشباعِ الأكسجين، ومستويات الكرياتينين، بقيت نسبةُ CAR المرتفعةُ متنبئاً قويَّاً ومُستقلَّاً للوفيَّاتِ داخل المستشفى (نسبةُ الأرجحيَّةِ المُعدَّلةُ = 5.42، $p = 0.005$).

الاستنتاجات: تُمثِّلُ نسبةُ البروتينِ المُتفاعلِ–C إلى الألبومين (CAR) عندَ القبول مُتنبِّئاً قويَّاً وبسيطاً ومُستقلَّاً للوفيَّاتِ داخلَ المُستشفى لدى مرضى قصورِ القلبِ الحادِّ. يُمكنُ أن يُحسِّنَ حسابُها الرُّوتينيُّ من التَّقسيمِ الطَّبقي للمخاطرِ المُبكِّرِ، ممَّا يُساعِدُ الأطبَّاءَ على تحديدِ المرضى ذوي الخطورةِ العاليةِ الذين قد يستفيدونَ من مراقبةٍ أكثرَ كثافةً واستراتيجيَّاتٍ علاجيَّةٍ مُكيَّفةٍ.

الكلمات المفتاحية: قصورُ القلبِ الحادِّ، البروتين المتفاعل–C، الألبومين، الوفيات، الإنذار، علامة حيوية، الالتهاب.

الجزء التمهيدي

1- المقدّمة:

يُعرَّفُ قصـورُ القلبِ (heart failure) (HF) وفقاً للكليَّةِ الأمريكيَّةِ لأمراضِ القلبِ (American College of Cardiology) (ACC) وجمعيَّـةِ القلـبِ الأمريكيَّـةِ (American Heart Association) (AHA) بـأنَّـهُ "متلازمـةٌ سـريريَّةٌ مُعقَّدةٌ تنتجُ عن أي اضـطِّرابٍ هيكليٍّ أو وظيفيٍّ في امتلاءِ البطيناتِ أو قذفِ الدَّمِ من القلبِ، أو كلاهما". [1] تُعرِّفُ الجمعيَّةُ الأوروبيَّةُ لأمراضِ القلبِ قصـــورَ القلبِ بأنَّهُ متلازمةٌ ســـريريَّةٌ ناجمةٌ عن ســـوءِ وظيفةِ القلبِ تتميَّزُ بعلاماتِ وأعراضِ الاحتقانِ الرِّئوي والجهازي، بما في ذلكَ ضـيقُ التَّنفُّسِ، والزلَّةُ التَّنفسـيَّةُ الاضـطجاعيَّةُ، والوذمةُ أمامَ الظنبوبِ، وضـخامةُ الكبد، وانتفاخُ الوريدِ الوداجي.[103] قصورُ القلبِ اضـطِّرابٌ شائعٌ مع انتشارٍ يُقدَّرُ بنحو 26 مليون شـخصٍ في جميعِ أنحاءِ العالمِ. يُسـهِمُ قصـورُ القلب في زيادةِ تكاليفِ الرِّعايةِ الصِّـحيَّةِ، ويقلِّلُ من القدرةِ الوظيفيَّةِ، ويؤثِّرُ تأثيراً كبيراً على نوعيَّةِ الحياةِ.[1]

يُعرَّفُ قصـــورُ القلبِ الحادُّ (acute heart failure) (AHF) بأنَّهُ ظهورٌ ســـريعٌ أو تدريجيٌّ لأعراضِ و/أو علاماتِ قصـورِ القلبِ، ممَّا يدفعُ المريضَ إلى طلبِ رعايةٍ طبيَّةٍ عاجلةٍ. يُشـكِّلُ قصـورُ القلبِ الحادُّ تحديَّاً سـريريَّاً كبيراً، حيثُ يظلُّ سبباً رئيسيَّاً للمراضـةِ والوفيَّاتِ على مُستوى العالمِ، وكذلكَ السَّببَ الأكثرَ شيوعاً لدخولِ المُستشفى بينَ كبارِ السنِّ.[104–105] على الرُّغمِ من التَّقدُّمِ المَلموسِ في تدبيرِ قُصورِ القلبِ المُزمنِ، لا تزالُ النَّتائجُ السَّريريَّةُ لكثيرٍ من مرضـى قصـورِ القلبِ الحادِّ غيرَ مُرضـيةٍ، حيثُ تُشـيرُ التَّسـجيلاتُ العالميَّةُ إلى اسـتمرارِ ارتفاعِ مُعدَّلاتِ الوفيَّاتِ داخلَ المُستشفى (التي تصلُ إلى 10.7%) وخلالَ السَّنةِ الأولى بعدَ التَّشخيصِ (17.4–30%).[106–108]

يُعدُّ الالتهابُ الجهازيُّ وسوءُ التَّغذيةِ حجرين أساسيَّين في الفيزيولوجيا المرضيَّةِ لقصورِ القلبِ ولهما دورٌ بارزٌ في تقدُّمِهِ وتفاقُمِهِ، حيثُ ارتبطَ كلاهُما ارتباطاً وثيقاً بنتائجِ سـريريَّةٍ سـلبيَّةٍ.[109–110] وفي هذا الإطارِ، تبرزُ الحاجةُ المُلحَّةُ إلى وجودِ أدواتٍ تنبؤيَّةٍ بسـيطةٍ وعمليَّةٍ تَسـمحُ للطَّبيبِ بتقييمِ حالةِ المريضِ بسـرعةٍ وتقليصِ خطرِ الوفاةِ، خاصَّـةً أنَّ

نماذجَ التَّقسيمِ الطَّبقي للمخاطرِ الحاليَّةَ غالباً ما تَكونُ مُعقَّدةً وتتضمَّنُ عدداً كبيراً من المُتغيِّراتِ ممَّا يَحدُّ من فاعليَّتِها في المُمارسةِ اليوميَّةِ.[111]

لذلكَ، اتَّجهَ الاهتمامُ البحثيُّ نحوَ العثورِ على واسماتٍ حيويَّةٍ بسيطةٍ وقليلةِ التَّكلفةِ تعكسُ الآليَّتين المَرضيَّتين الرَّئيسيَّتينِ معاً: الالتهابُ وسوءُ التَّغذيةِ. هنا تبرزُ نسبةُ البروتين المتفاعلِ C إلى الألبومين (CAR) كمُرشَّحٍ واعدٍ. فالبروتينُ المتفاعلُ C (CRP) هو علامةُ الالتهابِ الجهازي الأكثرُ استخداماً وموثوقيَّةً،[112] بينما يُمثِّلُ الألبومينُ مؤشِّراً دقيقاً على الحالةِ التَّغذويَّةِ، علماً أنَّ الألبومين هو بروتينُ طورٍ حادٍّ سلبيٌّ تنخفضُ مُستوياتُهُ في حالاتِ الالتهاب.[113]

على الرُّغمِ من أنَّ نسبةَ البروتين المتفاعلِ C إلى الألبومين (CAR) قد تمَّت دراسةُ دورِها التَّنبؤي في سياقاتٍ سريريَّةٍ أخرى مثلَ المُتلازمةِ الإكليليَّةِ الحادَّةِ والمرضى في العنايةِ المُشدَّدةِ،[114–115] فإنَّ الأدلَّةَ على فائدَتِها في التَّنبُّؤِ بالوفيَّاتِ على المدى القصيرِ (الوفاةُ داخلَ المُستشفى) لدى مرضى قصورِ القلبِ الحادِّ لا تزالُ غيرَ حاسمةٍ وتحتاجُ إلى مزيدٍ من البَحثِ. انطلاقاً من هذهِ الفجوةِ المعرفيَّةِ، تهدفُ هذهِ الدِّراسةُ إلى تقييمِ الدَّورِ التَّنبؤي لنسبةِ البروتين المتفاعلِ C إلى الألبومين (CAR) عندَ القُبولِ في المستشفى، وعلاقتها بالوفيَّاتِ النَّاجمةِ عن جميعِ الأسبابِ في مجموعةٍ من المرضى المُصابينَ بقصورِ القلبِ الحادِّ.

2- المشكلة البحثية:

لا يَزالُ قُصورُ القلبِ الحادِ مُعرِّضاً لخَطرِ الوفاةِ على الرُّغمِ منَ التطوراتِ الحَديثةِ في تَدبيرِ وَعلاجِ قصورِ القلبِ. في الآونةِ الأخيرةِ، تبينَ أنَّ نِسبةَ البروتينِ المُتفاعلِ C إلى الألبومينِ تَتنبَّأ بالوَفياتِ النَّاجمةِ عنْ جميعِ الأسبابِ عندَ مَرضَى قُصورِ القلبِ مع انخفاضِ الكَسرِ القَذفيّ. لا يزَالُ الارتباطُ بَينَ نسبةِ البروتينِ المتفاعلِ C إلى نسبةِ الألبومينِ والوفياتِ داخلَ المُستشفى لدى المرضى الذينَ يُعانونَ مِنْ قُصُورِ القلبِ الحادِ بغضّ النَّظرِ عنْ الجزءِ القذفي للبطينِ الأيسرِ غيرَ معروفٍ.

3- تَساؤلاتُ البحثِ:

هل يُوجدُ علاقةٌ هامةٌ بَينَ قُصورِ القلبِ الحادِ وارتفاعِ نسبةِ البروتينِ المتفاعلِ c إلى ألبومينِ المصلِ؟ وهلْ يرتبطُ ذلكَ بمدّةِ البقاءِ في المُستشفى-الإنذارِ-معدلِ البقيا لدى مرضى قصورِ القلبِ؟

4- فرضياتُ البحثِ:

يفترضُ البحثُ بأنَّ نسبةَ البروتينِ المتفاعلِ C إلى ألبومينِ المصلِ مرتبطةٌ بالوفيّاتِ داخلِ المستشفى لدى مرضى قُصورِ القلبِ الحادِّ.

5- مسلّماتُ البحثِ:

يعتبرُ الالتهابُ حجرَ الزاويةِ في الفيزيولوجيا المرضية لقصور القلب الحاد. وأظهرت العديد من الدراساتِ أنّ نقص الألبومين يحمل قيمةً إنذاريةً لكثيرٍ من الأمراضِ القلبيةِ الوعائيةِ ومنها قصورُ القلبِ.

6- هدفُ البحثِ:

الهدف الرئيسي: تقييمُ القيمةِ التَّنبؤيَّةِ لنسبةِ البروتينِ المُتفاعل-C إلى الألبومين (C-reactive protein to albumin ratio) (CAR) عندَ القبولِ في التَّنبُّؤِ بالوفيَّاتِ داخلَ المُستشفى لدى المرضى المُصابينَ بقصورِ القلبِ الحادِّ.

الأهدافُ الفرعيَّةُ:

- تحديدُ العلاقةِ بَينَ نسبةِ CAR عندَ القبولِ وحدوثِ الوفيَّاتِ النَّاجمةِ عن جميعِ الأسبابِ (All-cause mortality) خلالَ فترةِ الاستشفاءِ.
- مقارنةُ القُدرةِ التَّنبؤيَّةِ لنسبةِ CAR مع القُدرةِ التَّنبؤيَّةِ لمُكوّناتها (البروتينِ المتفاعلِ-C ومستوى الألبومين كلّاً على حدةٍ) للتَّنبُّؤِ بالوفيَّاتِ داخلَ المُستشفى.
- تحديدُ القيمةُ الحديَّةِ (Cut-off value) الأمثلُ لنسبةِ CAR التي يمكنُ استخدامُها للتَّنبُّؤِ بمخاطرِ الوفيَّاتِ داخلَ المُستشفى.

- تحديدُ ما إذا كانت نسبةُ CAR هي مؤشِّرٌ مُستقلٌ للوفيَّاتِ داخلَ المستشفى بعدَ ضبطِ المُتغيّراتِ المُربكةِ المُحتَمَلةِ (مثلَ العُمرِ، والوظيفةِ الكلويَّةِ، والشدَّةِ السَّريريَّةِ عندَ التَّظاهُرِ).
- مُقارنةُ الخصائصِ الدِّيموغرافيَّةِ والسَّريريَّةِ والمِخبريَّةِ وطريقةِ السَّيرِ أثناءَ الاستشفاءِ (العلاجاتِ، الاختلاطاتِ، مُدَّةِ البقاءِ) بَينَ مجموعة المرضى ذوي نسبةِ CAR المُرتفعةِ والمجموعةِ ذاتِ النِّسبةِ المُنخفضةِ.

7- أهمية البحث:

معرفةُ دورِ نسبةِ البروتينِ المتفاعلِ C إلى ألبومينِ المصلِ في تحديدِ إنذارِ مرضى قصورِ القلبِ الحادِ المقبولينِ في شُعبِ الإسعاف والعناية المشددة، حيثُ يُمكنُ حسابُ نسبةِ البروتينِ المتفاعلِ C إلى ألبومينِ المصلِ بسهولةٍ وسرعةٍ لتوفر هذين الاختبارين في مشافينا وبالتالي يُمكنُ التنبّؤ بسرعة بدرجة خطورة مرضى قصورِ القلبِ والبدءُ السريعُ بالعلاجٌ.

8- حدود البحث:

على الرُّغمِ من أنَّ حجمَ العيّنةِ (135 مريضاً) كان كافياً لإظهارِ ارتباطاتٍ قويَّةٍ، إلَّا أنَّهُ قد يحدُّ من القوَّةِ الإحصائيَّةِ لاكتشافِ فروقٍ دقيقةٍ، كما هو الحالُ في المُقارنةِ بَينَ مُنحنياتِ ROC. قد تكونُ الدِّراسةُ ذاتُ العينةِ الأكبرِ قادرةً على إثباتِ التَّفوُّقِ الإحصائي لـ CAR على مُكوّناتها بشكلٍ أكثرَ وُضوحاً.

كدراسةٍ قائمةٍ على الملاحظةِ، يُمكنُها إثباتُ الارتباطِ ولكن لا يمكُنها إثباتُ السَّببيَّةِ. على الرُّغمِ من ضبطِ العديدِ من المُتغيّراتِ المُربكةِ، لا يمكنُ استبعادُ تأثيرِ المُتغيّراتِ المُربكةِ المُقاسةِ أو غيرِ المُقاسةِ بشكلٍ كاملٍ.

تمَّ قياسُ CAR عندَ نقطةٍ زمنيَّةٍ واحدةٍ فقط (القبول). قد تُوفِّرُ القياساتُ التَّسلسليَّةُ لـ CAR أثناءَ الإقامةِ في المستشفى رؤى ديناميكيَّةً أكثرَ قيمةً حولَ استجابةِ المريضِ للعلاجِ والتَّطوُّرِ اللَّاحقِ للخطرِ.

استُبعِدَ المرضى الذين يعانونَ من خمجٍ نشطٍ أو أورامٍ خبيثةٍ أو متلازمةٍ إكليليَّةٍ حادَّةٍ لتجنُّبِ التَّأثيرِ المُربِكِ على CRP والألبومين. بينما هذا يقوي العلاقةَ المُحدَّدةَ بقصورِ القلبِ، إلَّا أنَّهُ يَحُدُّ من قابليَّةِ تطبيقِ CAR على هؤلاءِ

المرضــى الذين يعانونَ من أمراضٍ مُرافقةٍ مُعقَّدةٍ، والذين هم في الواقعِ جزءٌ كبيرٌ من مرضــى قصــورِ القلبِ في العالمِ الحَقيقي.

9- مناهج البحث وأدواته:

تصميم الدّراسة: حشديةً مستقبلية شملت مرضى قصور القلب المقبولين في أقسام العناية المشددة والإسعاف في مشفيي المواساة الجامعي والوطني الجامعي في المدة ما بَينَ تشرين الأول 2024 وتشرين الأول 2025 والذين حققوا المعايير التالية:

- **معايير الاشتمال**

ستشملُ الدراسةُ جميعَ مرضــى قصــورِ القلبِ المقبولين في شـعب العناية المشدّدة والإسـعاف في مستشـفيي المواسـاة والأسد الجامعيينِ والذين يحققون الشُّروطَ التَّاليةَ:

- العمر ≤ 18 سنة.
- المرضى المقبولين في المستشفى بتشخيصِ قصورِ القلبِ الحادِّ (AHF) كسببٍ رئيسيٍّ للقبولِ، وفقاً للمعايير التَّشخيصيَّةِ للإرشاداتِ الحاليَّةِ للجمعيَّةِ الأوروبيَّةِ لأمراضِ القلبِ.[116]
- توفُّرُ قياساتٍ لمُستوى البروتين المتفاعل-C والألبومين في الدَّمِ خلالَ أوَّلِ 24 ساعةً من القبول.
- الموافقةُ على الدُّخولِ في الدراسةِ.

- **معايير الاشتمال**

- ✓ العمر أقل من 18 عاماً.
- ✓ وجود خباثاتِ.
- ✓ وجود تشمع كبدِ أو قصور كبديٍّ.
- ✓ عدم وجود قيمة ألبومين أو CRP عند القبول.

- ✓ وجود حالة التهابية أخرى ترفع قيمة CRP.
- ✓ مرضى غير مشخصين قصور قلب سابقاً ومراجعين باحتشاء عضلة قلبية حاد.
- ✓ المرضى غير الموافقين على الدخول في الدراسة.
- ✓ المتلازمة الإكليلية الحادة كسبب أساسي لقصور القلب.
- ✓ سوابق رض حديث أو سوابق جراحية حديثة.
- ✓ المرضى نقص في البيانات القياسية الأساسية (CRPأو ألبومين).
- ✓ نقل المريض إلى قسم آخر أو مستشفى آخر خلال 24 ساعة من القبول، مما يحول دون متابعة النتائج داخل المستشفى.
- ✓ المرضى الذين توفوا في المستشفى في غضون 24 ساعة من القبول.
- ✓ المرضى غير الراغبين في المشاركة.

المواد والطرائق:

تم إجراء ما يلي بعد تحقيق المرضى لمعايير البحث:

- تسجيل معلومات المريض التي تتضمن: العمر– الجنس –السوابق المرضية والدوائية.
- تسجيل الموجودات السريرية وتصوير الصدى القلبي (الكسر القذفي للبطين الأيسر– وجود قصور قلب انبساطي).
- تسجيل الموجودات المخبرية (تعداد الدم الكامل –مستوى ألبومين المصل – مستوى البروتين المتفاعل c– كرياتين المصل –خمائر الكبد).
- تسجيل مدة الاستشفاء وحدوث الوفاة داخل المشفى مع متابعة المرضى خلال 10 أيام من تاريخ القبول.
- تم تدوين معلومات المرضى في استمارة البحث الخاصة، وبعدها تم دراستها احصائيا باستخدام برنامج SPSS وتم استخلاص النتائج.
- مقارنة النتائج مع نتائج الدراسات العالمية المشابهة.

- وضع توصيات بناء على الاستنتاجات التي توصلت لها الدراسة.

10- الدراسات المرجعية:

- ✓ **في دراسةٍ أجريت في ولاية إسطنبول في تركيا عام 2022**، ضمت 374 مريضاً في المستشفى يعانون من قصور القلب غير المعاوض الحاد، وخلال مدة الاستشفاء البالغة عشرة أيامٍ [6–17] يوماً توصلت هذه الدراسة إلى ارتباط نسبة بروتين المتفاعل C إلى نسبة الألبومين بزيادة الوفيات الناجمة عن جميع الأسباب لدى المرضى في المستشفى المصابين بقصور القلب غير المعاوض.[125]
- ✓ **الدراسة الثانية هي مراجعةٌ منهجيةٌ تحليليةٌ نُشرت من قبل قسم الكيمياء السريرية في مستشفى كينغز كوليدج بلندن، المملكة المتحدة، وراجعت الأدبيات المنشورة بَينَ عامي 1980 و2019.** لم تكن تجربةً سريريةً مباشرةً، بل استعرضت نتائج دراساتٍ متعددةٍ شملت آلاف المرضى في سياقات مختلفة. من أبرز الدراسات التي تم تحليلها، دراسةٌ شملت 216 مريضاً تم تقسيمهم إلى أربع مجموعات حسب مستويات البروتين المتفاعل CRP C (<15 أو ≥15 mg/L) وتركيز البري ألبومين (≤20 أو <20 mg/dL)، وأظهرت أن انخفاض البري ألبومين مع CRP منخفضٍ يرتبط بوجود سوء تغذيةٍ بنسبة تصل إلى 49%.

كما استعرضت الدراسة نتائج تجربةٍ على 1056 مريضاً مصاباً برضوضٍ حرجةٍ، قُسّموا حسب كمية السعرات المعطاة عبر التغذية المعوية، وأظهرت أن ارتفاع البري ألبومين كان أوضح في الأسبوع الثالث مع انخفاض CRP، مما يعكس تحسن الحالة الغذائية. كذلك أظهرت دراسة على مرضى القصور الكلوي الحاد أن تركيز البري ألبومين <11 mg/dL ارتبط بزيادة معدل الوفيات داخل المستشفى بنسبة 45%، مقارنة بـ 19.8% لمن لديهم تركيز أعلى، مما يدعم استخدامه كمؤشرٍ تنبؤيٍ للخطورة.

بالمجمل، خلصت الدراسة إلى أن البري ألبومين قد يكون مفيداً كمؤشرٍ مساعدٍ لتقييم التغذية والتنبؤ بالمآل، خاصةً عند انخفاض الالتهاب، لكنه لا يُستخدم بشكلٍ روتينيٍ بسبب تأثره الكبير بالحالة الالتهابية، وغيابه عن معظم التوصيات العالمية مثل ASPEN وESPEN.[126]

11- مكونات البحث:

يتكون هذا البحث من ثلاثة أبواب والمراجع:

الباب الأول:

يضم القسم النظري لموضوع الدراسة ويقسم إلى عدة فصول:

- الفصل الأول: مقدمة عن قصور القلب –أعراضه وعلامته مع التشخيص وطرق التصنيف.
- الفصل الثاني: قصور القلب المحافظ على الكسر القذفي وعلاجه.
- الفصل الثالث: قصور القلب منخفض الكسر القذفي HFrEF وعلاجه.
- الفصل الرابع: نسبة البروتين المتفاعل C إلى ألبومين المصل في قصور القلب الحاد

الباب الثاني:

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

- **الفصلُ الأوَّلُ:** هدفُ البحثِ وطريقةُ إجرائهِ.
- **الفصلُ الثَّاني:** نتائجُ البحثِ.
- **الفصلُ الثالثُ:** المناقشةُ والمقارنةُ مع الدِّراساتِ السَّابقةِ.
- **الفصلُ الرَّابعُ:** الخلاصةُ، المُحدِّداتُ، والتَّوصياتُ.

قائمة المراجع والملاحق

الباب الأول: القسم النظري

الفصل الأول: مقدمة في قصور القلب

Introduction in Heart Failure

1-1- تمهيد:

يُعرّف **قصور القلب (Heart Failure – HF)** وفقاً للكلية الأمريكية لأمراض القلب (ACC) وجمعية القلب الأمريكية (AHA)بأنه **متلازمةٌ سريريةٌ معقدةٌ** ناتجةٌ عن أي خللٍ بنيويٍ أو وظيفيٍ في **امتلاء البطين أو قذف الدم منه.** يعدُّ قصور القلب اضطراباً شائعاً على مستوى العالم، ويرتبط بمعدلات **مراضةٍ ووفياتٍ مرتفعةٍ.** ويُقدّر عدد المصابين بقصور القلب الاحتقاني (CHF) عالمياً بحوالي 26مليون شخص، مما يؤدي إلى زيادة تكاليف الرعاية الصحية، وانخفاض القدرة الوظيفية، وتأثيرٍ كبيرٍ على جودةِ الحياة .لذلك فإنّ التشخيص الدقيق والعلاج الفعّال ضروريان لتقليل الاستشفاء المتكرر، وخفض معدلات المراضة والوفيات، وتحسين نتائج المرضى.[1]

تتنوع أسباب قصور القلب بشكلٍ كبيرٍ، وتُعدُّ أمراض القلب الإقفارية (Ischemic Heart Disease) السبب الرئيسي. يركز التدبير العام لقصور القلب على تخفيف الاحتقان الجهازي والرئوي، وتحقيق الاستقرار الديناميكي الدموي بغض النظر عن السبب. ويتطلب علاج قصور القلب نهجاً متعدد الجوانب يشمل:

- تثقيف المرضى.
- إعطاء الأدوية المثلى.
- الحد من النوبات الحادة.

وفقاً لتوصيات ACC/AHA لعام 2022، يُصنّف المرضى وفق **الكسر القذفي للبطين الأيسر(LVEF)** ، وتُدمج المعايير السريرية والمخبرية لتحديد **مرحلة المرض** .كما تُستخدم **تصنيفاتُ جمعيةِ القلبِ بنيويورك (NYHA)** لتحديد **القدرة الوظيفية وشدة الأعراض،** وهي تصنيفاتٌ **تُحدّدُ بشكلٍ ذاتيٍ من قبل الأطباء** وتُستخدمُ على نطاقٍ واسعٍ لتوجيه العلاج. يعتمد تدبير المرضى على **تصنيفهم ومرحلتهم المرضية.**

تُستخدم المعاييرُ التاليةُ لتصنيف قصور القلب بناءً على الكسرِ القذفي للبطين الأيسر LVEF :

- قصور القلب منخفضُ الكسرِ القذفي (HFrEF): الكسرُ القذفي للبطين الأيسر ≥ 40٪.

- قصور القلب منخفض الكسر القذفي بشكلٍ طفيفٍ: الكسر القذفي للبطين الأيسر بَينَ 41٪ إلى 49٪ مع وجودِ دلائلٍ على قصور القلب (مشعراتٌ قلبيةٌ حيويةٌ مرتفعةٌ تلقائياً أو عند التحفيز، أو ارتفاعُ ضغوطِ الامتلاءِ القلبي)
- قصور القلب المحافظ على الكسر القذفي(HFpEF) : الكسر القذفي للبطين الأيسر ≥ 50٪ مع وجود دلائلٍ على قصور القلب.
- قصور القلب مع تحسنٍ في الكسرِ القذفي: الكسر القذفي للبطين الأيسر ٪40 >، مع وجود دليلٍ سابقٍ بأن الكسر القذفي كان ≥ 40٪.[1]

1-2- مراحل قصور القلب وفق تصنيف ACC/AHA هي وفق التالي:

- **المرحلةA** : معرضونَ لخطرِ الإصابةِ بقصورِ القلبِ. لا توجدُ أعراضٌ حاليةٌ أو سابقةٌ، ولا مرضٌ قلبيٌ بنيويٌ، ولا دليلٌ على ارتفاعِ المشعراتِ الحيويةِ القلبيةِ، لكن توجد عواملُ خطرٍ. تشمل عوامل الخطر: ارتفاعَ ضغطِ الدمِ، الداءُ السكريُ، المتلازمةُ الاستقلابيةُ، الأدويةُ ذات السميَّة القلبية، أو وجود طفرةٍ وراثيةٍ مرتبطةٍ باعتلال العضلة القلبية.
- **المرحلةB** : ما قبل قصور القلب. لا تظهرُ على المرضى علاماتٌ أو أعراضُ قصورِ القلبِ، لكن لديهم عواملُ خطرٍ ومرضٌ قلبيٌ بنيويٌ، أو دليلٌ على ارتفاعِ ضغوطِ الامتلاءِ القلبي (عن طريق تقييمٍ غازيٍ أو غيرَ غازيٍ)، أو مشعراتٌ قلبيةٌ مرتفعةٌ بشكلٍ مستمرٍ دون وجود أسبابٍ أخرى لارتفاعها مثل داءٍ كلويٍ مزمنٍ أو التهابِ العضلة القلبية.
- **المرحلةC** : قصور قلبٍ عرضيٍ. لدى المرضى أعراضٌ حاليةٌ أو سابقةٌ لقصورِ القلبِ.
- **المرحلةD** : قصور قلبٍ متقدمٍ. يعاني المرضى من أعراضٍ مستعصيةٍ معيقةٍ لحياتهم اليومية أو تؤدي إلى دخولٍ متكررٍ للمستشفى، رغم تلقيهم علاجاً طبياً موجّهاً وفقاً للإرشادات.

1-3-التصنيف الوظيفي لقصور القلب وفقاً لجمعية القلب بنيويورك(NYHA) :

يجب استخدام التصنيف التالي لأعراض قصور القلب بالنسبة لمرضى قصور القلب في المرحلتين C وD وفقاً لجمعية القلب بنيويورك(NYHA) :

- **الدرجةI** : ظهور الأعراض مع نشاطٍ يفوق المستوى المعتاد.
- **الدرجةII** : ظهور الأعراض مع مستوى النشاط المعتاد.
- **الدرجةIII** : ظهور الأعراض مع نشاطٍ بسيطٍ.
  - **الدرجةa III** : لا يوجد ضيق نفسٍ أثناء الراحة.
  - **الدرجةb III** : بدايةٌ حديثةٌ لضيق النفس أثناء الراحة.
- **الدرجةIV** : وجود الأعراض أثناء الراحة.[2]

1-4- أسباب قصور القلب:

تُعد أسباب قصور القلب واسعة النطاق، إلا أن داء الشريان الإكليلي (CAD) المسبب لداء القلب الإقفاري يُعتبر السبب الأكثر شيوعاً. يجب بذل كلَّ جهدٍ ممكنٍ لتحديد العوامل المسببة للمساعدة في توجيه استراتيجيات العلاج. يُمكنُ تصنيف المسببات بشكلٍ عامٍ إلى أمراضٍ قلبيةٍ داخليةٍ وإمراضياتٍ ارتشاحيةٍ وخلقيةٍ وصماميةٍ ومرتبطةٍ بالتهاب العضلة القلبية وقصورٍ قلبيٍ عاليٍ النتاج، أو ثانويةٍ لأمراضٍ جهازيةٍ.[3] تتداخل هذه التصنيفات بشكلٍ كبيرٍ.

أكثر أربع مسببات شيوعاً، والمسؤولة عن حوالي ثلثي حالات قصور القلب، هي: داء القلب الإقفاري، مرض الانسداد الرئوي المزمن(COPD) ، الداء القلبي المرتبط بارتفاع الضغط الشرياني، والداء القلبي الرثوي. تُسجّل الدول ذات الدخل المرتفع معدلاً أعلى من داء القلب الإقفاري ومرض الانسداد الرئوي المزمن، بينما تُسجّل الدول ذات الدخل المنخفض معدلاً أعلى من داء القلب المرتبط بارتفاع الضغط الشرياني، اعتلال العضلة القلبية، الداء القلبي الرثوي، والتهاب العضلة القلبية.

1-5- القصة المرضية والفحص السريري

يعتمد تشخيص وتصنيف قصور القلب بشكلٍ أساسيٍ على وجود الأعراض وشدّتها، بالإضافة إلى نتائج الفحص السريري. يُعد أخذ تاريخٍ مفصّلٍ للأعراض، والحالات الطبية المرافقة، والقدرة الوظيفية أمراً ضرورياً لعلاج المريض بشكلٍ مناسبٍ.

يظهر قصور القلب الاحتقاني الحاد (Acute CHF) بشكلٍ رئيسيٍ بعلامات الاحتقان، وقد يترافق أيضاً مع نقصِ التروية العضوية أو الصدمة القلبية المنشأ .[4]

أكثر الأعراض شيوعاً هي ضيق النفس (الزلة التنفسية)، ويجب تصنيفه إلى:

- زلةٍ جهديةٍ.
- زلةٍ اضطجاعيةٍ.

وقد تكون حادةٌ أو مزمنةٌ.

تشمل الأعراض الأخرى الشائعة:

- ألم صدري.
- فقدان الشهية (نتيجة احتقان الكبد، وذمة الأمعاء، وانخفاض التروية الحشوية).
- تعب أثناء الجهد.
- سعال أثناء الاستلقاء (بسبب الزلة الاضطجاعية).
- انزعاج بطني (بسبب احتقان الكبد أو الحبن).
- خفقان القلب، تدني الوعي، أو الغشي (في حالات اضطراب النظم).
- وذمة، خاصة في الأطراف السفلية، مما يحد من الحركة والتوازن، وقد يزيد وزن الجسم والماء الكلي أكثر من 9 كغ.

يظهر المرضى في الحالات الحادة بزلةٍ تنفسيةٍ واضحةٍ وزلةٍ اضطجاعيةٍ وزلةٍ تنفسيةٍ ليليةٍ انتيابيةٍ. أما في الحالات المزمنة، فغالباً ما يقلّل المرضى من نشاطهم البدني، مما يُخفي الأعراض.

من الضروري تحديد مسببات التفاقم الحاد، مثل:

- الانتان الحديث.
- عدم الالتزام بالأدوية القلبية.
- استخدام مضادات الالتهاب غير الستيرويدية(NSAIDs) .
- زيادة تناول الملح.

الفحص السريري

تختلف نتائج الفحص وفق مرحلة المرض وحدّته. قد يُظهر المرضى أعراضاً معزولةً لقصور القلب الأيسر أو الأيمن أو مزيجاً من الاثنين.

يشمل **المظهر العام** للمرضى المصابين بقصور القلب الاحتقاني الشديد أو المتفاقم الحاد: القلق والتعرق وتسرّع القلب والزلة التنفسية. قد يظهرُ الهزال على المرضى المصابين بقصور القلب المزمن المتفاقم.

فحص الصدر:

- يدلُّ وجود خراخرٍ رئويةٍ على قصور قلبٍ متوسط إلى شديد.
- قد يظهر الوزيز في الحالات الحادة.
- يظهر القشع الرغوي المدمى مع الاحتقان الرئوي الشديد.
- لا ينفي غياب الخرخرة وجود الاحتقان.

علامات أخرى:

- انتباج الوريد الوداجي(JVD) .
- الجزر الكبدي–الوداجي (زيادةٌ مستمرةٌ في ضغط الوريد الوداجي >4 سم بعد الضغط على الكبد والمريض في وضعية 45°).

قد تظهر علاماتُ نقصِ التروية**ِ في المرحلة D من قصور القلب** مثل:

- هبوط الضغط الشرياني.
- نقص عود امتلاء الشعيرات الدموية.
- برودة الأطراف.
- ضعف الإدراك.
- نقص النتاج البولي.
- نبض متناوب (Pulsus Alternans) يدل على سوء وظيفةٍ بطينيةٍ شديدةٍ.
- نبض غير منتظم في حالات الرجفان الأذيني أو النبضات المنتبذة.
- وجود درجة من الوذمة المحيطية في معظم الحالات.[5]

تُستخدم **زيادة الوزن** لتقييم فرط الحمل، ويُعد الوزن اليومي الدقيق أداة متابعةٍ فعالةٍ.

نتائج الفحص القلبي

تشمل نتائج الفحص القلبي:

- صوت قلبي ثالث(S3 Gallop) .
- انزياح قمة القلب (توسع القلب).
- نفخات صمامية مثل:
  - النفخة الانقباضية الشاملة في القصور التاجي أو قصور مثلث الشرف.
  - النفخة القذفية الانقباضية في تضيق الأبهر.
  - النفخة الانبساطية المبكرة في قصور الأبهر.

في حالات فرط التوتر الرئوي:

- صوت P2 مجسوسٌ أو مرتفعٌ.
- بروزٌ قصّيٌ.

في أمراض القلب الخلقية:

- تعجّر الأصابع.
- زرقة.
- انقسام الصوت القلبي الثاني.

الصوت الثالث (S3) هو العلامة المبكرة والأكثر أهمية المرتبطة بقصور القلب.[6]

في الداء القلبي الناتج عن ارتفاع الضغط:

- صوتٌ رابعٌ (S4) أو صوتٌ A2 مرتفعٌ.

في قصور القلب المحافظ على الكسر القذفي:

- صوت S4 مرتبطٌ بانخفاضِ مطاوعةِ البطين.

1-6-معايير فرامنغهام السريرية لتشخيص قصور القلب

تتطلبُ معايير فرامنغهام لتشخيص قصور القلب وجودَ معيارينِ كبيرينِ، أو معيار كبير واحد مع معيارين صغيرين لإثبات التشخيص. تُعد هذه الأداة التشخيصية السريرية عاليةَ الحساسية لتشخيص قصور القلب، لكنها منخفضة النوعية نسبياً.

معايير فرامنغهام لتشخيص قصور القلب هي كما يلي:[5]

جدول (1): معايير فرامنغهام لتشخيص قصور القلب

المعايير الكبرى	المعايير الصغرى
وذمة رئة حادة	وذمة الكاحل
ضخامة القلب	زلة تنفسية جهدية
جزر كبدي–وداجي	ضخامة كبدية
انتباج أوردة العنق	السعال الليلي
زلة تنفسية ليلية انتيابية أو زلة اضطجاعية	انصباب الجنب
خراخر رئوية	تسرّع القلب (معدل ضربات القلب> 120ضربة\د)
صوت قلبي ثالث (S3 Gallop)	

1-7-التقييم والاستقصاءات

1-7-1-الفحوصات المخبرية

تشملُ الفحوصاتُ المخبريةُ الموصى بها للمرضى المصابين بقصور القلب ما يلي:

تعداد الدم الكامل (CBC) :قد يشير إلى وجود فقر دمٍ أو ارتفاع الكريات البيض، مما يدل على وجود انتانٍ قد يكون محفّزاً لقصور القلب الاحتقاني.

الوظيفة الكلوية: يُعد تقييم الوظائف الكلوية أمراً ضرورياً لجميع المرضى، حيث يُظهر مدى أذية الكلية المرتبطة بقصور القلب، ويساعد في اختيار العلاج المناسب. يجب تحديد الوظيفة الكلوية القاعدية قبل البدء بالأدوية مثل مثبطات الرينين–أنجيوتنسين–ألدوستيرون، مثبطات ناقل الصوديوم والغلوكوز–2 (SGLT–2)، أو المدرّات البولية. يُعد مستوى الصوديوم في الدم مؤشراً تنبؤياً للوفاة في حالات قصور القلب المزمن. وقد أظهرت دراسة OPTIME–CHFارتباط نقص صوديوم الدم بزيادة خطر الوفيات المشوفية وخلال 30 يوماً.[7]

خمائر الكبد: يُجرى تقييم الوظيفة الكبدية بشكلٍ روتينيٍ، حيث أن الاحتقان الكبدي الثانوي لقصور القلب قد يؤدي إلى ارتفاع مستويات ناقلة غاما غلوتاميل، ناقلة أمين الأسبارتات، وناقلة أمين الألانين.[8]

فحوص البول: قد يكون مفيداً في التشخيص، يجب إجراء الرحلان الكهربائي للبول والمصل، واختبارات السلاسل الخفيفة الأحادية النسيلة في حال الاشتباه بالداء النشواني. ويُمكنُ إجراء ومضان العظام إذا استمرت الشكوك السريرية رغم سلبية الفحوصات.[1]

الببتيد B المدر للصوديوم (BNP): تساعد مستويات BNP أو NT–ProBNP في التمييز بَينَ الأسباب القلبية وغير القلبية للزلة التنفسية في الحالات غير الواضحة. يُعد BNP مؤشراً مستقلاً على زيادة ضغط نهاية الانبساط في البطين الأيسر، ويُستخدم لتقييم خطر الوفاة. ترتبط مستوياته بتصنيف جمعية القلب بنيويورك، وتُستخدم بشكلٍ أساسيٍ كمؤشر لتقييم فعالية العلاج. NT–ProBNP هو الجزء الطرفي غير الفعّال كيميائياً منBNP ، ويتميز بعمر نصفٍ أطولٍ. تختلف نسبة NT–ProBNP إلى BNP وفق الأمراض المرافقة، وقد تكون أداة مفيدة مستقبلاً.[9]

لا يُنصح باستخدام الببتيد المدر للصوديوم لتوجيه خطة العلاج في الحالات التي يكون فيها العرض السريري واضحاً. يجب أن يُؤخذ بعين الاعتبار أن مستويات BNP و NT–ProBNPقد تكون مرتفعةٌ في حالات ضعف الوظيفة الكلوية، الرجفان الأذيني، وكبار السن. بينما قد تكون منخفضةً بشكلٍ خاطئٍ في حالات السمنة، قصور الغدة الدرقية، وقصور القلب المتقدم بسبب التليف العضلي القلبي.

الخمائر القلبية: يشير ارتفاع تروبونين I أو T بشكلٍ مستمرٍ إلى وجود إصابة عضلية قلبية مستمرة، ويرتبط بنتائجٍ سلبيةٍ وزيادة خطر الوفاة.

1-7-2- الاستقصاءات الأخرى

- **تخطيط القلب الكهربائي**

قد يُظهر تخطيط القلب الكهربائي (ECG) دلائلاً على احتشاءٍ سابقٍ، تضخماً في حجرات القلب، تأخراً في التوصيل داخل البطيني، أو اضطراباً في نظم القلب. يُمكنُ أن يوفر هذا الفحص أيضاً مؤشراتٍ على مسبباتٍ محددةٍ. يُلاحظ نمط الفولتاج المنخفض ونمط الاحتشاء الكاذب في حالات الداء النشواني القلبي. وتُشاهد موجة إبسيلون في اعتلال البطين الأيمن المحدث باضطراب النظم(ARVC) . كما يُشير تخطيط القلب إلى وجود عدم التزامن البطيني، حيث يُعد طول مركب QRS لأكثر من 120 ميلي ثانية مؤشراً على استجابة المريض للعلاج بالأجهزة في حالات قصور القلب.

- **صورة الصدر البسيطة:**

تُستخدم صور الأشعة الصدرية لتقييم درجة الاحتقان الرئوي وشكل القلب (لتحديد وجود تضخمٍ قلبيٍ). تشمل العلامات الدالة على قصور القلب الاحتقاني في صور الأشعة الصدرية: تضخمُ ظلِ القلب، وذمةٌ في قواعد الرئتين، واحتقانٌ وعائيٌ. قد تُشاهد خطوط كيرلي B في صور الأشعة في حالات قصور القلب الشديدة. غياب هذه العلامات لدى المرضى الذين لديهم عرضٌ سريريٌ لقصور القلب لا ينفي وجود الحالة.[5]

- **تصوير الصدى القلبي:**

لا يُثبت أو ينفي التشخيص بمفرده، لكنه يساعد في كشف علاماتٍ متوافقةٍ مع قصور القلب وتحديد الأسباب المحتملة مثل:

  - ضعف الانقباض أو الانبساط في البطين الأيسر.
  - سوء وظيفة الصمامات.

ومع ذلك، قد يكون من الصعب الحصول على نوافذٍ صوتيةٍ مناسبةٍ لدى بعض الفئات مثل:

- المرضى الذين يعانون من السمنة المفرطة.
- النساء الحوامل.
- المرضى الموضوعين على التهوية الآلية.

يُعد تخطيط صدى القلب عبر المريء (TEE) خياراً بديلاً مناسباً في هذه الحالات.

للحصول على صورٍ صدويةٍ دقيقةٍ، يجب ضبط معدل ضربات القلب بشكل كافٍ لدى المرضى المصابين باضطرابات النظم السريعة.[5]

الاكتفاء بقياس الكسر القذفي (LVEF) غيرُ دقيقٍ لأن نصف المرضى المصابين بقصور القلب لديهم كسر قذفي سوي كما أن بعض المرضى ذوي الكسر القذفي المنخفض لا يعانون من متلازمة قصور القلب سريرياً.

- **معظم المرضى لديهم شذوذ واحد أو أكثر في تصوير الصدى القلبي** مثل:
  - انخفاض الكسر القذفي للبطين الأيسر.

- سوء الوظيفة الانبساطية.
- ضخامة البطين الأيسر.
- تضيق أو قصور صمامي.
- توسع الأذينة اليسرى.
- ارتفاع التوتر الرئوي التقديري.

أهم المؤشرات الصدوية:

- حجم الأذينتين والبطينين: يساعد في تحديد سبب المرض ومدة تطوره، مثل التوسع الرباعي الحجرات في اعتلال العضلة القلبية التوسعي.
- الوظيفة الانقباضية الشاملة للبطينين: تقييم الكسر القذفي لكل من البطين الأيسر والأيمن.
- وظيفة البطين الأيسر الانبساطية.
- اضطرابات حركة الجدار الناحية: توحي بوجود الداء القلبي الإكليلي، لكنها قد تظهر أيضاً في حالات أخرى مثل اعتلال العضلة القلبية التوسعي.

تقييم أمراض القلب الأخرى:

- أمراض التامور: مثل التسمك في التهاب التامور العاصر أو الانصباب، وقد يترافق مع سطام.
- أمراض الصمامات القلبية: تُقيّم وفق كل صمام على حدة.

التقييم الديناميكي الدموي غير الغازي:

- **الضغط الشعري الرئوي(PCWP)** : يُقدّر بنسبة 'E/e عبر دوبلر الأنسجة، والنسبة 15<'E/e تشير إلى PCWP >15مم زئبق.
- **ضغط البطين الأيمن والتوتر الرئوي** :يُقدّر عبر سرعة القلس عبر الصمام مثلث الشرف.
- **ضغط الأذينة اليمنى** :يُقدّر من حجم الوريد الأجوف السفلي وتغيره التنفسي.

- **النتاج القلبي** :يُقدّر باستخدام دوبلر الموجة النبضية من مخرج البطين الأيسر.[10]

- **القثطرة القلبية:**

غالباً ما تكون ضروريةً لتشخيص اعتلال العضلة القلبية الإقفاري، ويُمكنُ أن تساعد في التقييم الدقيق للضغوط داخلَ القلب، مثل الضغط الانبساطي النهائي للبطين الأيسر أو التوتر الرئوي.

- **التصوير المقطعي المحوسب:**

يُمكنُ استخدام التصوير المقطعي المحوسب (CT) لتقييم داء الشريان الإكليلي لدى المرضى الشباب الذين يعانون من سوء وظيفة البطين، إذ إن المرضى الأكبر سناً غالباً ما يكون لديهم تكلسات قاعدية. كما يُمكنُ استخدام التصوير المقطعي في حالات أمراض القلب الخلقية المسببة لقصور القلب. وقد يساعد التصوير القلبي المقطعي في كشف الأورام المسببة لقصور القلب، كما يُستخدم أيضاً لتقييم سلامة الدعامات والطعوم.

- **تصوير إرواء العضلة القلبية**

يساعد تصوير إرواء العضلة القلبية باستخدام تقنية SPECT في تحديد وجود الإقفار لدى المرضى الذين تم تشخيصهم حديثاً بسوء وظيفة البطين الأيسر ولم يخضعوا لقثطرة الشرايين التاجية. يُعد هذا الفحص مفيداً بشكلٍ خاصٍ لتقييم داء الشريان الإكليلي لدى المرضى الذين لا يملكون تاريخاً مرضياً للإقفار ولكن لديهم ارتفاع في التروبونين.

يُقيّم تصوير إرواء العضلة القلبية المقترن بتخطيط القلب الكهربائي (ECG–gated) الكسر القذفي للبطين الأيسر، حركة الجدار الناحية، وسماكة الجدار الناحية. قد تتأثر دقة قياس الكسر القذفي في هذا الفحص لدى المرضى الذين يعانون من اضطراباتٍ نظميةٍ، كثافةٍ منخفضةٍ، أو امتصاصٍ خارج قلبيٍ للمادة المشعة.

تُعد الصور المقترنة بتخطيط القلب الكهربائي مفيدةً أيضاً في التعرف على العيوب الاصطناعية الظاهرة في تصوير SPECT، مثل تأثير نسيج الثدي أو التوهين الحاجزي.[11]

- **التصوير بالرنين المغناطيسي القلبي:**

أصبح التصوير بالرنين المغناطيسي القلبي أداةً أساسيةً في الحالات التي يوجد فيها تناقض بَينَ المرحلة السريرية للمرض ونتائج تخطيط صدى القلب. يساعد هذا الفحص في التقييم الدقيق للحجم، حجم الحجرات، ووظيفة البطينين.

كما يُستخدم لتقييم مرحلة أمراض الصمامات القلبية بشكلٍ مفصلٍ، ويُعد أداةً فعالةً لتقييم أمراض القلب الخلقية المعقدة. يُمكنُ أيضاً استخدام التصوير بالرنين المغناطيسي القلبي لتقييم الحالات المرضية بشكلٍ غيرَ غازيٍ، مثل التهاب العضلة القلبية، اعتلال العضلة القلبية التوسعي، اعتلال العضلة القلبية الارتشاحي، أو سوء وظيفة البطين الأيمن المحدث باضطراب النظم.[12]

- **التصوير النووي متعدد البوابات**

يُعد التصوير النووي متعدد البوابات (MUGA) تقنية تصوير موثوقة لتقييم الكسر القذفي، ويُستخدم لدى المرضى الذين تظهر لديهم تباينات في قياسات الكسر القذفي بَينَ الفحوصات المختلفة.[11]

- **التصوير الجهدي غير الغازي**

يشمل التصوير الجهدي غير الغازي كلاً من تخطيط صدى القلب تحت الجهد، التصوير بالرنين المغناطيسي القلبي الجهدي، وتصوير SPECT الجهدي. تُستخدم هذه الفحوصات لتقييم جدوى إعادة التوعية الإكليلية لدى المرضى المصابين باعتلال العضلة القلبية الإقفاري.

- **الفحوصات الوراثية**

تُجرى الفحوصات الوراثية لتحديد الطفرات الجينية المسببة لاعتلالات العضلة القلبية، مثل طفرات جين تيتين، لامينين AأوC ، السلسلة الثقيلة للميوزين، وتروبونين T القلبي.[13]

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

Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

2-1-تمهيد:

قصور القلب المحافظ على الكسر القذفي(HFpEF) ، المعروفُ سابقاً باسم قصور القلب الانبساطي، يُعرّف حالياً بأنه وجود كسر قذفي للبطين الأيسر ≤50% مع دليلٍ على ارتفاعٍ عفويٍ أو محرّضٍ في ضغوط امتلاء البطين الأيسر. يُشكّل هذا النوع ما لا يقل عن 50% من حالات قصور القلب.

ورغم تشابه الأعراض والعلامات السريرية مع الأنواع الأخرى من قصور القلب، إلا أن الآليات الفيزيولوجية المرضية والعوامل المسببة تختلف بشكلٍ كبيرٍ، مما يجعل تشخيصَ HFpEF تحدياً سريرياً.

المرضى المصابون بـ HFpEF يُظهرون معدلات وفاةٍ أعلى لجميع الأسباب، وانخفاضاً في جودة الحياة، بالإضافة إلى عبءٍ اقتصاديٍ كبيرٍ على النظام الصحي.

2-2-عوامل الخطورة والفيزيولوجيا المرضية فيHFpEF :

- تختلف عوامل الخطورة والمسببات والآليات المرضية في HFpEF بشكلٍ كبيرٍ عن تلك الموجودة في قصور القلب مع كسرٍ قذفيٍ منخفضٍ(HFrEF) .
- يُعد HFpEF متلازمةً سريريةً متنوعةً،[19] ويعد التقدم في العمر العامل الأكثر تأثيراً في جميع أنواع قصور القلب، لكنه يؤثر بشكل أكبر على تطور HFpEF مقارنةً بـHFrEF .[14]
- يُمكنُ أن يُصاب الأفراد دون سن 65 بـHFpEF ، مما قد يُشير إلى نمط خاص مرتبط بالعمر.[15]
- يتأثر بشكل مماثل من لديهم رجفانٌ أذينيٌ والإناث وارتفاع التوتر الرئوي.[16] السمنة والسكري من النوع الثاني هما أيضاً من أبرز عوامل الخطورة والتنبؤ بـHFpEF ،[16] ويميل المرضى المصابون بالسمنة و HFpEFإلى أن يكونوا أصغر سناً من نظرائهم ذوي مشعر كتلة جسم طبيعي.[17] ورغم أن ارتفاع الضغط الشرياني عامل خطورة شائع، إلا أن السمنة تُعد عاملاً أكثر تأثيرٍ لدى المرضى من أصول إفريقية أو لاتينية.[18]

- لا ينشأ HFpEF عادةً عن حالة سريرية واحدة محددة، بل يظهر لدى مرضى لديهم مجموعة من عوامل الخطورة، وقد لا يُشير العامل الغالب إلى نمط معين، مما يُبرز الطابع غير المتجانس للمرض.[19]

جدول (2): أبرز عوامل الخطورة المرتبطة بـHFpEF

أبرز عوامل الخطورة المرتبطة بـHFpEF :	
• التقدم في العمر • الجنس الأنثوي • السكري من النوع الثاني • السمنة • توقف التنفس أثناء النوم • ارتفاع الضغط الشرياني	• ارتفاع التوتر الرئوي • مرض الانسداد الرئوي المزمن • نقص الحديد (مع أو بدون فقر دم) • داء الشريان الإكليلي • الرجفان الأذيني • اضطرابات النظم [19]

لا تزال الآلية المرضية الدقيقة لكل عاملٍ من هذه العوامل غير مفهومةٍ بشكلٍ كاملٍ.

2-3-الأسباب الثانوية لقصور القلب المحافظ على الكسر القذفي

- يحدث HFpEF الثانوي نتيجة حالات سريرية تؤدي مباشرة إلى قصور القلب، وتُعرف أحياناً باسم "مقلدات HFpEF"،[19] ومن هذه الحالات: اعتلالات العضلة القلبية الحاصرة أو الضخامية (بمختلف أسبابها) – التهاب التامور العاصر – أمراض الصمامات القلبية.[19،20]

أسباب انكسار المعاوضة الحاد لقصور القلب المحافظ على الكسر القذفي:

تشمل الحالات القلبية وغير القلبية التي قد تُسبب انكسار المعاوضة الحاد، دون أن تقتصر على:

- إصابة كلوية حادة أو تفاقم مرض كلوي مزمن.
- فقر الدم.
- مرض رئوي مزمن أو تفاقمه.
- اضطرابات النظم، خاصة النظم السريعة مثل الرجفان الأذيني حديث البدء.
- الخمج.

- الإقفار القلبي.
- زيادة تناول الملح أو احتباس السوائل.
- عدم الالتزام بالأدوية، بما في ذلك خوافض الضغط أو المدرّات.
- ارتفاع الضغط الشرياني غير المضبوط أو السيئ الضبط.

2-4-التغيرات البنيوية والوظيفية للعضلة القلبية:

- تؤدي العمليات الخلوية والنسيجية إلى إعادة تشكيلٍ بنيويٍ للبطين الأيسر، وانخفاضٍ في احتياطه، وخللٍ ديناميكيٍ دمويٍ، مما يؤدي إلى سوءٍ وظيفيٍ في الأعضاء الأخرى.
- رغم الاعتقاد السابق بأن HFpEF يظهر فقط في حالات إعادة تشكيلٍ بطينيٍ مركزيةٍ، إلا أن الدراسات الحديثة أظهرت إمكانية ظهوره في أيّ نمطٍ من أنماط إعادة تشكيل القلب، بل إن بعض المرضى لديهم بنيةٌ بطينيةٌ طبيعيةٌ.[21]
- أبرز علامة ديناميكية دموية في HFpEF هي ارتفاع ضغط الامتلاء البطيني الأيسر (LVFPs) ،[22] والذي يبدأ بالظهور أثناء الجهد ثم يظهر في الراحة مع تقدم المرض.[23]

تأثيرات على الأذينة اليسرى والرئة:

- يُسبب ارتفاع LVFPs إعادة تشكيلٍ بنيويٍ في الأذينة اليسرى.
- يكون حجم الأذينة اليسرى أصغرَ فيHFpEF مقارنةً بـHFrEF ، لكن الضغط الذروي والصلابة وإجهاد الجدار أعلى، مع ميلٍ أكبرٍ لحدوث الرجفان الأذيني.[24]
- يُفاقم الرجفان الأذيني سوء وظيفة الأذينة اليسرى، ويزيد من خطر فرط التوتر الرئوي.
- يُزيد فرط التوتر الرئوي من خطر الوفاة،[25] ويُفاقم سوء وظيفة البطين الأيمن، خاصة لدى المرضى المصابين بالسمنة.[22]
- يُعد سوء وظيفة البطين الأيمن عاملاً مهماً في زيادة خطر الوفاة فيHFpEF .[26]

تؤدي مجموعة هذه الاضطرابات على المستوى الخلوي والنسيجي والعضوي إلى الأعراض السريرية المعروفة في HFpEF، وهي (زلةٌ تنفسيةٌ جهديةٌ ثم أثناء الراحة -التعب-انخفاض التروية العضوية -الاحتقان الرئوي -الوذمات).[22]

2-5-الخوارزميات التشخيصية لقصور القلب المحافظ على الكسر القذفي (HFpEF)

- تم تطوير وتقييم خوارزميات تشخيصية غير غازية لتحديدHFpEF ، من أبرزها:
  - **خوارزميةHFA-PEFF** : تشمل التقييم الأولي، تصوير صدى القلب، قياس الببتيد المدرّ للصوديوم، الاختبارات الوظيفية، والسببيات.
  - **خوارزميةH2FPEF** : تعتمد على عوامل مثل السمنة، استخدام أكثر من دواء خافض للضغط الشرياني، الرجفان الأذيني، فرط التوتر الرئوي، العمر فوق 60 عاماً، وارتفاع ضغط الامتلاء البطيني.
- يجب إجراء فحوصات إضافية تشمل تصوير صدى القلب وقياس الببتيدات المدرّة للصوديوم BNP أو-NT ProBNP لتطبيق هذه الخوارزميات وتأكيد التشخيص.[27]
- توضح إرشادات الجمعية الأمريكية للقلب(AHA) ، والكلية الأمريكية لأمراض القلب(ACC) ، وجمعية قصور القلب الأمريكية (HFSA) لعام 2022 نهجاً تشخيصياً قائماً على الأدلة للمرضى المشتبه بإصابتهم بـ HFpEF.
- يُوصى بإجراء فحوصات إضافية للمرضى الذين تظهر عليهم علامات أو أعراض توحي بـHFpEF ، بهدف تأكيد التشخيص وتحديد السبب إن أمكن وتوثيق الأمراض المرافقة المحتملة.

2-6-التشخيص التفريقي لقصور القلب المحافظ على الكسر القذفي(HFpEF)

2-6-1 الحالات غير القلبية

بعض المرضى الذين لديهم كسرٌ قذفيٌ ≤50% وأعراض توحي بقصور القلب (مثل ضيق النفس، وذمة الكاحلين، وضيق النفس الليلي الانتيابي) لا يعانون من قصور القلب، بل من حالات أخرى مثل:

- قصور وريدي.
- السمنة.
- فقر الدم.
- التقدم في العمر.
- أمراض الرئة.
- ضعف اللياقة البدنية.

2-6-2 الحالات القلبية التي تُشبه HFpEF أو تتداخل معه

1-داء الشريان الإكليلي:

قد يُسبب زلة تنفسية جهدية ويُشبه أعراضHFpEF ، وقد يكون سبباً مباشراً له أيضاً.

2-اعتلال العضلة القلبية التحددي:

يتميّز اعتلال العضلة القلبية التحددي ببطينين غير متوسعين مع خللٍ شديدٍ في امتلاء البطين، وينتج عن حالاتٍ وراثيةٍ وغير وراثيةٍ متعددةٍ. توجد خصائصٌ سريريةٌ وصدويةٌ تُميّزه عن قصور القلب المحافظ على الكسر القذفي HFpEF. قد يكون الداء النشواني القلبي موجوداً في بعض مرضىHFpEF . وإذا ظهرت علاماتٌ أو أعراضٌ توحي به، يجب إجراء فحوصاتٍ إضافيةٍ لتأكيد وجود النشواني.[28] كما يُمكنُ استخدام مقياسٍ سريريس لتحديد المرضى الأكثر عرضةً للإصابة بالنوع القلبي من الداء النشواني.

3- اعتلال العضلة القلبية الضخامي:

يُعد اعتلال عضلة القلب الضخامي من أكثر أنواع اعتلالات القلب الوراثية شيوعاً، وينتج غالباً عن طفرة في أحد الجينات المسؤولة عن تنظيم بروتينات الانقباض داخل الخلية العضلية القلبية. هذه الطفرات تؤدي إلى تضخمٍ غير طبيعيٍ في جدران البطين الأيسر، وغالباً ما يكون غير متجانسٍ، أي أن التضخم يتركز في الحاجز بَينَ البطينين أكثر من باقي الجدران.

يُفرّق اعتلال العضلة القلبية الضخامي عن قصور القلب المحافظ على الكسر القذفي (HFpEF) من خلال:

- السمات السريرية المميزة مثل الخفقان، الإغماء، والزلة التنفسية الجهدية.
- نتائج تصوير صدى القلب التي تُظهر تضخماً واضحاً في جدران البطين، غالباً دون توسعِ التجويف البطيني.
- وجود انسداد ديناميكي في مخرج البطين الأيسر في بعض الحالات، خاصة أثناء الجهد أو في وضعية الوقوف.

بالإضافة إلى الطفرات الجينية، هناك أسباب أخرى تؤدي إلى نمط مشابه من التضخم البطيني، وتُصنف ضمن ما يُعرف بـ "الاعتلالات الضخامية غير الوراثية الكلاسيكية"، وتشمل:

- أمراض خزن الغليكوجين

مثل مرض بومبي(Pompe disease) ، حيث يتراكم الغليكوجين داخل الخلايا القلبية مسبباً تضخماً في العضلة القلبية.

- أمراض الليزوزومات

ومن أبرزها **داء فابري(Fabry disease)** يؤدي إلى تراكم مواد دهنية داخل الخلايا، بما في ذلك خلايا القلب، مسبباً تضخماً في البطين الأيسر.

- المتلازمات الوراثية الضخامية(Syndromic HCM)

وتشمل:

- **متلازمة نونان :(Noonan syndrome)** اضطراب وراثي يتميز بملامحٍ وجهيةٍ مميزةٍ، قصر القامة، وعيوبٍ قلبيةٍ مثل تضيق الصمام الرئوي وتضخم البطين الأيسر.
- **متلازمة :LEOPARD** اختصاراً لمجموعة من العلامات السريرية تشمل:
  - Lentigines: بقع جلدية داكنة.
  - ECG abnormalities: اضطرابات تخطيطية.
  - Ocular hypertelorism: تباعد العينين.
  - Pulmonic stenosis: تضيق الصمام الرئوي.
  - Abnormal genitalia: تشوهات تناسلية.
  - Retardation of growth: تأخر في النمو.
  - Sensorineural deafness: صمم عصبي حسي.
- **رنح فريدريخFriedreich ataxia)** : اضطراب عصبي وراثي يُسبب ضعفاً تدريجياً في التنسيق الحركي، ويُرافقه غالباً ضخامة في عضلة القلب.
- **الداء النشواني العائلي(Familial Amyloidosis)** :

ينتج عن طفراتٍ في بروتين الترانستيريتين (TTR) أو الأبوليبوبروتين، مما يؤدي إلى ترسب مواد نشوانية داخل القلب، مسببة تضخماً وتصلباً في الجدران القلبية، ويُشبه في بعض الحالات نمطHCM .

4-اعتلال البطين الأيسر غير المضغوط(LVNC)

- يتميز بوجود ترابيق بارزة وفراغات عميقة داخل البطين، وقد يظهر مع كسر قذفي سوي في بعض الحالات.

5-أمراض الصمامات

- تُشخص عادةً عبر تخطيط صدى القلب.
- فيHFpEF ، قد توجد آفاتٌ صماميةٌ خفيفةٌ إلى متوسطةٍ لا تُعد سبباً مباشراً للأعراض، لكنها ترتبط بسوء وظيفة الأذينة اليسرى والرجفان الأذيني.[29]

6-أمراض التامور

- مثل التهاب التامور المضيق، ويُمكنُ تمييزها عن HFpEF باستخدام الفحوصات الصدوية أو التصويرية.

7-قصور القلب عالي النتاج

- يُشبه HFpEF في الأعراض، ويتميز بارتفاع معامل النتاج القلبي وتوسع الحجرات في الراحة.

8-أمراض انسدادية قلبية

- مثل الكتل داخل القلب أو تضيق الأوردة الرئوية، وتُشخص غالباً عبر تخطيط صدى القلب أو التاريخ المرضي (مثل عمليات الكي القثطري).

9-قصور القلب الأيمن

- قد يكون ناتجاً عن احتشاء البطين الأيمن، أو اعتلال البطين الأيمن المُحدَث باضطراب النظم، أو ارتفاع التوتر الرئوي غير المرتبط بالقلب الأيسر.

ملاحظة: يُظهر العديد من مرضى HFpEF سوءاً وظيفياً في البطين الأيمن، قصورَ مثلثِ الشرف، أو قصوراً أيمناً، مما يصعّب التمييز بَينَ الأسباب عند المتابعة الطويلة.[30] يُظهر أكثر من 80% من مرضى HFpEF ارتفاعاً في

التوتر الرئوي نتيجة ارتفاعٍ مزمنٍ في ضغوط القلب الأيسر، ويُعد سوء وظيفة البطين الأيمن المرتبط بذلك شائعاً ويُنبئ بنتائج أسوأ.[31]

2-7-التدبير والعلاج:

2-7-1-أهداف العلاج

- الهدف الأساسي في علاج HFpEF هو **تقليل شدة الأعراض** وتحسين **الحالة الوظيفية** للمريض.
- لا توجد أدلة واضحة حتى الآن على أن العلاج الدوائي أو الحمية أو التدخلات الأخرى **تقلل من معدل الوفيات** في مرضىHFpEF .

2-7-2-التقييم والمتابعة المستمرة

- تحدد **شدة الأعراض** ووجود أمراضٍ مرافقةٍ (مثل القصور الكلوي المزمن) **وتيرة التقييم السريري**، والتي تتراوح عادةً بَينَ مرة كل شهرٍ إلى مرة كل ستة أشهرٍ.
- يجب أن تشمل كل زيارة متابعة:
  - تقييم تغير الأعراض.
  - مراقبة الوزن وضغط الدم.
  - البحث عن أعراض جديدة للأمراض المرافقة.
  - تقييم تحمل الأدوية.
- يُوصى بإجراء فحوصات **الشوارد ووظائف الكلية** كل ستة أشهر لمعرفة مدى أمان استخدام المدرّات والأدوية الأخرى.
- يجب تقييم الأسباب القلبية (مثل اضطرابات النظم أو الإقفار القلبي المتقدم) وغير القلبية (مثل السكري غير المضبوط أو قصور الغدة الدرقية) في حال **تفاقم الأعراض**.
- في بعض الحالات التي تظهر فيها أعراض متضاربة (مثل زيادة الزلة التنفسية مع فقدان الوزن)، يُمكنُ قياس مستوى **BNP**أو**NT-proBNP** ، لكن لا يُستخدم هذا الفحص بشكل روتيني في المتابعة.

2-7-3-تدبير المرض المزمن:

برامج تدبير الأمراض المزمنة وتثقيف المرضى حول **التدبير الذاتي** قد تُساهم في تقليل معدلات دخول المستشفى.

التمارين، الحمية، فقدان الوزن، وإعادة التأهيل القلبي

تُعد المشاركة في برامج التمارين المنظمة، إعادة التأهيل القلبي، والمداخلات الغذائية آمنة، وقد تُحسن بشكل طفيف من قدرة التحمل لدى مرضىHFpEF .

سوء الوظيفة الانبساطية غير العرضي

لا يُعتبر المرضى الذين لا تظهر عليهم أعراض قصور القلب ولكن لديهم سوء وظيفةٍ انبساطيةٍ في تصوير صدى القلب **مصابين بـ HFpEF سريرياً**.

تدبير فرط الحمل:

يتطلب مرضى HFpEF ممن لديهم فرط حملٍ علاجاً بالمدرات. عادة ماتستخم مدرات العروة. في مرضى فرط الحمل الطفيف ممن ظهرت لديهم فائدة استخدام مثبطات SGLT2 فإن التأثير المدر لها يعتبر كافياً.

العلاجات الخافضة للضغط الشرياني

في حال عدم ضبط ضغط الدم، يُفضّل استخدام:

- المدرّات.
- مثبطات مستقبلات الأنجيوتنسين – النيبريليسين(ARNIs) .
- مثبطات مستقبلات الأنجيوتنسين(ARBs) .
- حاصرات القشرانيات المعدنية(MRAs) .

الهدف الحالي لضغط الدم: أقل من 80/130 مم زئبق.[32]

- سجّل برنامج Optimize HF تحسناً في معدل الوفيات خلال 30 يوماً وانخفاضاً في دخول المستشفى عند استخدام المدرّات بعد الخروج، مقارنةً بعدم استخدامها.[33]

- يتمتع **بيوميتانيد وتورسيمايد** بتوافر حيوي أفضل من الفوروسيميد.
- قد يحتاج بعض المرضى إلى **دمج أنواع مختلفة من المدرّات** مثل الثيازيد أو ما يشابهه.

تعتبر مقاومة المدرّات شائعة، وقد تنتج عن:

- الإفراط في تناول الصوديوم.
- استخدام أدوية تُضعف فعالية المدرّات (مثل مضادات الالتهاب غير الستيرويدية).
- وجود مرض كلوي مزمن.

أدوية إضافية فعالة:

- أظهرت تحليلات شاملة أن **حاصرات بيتا** تُقلل الوفيات ولها تأثيرات مفيدة، خاصة لدى المرضى المصابين بالداء الشرياني الإكليلي.[34]
- تجربة **TOPCAT**علاج HFpEF بحاصر مستقبلات القشرانيات المعدنية ظهرت انخفاضاً في معدلات دخول المستشفى، خصوصاً لدى:
  - المرضى الذين لديهم كسر قذفي بَينَ 45% و60%.
  - المرضى الذين لديهم BNP مرتفع.[35]
- تحليل فرعي من تجربة **PARAGON-HF**أظهر أن **ساكوبيتريل-فالسارتان** يُقلل من خطر دخول المستشفى بسبب قصور القلب مقارنةً بفالسارتان وحده، وكان التأثير أوضح لدى النساء المصابات بـHFpEF ، متوسط الكسر القذفي في الدراسة: 57%.[36]

2-7-4-ضبط النظم في الرجفان الأذيني لدى مرضىHFpEF

- تُعد **حاصرات بيتا** و**حاصرات قنوات الكالسيوم غير ثنائية الهيدروبيريدين** (مثل فيراباميل وديلتيازيم) العلاجات المفضلة لضبط معدل ضربات القلب لدى المرضى المصابين بالرجفان الأذيني وHFpEF.
- يُمكنُ التفكير في استخدام **ديجوكسين** لدى المرضى الذين يعانون من انخفاض ضغط الدم، حيث يُعد خياراً مناسباً في هذه الحالة.

2-7-5-الحاجة إلى مضادات التخثر

في حالات الرجفان الأذيني المصاحبة لـ HFpEF والمترافقة مع أحد الأمراض التالية:

- اعتلال العضلة القلبية الضخامي.
- الداء النشواني القلبي.
- تضيق الصمام التاجي الرثوي.
- وجود صمام تاجي ميكانيكي.

يجب إعطاء مضادات التخثر **بغض النظر عن درجةCHA_2DS_2-VASc** ، نظراً لارتفاع خطر الخثار في هذه الحالات.

التوصيات الحديثة(2023 ACC/AHA) :

- توصي إرشادات الكلية الأمريكية لأمراض القلب والجمعية الأمريكية للقلب لعام 2023 باستخدام **الكي بالقثطرة (Catheter Ablation)**كخيار علاجي أول لتحسين الأعراض لدى المرضى **الشباب** المصابين بالرجفان الأذيني الانتيابي، خاصةً إذا كانت لديهم **أمراضٌ مرافقةٌ قليلةٌ**.[41]
- يُحسّن استخدام جهاز **CardioMEMS**لمراقبة التوتر الرئوي من جودة الحياة ويُقلل من معدلات دخول المستشفى لدى مرضى HFpEF الذين يعانون من قبولاتٍ متكررةٍ. كما أظهرت الدراسات أن استخدام CardioMEMSيُساهم في تحسين الأمراض الاستقلابية المرافقة، إلى جانب تحسين التوتر الرئوي.[42]
- يجب التفكير في إجراء **تصوير الشرايين التاجية** وإعادة التوعية القلبية إذا كان **الإقفار القلبي** هو السبب الرئيسي للأعراض فيHFpEF .[43]
- توصي إرشادات ACC/AHA لعام 2022 بأن يحصل جميع مرضى قصور القلب على **رعاية تلطيفية وداعمة.**
- في سياقHFpEF ، تُعرّف الرعاية التلطيفية بأنها:

- "رعاية تتمحور حول المريض وعائلته، تهدف إلى تحسين جودة الحياة الصحية من خلال التنبؤ بالمعاناة ومنعها ومعالجتها".
- يُفضل بدء الرعاية التلطيفية الأولية **مبكراً** في مسار المرض، ويُمكنُ للفريق متعدد التخصصات أن يُلبي العديد من الاحتياجات الأساسية.[44]

2-7-6-انكسار المعاوضة الحاد في قصور القلب المحافظ على الكسر القذفي (HFpEF)

يُحسّن تدخل فريق الصدمة متعدد التخصصات معدل الوفيات خلال 30 يوماً ويُقلل الوفيات داخل المستشفى لدى المرضى الذين يعانون من صدمة قلبية مثبتة سريرياً وديناميكياً، بغض النظر عن السبب.[45]

كما يُحسّن الدعم الوريدي بمقبضات الأوعية مؤقتاً الحركية الدموية ويُعزز التروية العضوية ويُفضل استخدام نورإبينفرين باستثناء حالات اضطرابات النظم السريعة حيث يُستخدم الفينيلإفرين. هذا الدعم يُتيح وقتاً لتطبيق المدرّات وتصحيح العوامل المسببة مثل اضطرابات النظم أو الإقفار.

يعد الدعم التنفسي المناسب واستخدام المدرّات أساس العلاج في حالات HFpEF المتدهورة.

وُيفضل استخدام مدرّات العروة على الثيازيدية، لكن لا توجد أدلة علمية تُفضل نوعاً معيناً من مدرّات العروة.

أظهرت تجربة **DOSE**عدم وجود فرق كبير بَينَ إعطاء مدرّات العروة وريدياً بشكل دفش أو مستمر.[46]

قد يحتاج بعض المرضى إلى دمج أنواع متعددة من المدرّات مثل الثيازيدية، الشبيهة بالثيازيد، أو الأسيتازولاميد.

يزيد **الميتولازون** من خطر:

- نقص البوتاسيوم.
- نقص الصوديوم.
- تدهور الوظيفة الكلوية.
- ارتفاع معدل الوفيات مقارنةً باستخدام مدرّات العروة فقط.[47]

أظهرت تجربة **ADVOR**أن إضافة الأسيتازولاميد إلى مدرّات العروة يخفف الاحتقان خلال 3 أيام مقارنةً بالبلاسيبو.[48]

2-7-8-ما بعد الاستقرار الأولي

- بعد استقرار الديناميكية الدموية والتهوية، يجب تقييم ومعالجة:
  - الإقفار القلبي.
  - اضطرابات النظم.
  - العوامل المسببة الأخرى والأمراض المرافقة.
- يُفضل إجراء **إعادة التوعية القلبية العاجلة** في حالات المتلازمة الإكليلية الحادة.
- يُفضل استخدام **النيتروغليسرين الوريدي أو الموضعي** في حالات ارتفاع الضغط الإسعافي أو الوذمة الرئوية، حيث يُقلل الحمل القبلي على القلب.
- يُوصى بالنظر في **العلاج المعيض للكلية قصير الأمد** أو **الترشيح الفائق** لدى المرضى الذين يعانون من فرط الحمل العرضي، مع سوء الوظيفة الكلوية وتراجع الصادر البولي، بغض النظر عن استقرار الديناميكية الدموية.
- المرضى الذين لديهم ضعفٌ في الوظيفة الكلوية أو يعانون من مرضٍ كلويٍ في المرحلة النهائية معرضون بشكلٍ كبيرٍ للحاجة إلى علاج معيض للكلية.
- لا توجد أدلةٌ قويةٌ تدعم البدء المبكر بـ(مثبطاتACE ، مثبطات مستقبلات الأنجيوتنسين(ARBs) ، مثبطات مستقبلات الأنجيوتنسين–نيبريليسين(ARNIs) ، حاصرات مستقبلات القشرانيات المعدنية (MRAs)، مثبطات SGLT2، حاصرات بيتا) في المرضى غير المستقرين المصابين بـ HFpEF المتدهور.
- **يمنع استخدام الثيازوليدينديونات** ومثبطات **DPP-4**مثل **سيتاغليبتين** و**ساكساغليبتين** في حالات HFpEFالمتدهورة.

2-7-8-1-حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين II من النمط الأولI type (ARBs)

تُثبط ARBs جهاز الرينين–أنجيوتنسين–ألدوستيرون Renin–Angiotensin–Aldosterone System (RAAS) عن طريقِ حجبِ مستقبلِ الأنجيوتنسين النمط I الذي يعمل عليه الأنجيوتنسين II؛ ممَّا يؤدي إلى توسع الأوعية الشريانية والوريدية، وانخفاض ضغط الدم الشرياني، وانخفاض إفراز الألدوستيرون من بَينِ التأثيرات الأخرى، ومن الواضح أن لـ

ARBs دوراً في HFPEF كجزء من نظام تدبير خفض ضغط الدم الشرياني، ولكن يُمكنُ أيضاً اعتبارها مؤشراً مُنفصلاً لتقليل حوادث القلب والأوعية الدموية.[43]

بينما تُقلّل ARBS من ارتفاع ضغطِ الدمِ الشريانيِ الجهازيّ وتُسهّل إعادة تشكيل البطين الأيسر remodeling LV وتُحسّن النتائج في HFPEF، فإنَّه لم يكن هنالك دليلٌ قاطعٌ على تحسن النتائج السريرية عند كل المرضى المصابين بـ HFPEF.

نتائج الدراسات حول فعالية ARBs فيHFpEF:

تجربةCHARM–Preserved

- شملت 3023 مريضاً بكسرٍ قذفيٍ > 40%وضغط دم مضبوط.
- لم يُظهر الكانديسارتان فرقاً معنوياً في دخول المستشفى أو الوفيات.
- ضمّت الدراسة نسبةً أكبر من الرجال ومرضى بكسر قذفي منخفض نسبياً.

تجربةI–PRESERVE

- شملت 4128 مريضًا بكسر قذفي ≤45%.
- لم يُظهر الإربيسارتان أي تأثير معنوي على الوفيات أو دخول المستشفى أو جودة الحياة.

تجربةVALIDD

- درست تأثير فالسارتان على المرضى المصابين بارتفاع الضغط وسوء الوظيفة الانبساطية.
- أظهرت نتائج حيادية: تحسّن سرعة الاسترخاء الانبساطي ارتبط بخفض الضغط بغض النظر عن نوع ARB المستخدم.

إذاً يُمكنُ 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.

- ✓ بعض من عبء الاستشفاء بسبب قصور القلب أو الخطر المُحتمل كما يراه مُقدم الرعاية الصحية.

رغم استخدام ARBs في علاج ارتفاع الضغط، إلا أن الدراسات لم تُثبت فعالية العلاج الأحادي بها كخيار مفضل لعلاجHFpEF . لذلك، يُستخدم ARB ضمن سياقٍ أوسعٍ يشمل ضبط الضغط أو الأمراض المرافقة، وليس كعلاجٍ أساسيٍ لقصور القلب المحافظ على الكسر القذفي.

2-7-8-2-مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi):

تعمل ACEi عن طريق تثبيط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، وبالتالي تقليل عملية تحويل الأنجيوتنسين I إلى أنجيوتنسين II ممَّا يؤدي إلى توسع الأوعية الشريانية والوريدية، وانخفاض ضغط الدم الشرياني، وانخفاض إفراز الألدوستيرون، وتُستخدم مثبطات ACEi وARBs بالتبادل في العديد من الحالات، بما في ذلك ارتفاع ضغط الدم الشرياني وHFrEF.

أما في HFpEF فكانت بيانات مثبطات ACE أضعف نوعاً ما من بيانات ARBS، ففي دراسة (تجربة بيريندوبريل عند الكهول المصابين بقصور القلب المزمن كانت النتيجة الأساسية الأولية للمراضة/الوفيات السريرية حياديةً، ومع ذلك أظهرت الدراسة تحسناً في:

الفئة الوظيفية، ومسافة المشي لمدة 6 دقائق، وانخفاض حالات الاستشفاء بسبب قصور القلب بعد سنة واحدة.

يُمكنُ استخدام مثبطات ACEi عند المصابين بـ HFpEF لتقليل 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 كما يراه مُقدم الرعاية الصحية).

2-7-8-3-حاصرات مستقبلات القشرانيات المعدنية Mineralocorticoid antagonists (MRAs):

يُوصى بإضافة MRA للمرضى المصابين بـ HFpEF من الدرجة الوظيفية NYHA II إلىIII ، والذين يتلقون علاجاً مثالياً يشمل مدرّاً بولياً ومثبطSGLT2 ±ناهض مستقبلGLP-1 .

يجب أن يكون بوتاسيوم الدم ≥ 4.7 مك/ل ومعدل الرشح الكبي(eGFR) ≥30 مل/د/1.73م^2 قبل البدء.

تُعتبر أنواع MRAs الثلاثة (سبيرونولاكتون، إيبليرينون، فينيرينون) **متكافئة من حيث الفعالية.**

تعديل الجرعة ومراقبة البوتاسيوم:

- يجب أن يبقى بوتاسيوم الدم ≥ 4.7 مك/ل لزيادة الجرعة.
- يجب تقليل الجرعة أو إيقاف الدواء إذا تجاوز بوتاسيوم الدم 5.0 مك/ل (عينة غير منحلة) وفق السبب المحتمل لفرط بوتاسيوم الدم، ودرجة الجرعة، وإمكانية المتابعة الدقيقة.

يجب تجنّب العوامل التي تُسبب فرط بوتاسيوم الدم، خاصة إذا كان المستوى> 4.5مك/ل.

- إذا كان السبب هو الجمع بين MRA ومثبطات ACE أوARB ، يتم اتخاذ قرار إيقاف أحدهما بناءً على أهمية استخدام مثبطاتACE.

التأثير على ضغط الدم:

- تأثير MRAs على ضغط الدم **ضعيف نسبياً**، حيث أظهرت تجربة TOPCAT انخفاضاً متوسطاً بمقدار 3 مم زئبق فقط.[49]

جدول (3): الجرعات الموصى بها ل MRAs

الدواء	جرعة البدء	التعديل وفق التحمل	الجرعة الهدف
سبيرينولاكتون	12.5 ملغ يومياً	كل أسبوعين	25–50ملغ يومياً
إيبليرينون	25 ملغ يومياً	بعد 4 أسابيع	50ملغ يومياً
فينيرينون	20ملغ يومياً / (eGFR >60)	زيادة تدريجية	حتى 40 ملغ يومياً
	10ملغ (eGFRمنخفض)		20 ملغ يومياً[50]

خلاصة الأدلة السريرية على فعالية MRAs فيHFpEF

- **التحليل التلوي(FINEARTS + TOPCAT) :**

قلّل من دخول المستشفى بسبب قصور القلب، لكن لم يُظهر تأثيراً واضحاً على الوفيات لجميع الأسباب.[51]

- **تجربةFINEARTS**

قلّل الفينيرينون من الزيارات العاجلة ودخول المستشفى، دون تأثيرٍ معنويٍ على الوفيات أو جودة الحياة. كانت فعاليته مشابهة سواء استخدم المريض مثبط SGLT2 أم لا.[50]

- **تجربةTOPCAT**

قلّل السبيرونولاكتون من دخول المستشفى، لكن ارتبط بزيادة فرط بوتاسيوم الدم وتدهور وظائف الكلى. فعاليته كانت أوضح في أمريكا بسبب الالتزام الأعلى بالبروتوكول، مما يُثير شكوكاً حول دقة التشخيص في مناطق أخرى.[49]

2-7-8-4-مثبطات مستقبلات الأنجيوتنسين-نيبرليسين Angiotensin Neprilysin Inhibitors (ARNi):

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

كانت التجربة المحورية لاستخدام علاج ARNi في علاج قصور القلب المحافظ على الكسر القذفيHFPEF هي تجربة (مقارنة مستقبلية للنتائج العالمية بَينَ ARNI و ARB في قصور القلب المحافظ على الكسر القذفي (PARAGON-HF)، 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 .[52]

يُمكنُ النظر فى 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 خطرٍ محتملٍ كما يحدده الطبيب.
- ✓ لديه كسرٌ قذفيٌ أقل من الطبيعي إذا كان ذكراً (أو أي 65-70% > LVEF إذا كانت أنثى).

- ✓ لديه سوابقٌ لفرط بوتاسيوم الدم أو خطرٌ متزايدٌ للإصابة به، و/أو لديه تغطيةٌ تأمينيةٌ أو مواردٌ ماليةٌ لدعم التكلفة التي تتجاوز خيارات العلاج العامة مثل: حاصرات مستقبلات القشرانيات المعدنية.
- ✓ MRA وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين ARBs.[54]

2-7-8-5-حاصرات بيتا (Beta blockers (BBs:

غالباً ما تُستَخدم حاصرات بيتا لدى المرضى المصابين بـ HFPEF، ولكن هذا مدفوعٌ بشكلٍ أساسيٍ بوجود أمراضٍ أخرى مثل: الرجفان الأذيني، وخناق الصدر / الداء الشرياني الإكليلي، وارتفاع ضغط الدم الشرياني.

بحثت العديد من الدراسات حول استخدام حاصرات بيتا في قصور القلب عبر طيف كسر القذف (HFrEF+ HFPEF) مع وجود نتائجٍ مشجعةٍ، 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)) نتيجةً أوليةً إيجابيةً للوفيات لجميع الأسباب والاستشفاء لأسبابٍ قلبيةٍ وعائيةٍ لدى مجموعةٍ كبيرةٍ من كبار السن المصابين بقصور القلب ، وكان 35% من المرضى لديهم LVEF >35%، وقليلٌ منهم كان لديهم LVEF > 50%، لذلك يجب توخي الحذر عند تعميم هذه النتيجة على كامل طيف المرضى المصابين بـ HFPEF ، كما أنَّ الآثار المفيدة لحاصرات بيتا في HFrEF فيما يتعلق بالوفيات والاستشفاء فقد تشمل قيم LVEF تتراوح بَينَ 40-49% ولكن ليس لـ LVEF <50%.[53]

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

- ✓ كسرٌ قذفيٌ أقل من الطبيعي.
- ✓ مؤشرٌ/فائدةٌ نسبي إضافي للاستخدام: بما في ذلك الرجفان الأذيني أو ارتفاع ضغط الدم الشرياني، و/أو (مُعدَّل ضربات قلب محدود عند إجراء التمارين، حيث يُوصَى بالحفاظ على عتبة منخفضة لاختبار التمرين و/أو إعادة تقييم الأعراض عند استخدام/عدم استخدام حاصرات بيتا).[54]

2-7-8-6-العلاج بمثبطات ناقل الصوديوم والجلوكوز (SGLT2i) فيHFpEF

- أظهرت التجارب السريرية **DELIVER**و **EMPEROR-PRESERVED**فعالية مثبطات SGLT2 في تحسين نتائج المرضى المصابين بقصور القلب المحافظ على الكسر القذفي(HFpEF) .

أبرز نتائج الدراسات:

- **تجربةDELIVER** : أظهرت أن **الداباغليفلوزين** يُقلل من خطر تفاقم قصور القلب أو الوفاة القلبية الوعائية.[37]
- **تجربة :EMPEROR–PRESERVED** أظهرت أن **الإمباغليفلوزين** يُقلل بشكلٍ ملحوظٍ من الوفيات القلبية الوعائية، والقبولات المشفوية المرتبطة بقصور القلب، وتدهور الوظيفة الكلوية، كما يُحسّن جودة الحياة.[38]

خصائصُ العلاج:

- تأثير SGLT2i ثابت عبر جميع الفئات العمرية، ولم يُلاحظ ازدياد في المضاعفات مع التقدم في السن.[39]
- يُوصى باستخدام SGLT2i لجميع مرضىHFpEF ، سواء كانوا مصابين بالسكري من النوع الثاني أو لا، ويُمكنُ البدء به **مبكراً بعد الاستقرار الطبي الأولي في المستشفى.**

يُمكنُ استخدام **مشابهات1–GLP** أو **مضادات مستقبلاتGIP** في المرضى الذين يعانون منHFpEF ، السمنة، والسكري من النوع الثاني، وذلك في حال الحاجة إلى علاج ثنائي، لما لها من فوائد إضافية في تحسين التحكم الاستقلابي ودعم صحة القلب.[40]

2–7–8–7–علاجات أخرى

حاصرات قنوات الكالسيوم

- تُستخدم في HFpEF كخيار **ثالث أو رابع** لعلاج ارتفاع ضغط الدم، وليست من العلاجات الأساسية

العلاجات غير الفعالة فيHFpEF :

- **النترات العضوية:** لا توجد أدلة على فعاليتها، وأظهرت تجربة NEAT–HFpEF أن **إيزوسوربيد مونونترات** قد يُقلل النشاط البدني دون تحسين في المشي أو جودة الحياة أوBNP .[55]
- **مثبطات الفوسفوديستيراز–5 (مثل سيلدينافيل وتادالافيل):** أظهرت تجربة واحدة تحسناً في المؤشرات الديناميكية[56]، لكن تجارب لاحقة مثل (RELAX)لم تُظهر أي فائدة في التحمل أو النتائج السريرية، بل وُجدت إشارة إلى زيادة الوفيات مع تادالافيل.[57]

- **ديجوكسين:** يُستخدم لضبط معدل القلب في الرجفان الأذيني، لكنه **غير فعال** في تحسين أعراض HFpEF أو تقليل الوفيات أو دخول المستشفى وفق تجربة DIG الفرعية.[59]
- **مضادات الإندوتلين (مثل ماستيتينان):** لم تُظهر التجارب أي فائدة واضحة فيHFpEF .

2-7-9-العلاجات المعتمدة على الأجهزة فيHFpEF :

لا يُستخدم العلاج بالأجهزة بشكل روتيني في حالات قصور القلب المحافظ على الكسر القذفي(HFpEF) ، مثل:

- جهاز تحويل الدم بَينَ الأذينين(Interatrial shunt device) .
- جهاز مراقبة التوتر الرئوي عن بُعد.

2-8-الإنذار(Prognosis)

في مرضى:HFpEF

- معدلات المراضة والوفيات أعلى من عامة السكان.
- السبب الأكثر شيوعاً للوفاة هو السبب القلبي الوعائي.[60]

الفصل الثالث: قصور القلب منخفض الكسر القذفي HFrEF عند البالغين

Heart Failure with reduced Ejection Fraction

3-1-تمهيد:

قصور القلب (HF) هو متلازمةٌ سريريةٌ شائعةٌ ناتجةٌ عن اضطرابٍ بنيويٍ أو وظيفيٍ في القلب يُضعف قدرة البطين على الامتلاء أو الضخ. تتعدد الأسباب وتشمل أمراض العضلة القلبية، التامور، الشغاف، الصمامات، الأوعية، أو الاضطرابات الاستقلابية.[1]

يُعرَّف قصور القلب منخفض الكسر القذفي بأنه قصور القلب الذي يترافق مع جزءٍ مقذوفٍ من البطين الأيسر يُقدَّر ب ≤40%.

يهدف علاج قصور القلب إلى تقليل الأعراض وتحسين جودة الحياة والوظيفة البدنية وخفض معدلات دخول المستشفى، وتقليل الوفيات.

- **يتضمن تدبير قصور القلب منخفض الكسر القذفي:**
  - علاج السبب الأساسي والأمراض المرافقة.
  - زراعة القلب.
  - المراقبة والرعاية الوقائية.
  - العلاج الدوائي.
  - تنسيق الرعاية والتعليم والدعم الذاتي.
  - إعادة التأهيل القلبي.
  - تعديل نمط الحياة والمتابعة اليومية.
  - الرعاية التلطيفية.
  - العلاج بالأجهزة (مثل جهاز إعادة التزامن، مزيل الرجفان القابل للزرع، الدعم الدوراني).

3-2-المتابعة والرعاية الوقائية في قصور القلب

- يحتاج مرضى قصور القلب إلى **متابعةٍ دوريةٍ** لتقييم الحالة السريرية، دعم التدبير الذاتي، مراقبة الاستجابة للعلاج، وتعديل الخطة وفق الحاجة.

عناصر التقييم في كل زيارة:

- القدرة على أداء الأنشطة اليومية.
- الحالة الحجمية والوزن.
- استخدام الكحول، التدخين، المخدرات، العلاجات البديلة، أدوية السرطان.
- النظام الغذائي ومدخول الصوديوم.

يُوصى بإجراء **تصوير الصدى القلبي** عند تغير الحالة السريرية أو بعد حدث علاجي مهم، لتقييم حجم ووظيفة البطينين، وحركة الجدار القلبي وحجم الأذينتين، ووظيفة الصمامات. مع قياس الببتيدات المدرّة للصوديوم بشكلٍ متسلسلٍ.

3-3-التدبير الذاتي لقصور القلب(HF Self-Management) :

1-التدبير الدوائي ويشمل الالتزامَ بالجرعات والمواعيد مع مراقبةِ الآثارِ الجانبية.

2- المراقبة اليومية لمتابعةِ الأعراضِ والعلامات، وقياسِ الوزن يومياً لاكتشاف احتباس السوائل مبكراً.

3- تعديل نمط الحياة مثل الإقلاع عن التدخين والامتناع أو تقليل تناول الكحول وتجنب المخدرات (مثل الكوكايين).

4- ضبط النظام الغذائي كتحديد استهلاك الصوديوم إلى ≥3 غ/يوم وفق التوصيات الأمريكية.[1]

- تجنب الإفراط في تناول الملح (<6غ/يوم) وفق التوصيات الأوروبية.[70]
- تقييد السوائل (1.5-2 لتر/يوم) فقط في حالات قصور القلب المتقدم (المرحلة DالتصنيفIV) أو نقص صوديوم شديد (120مك/ل).[71]

5- الوقاية من السمنة والحفاظ على وزن صحي لتقليل العبء القلبي.

3-4-العلاج الدوائي فيHFrEF

يهدف العلاج إلى تحسين الأعراض وتقليل دخول المستشفى وإبطاء أو عكس تدهور وظيفة العضلة القلبية وتقليل الوفيات.

الأدوية التي تُحسّن الأعراض:

- المدرّات البولية(في المرضى المصابين بـ HFrEF الذين تظهر لديهم علامات وأعراض فرط الحمل (احتباس السوائل)، تستخدم **المدرّات البولية** لتحقيق التوازن المثالي للسوائل والمحافظة عليه)، تُحسّن المدرّات الأعراض لكنها لا تُثبت فائدة واضحة في إطالة البقيا.
- حاصرات بيتا.
- مثبطات نظام الرينين–أنجيوتنسينACE inhibitors ، ARBs، ARNIs.
- مثبطاتSGLT2 .
- الهيدرالازين + النترات.
- ديجوكسين.
- حاصرات مستقبلات القشرانيات المعدنية (MRAs).

الأدوية التي تُطيل البقاء:

- حاصرات بيتا.
- ACE inhibitorsوARBs.
- ARNIs.
- MRAs .
- الهيدرالازين + النترات.
- SGLT2 inhibitors.

يجب تجنّب الأدوية التي تُفاقم HF مثل:

- مضادات الالتهاب غير الستيرويدية.
- بعض مضادات اضطراب النظم.
- حاصرات قنوات الكالسيوم.
- الثيازوليدينديونات.

3-4-1-النظام العلاجي الأولي لمرضى(NYHA II–III) HFrEF

مكونات العلاج الموصى بها:

1. **مثبط نظام الرينين–أنجيوتنسين–نيبريليسين(ARNI)** يُفضل استخدام ساكوبيتريل–فالسارتان.
2. **حاصرات بيتا (Beta Blockers)** لتحسين البقاء وتقليل الأعراض.
3. **حاصرات مستقبلات القشرانيات المعدنية (MRAs)** مثل سبيرونولاكتون أو إيبليرينون.
4. **مثبطات ناقل الصوديوم والجلوكوز(SGLT2 inhibitors)** مثل داباغليفلوزين أو إمباغليفلوزين.

يُفضل استخدام عامل واحد من كل فئة، بدلاً من تركيبات أخرى غير مدروسة.

خلفية الأدلة:

قارنت التجارب السريرية كل دواء مقابل دواء وهمي، ولم تُجرَ تجارب مباشرة بَينَ الأنظمة المختلفة. رغم ذلك أظهر كل مكون من هذا النظام **تحسناً في الأعراض وتقليلاً في الوفيات** مقارنةً بالدواء الوهمي. وقد أظهر تحليلٌ تلويٌ شبكيٌ أن النظام الرباعي (ARNI + Beta Blocker + MRA + SGLT2i) يُقلل الوفيات لجميع الأسباب.[72]

تسلسل العلاج فيHFrEF :

1– بدء العلاج:

- يُحدد وفق حالة المريض (البوتاسيوم، الضغط، شدةHF ، القدرة على المتابعة) وخبرة الطبيب. حيث يبدأ بعض الخبراء **عدة أدوية معاً** لتسريع الوصول للنظام المثالي، بينما يفضل آخرون **الإضافة التدريجية** لتحديد مصدر الأعراض الجانبية، مع ضرورة المتابعة المكثفة.

2– إضافة الأدوية قبل تعديل الجرعات:

- يُفضل **إضافة أدويةٍ جديدةٍ** قبل الوصول للجرعة القصوى لأي دواء، ما لم تكن هناك حاجةٌ سريريةٌ لزيادة الجرعة (مثل ارتفاع الضغط أو الرجفان الأذيني).
- قد تكون إضافة MRAs و SGLT2i**أكثر فعالية في تقليل الوفيات** من مجرد زيادة جرعة RAAS أو حاصرات بيتا.
- أظهرت دراسة أن استخدام 50–99% من جرعة RAAS وحاصر بيتا أفضل من استخدام دواء واحد بجرعة كاملة.[73]

3- الجدول الزمني للبدء ورفع الجرعة:

- يُفضل بدء كل الأدوية الأساسية خلال **2-3 أشهر** من بدء العلاج.
- يجب رفع الجرعات بسرعة وتحت **مراقبة دقيقة** عبر زيارات خارجية متكررة.[74]

تظهر الفوائد خلال أسابيع إلى أشهر.

4- مدة العلاج:

- يُستمر بالعلاج **دائماً** حتى في حال تحسّن وظيفة البطين.[75]
- قد يؤدي التوقف إلى **تدهور الحالة** كما أظهرت تجارب صغيرة:

أمثلة:

- **سحب ACE inhibitor (كينابريل):** أدى إلى تدهور NYHA ، التحمل، الأعراض، وجودة الحياة خلال 4-6 أسابيع.[76]
- **سحبBeta Blocker** : في مرضى اعتلال عضلة القلب التوسعي، أدى إلى انخفاض LVEF وارتفاع NYHA، وحدثت وفيات.[75]
- حسّنت **إعادة العلاج** الوظيفة مجدداً.

3-4-1-1-العلاج بمثبطات نظام الرينين-أنجيوتنسين-نيبريليسين(ARNI) ، مثبطاتACE ، و ARBs في مرضىHFrEF (NYHA II–III، LVEF ≤40%).

1- **الاختيار الأول: ساكوبيتريل-فالسارتان(ARNI)**

- يُفضل على مثبطات ACE و ARBsفي المرضى المستقرين سريرياً بعد ضبط الحمل الحجمي.
- يُبدأ فقط إذا كان الضغط الانقباضي ≥100 مم زئبق وكان المريض قادراً على تحمل التكلفة.
- يجب إيقاف العوامل الموسعة للأوعية الأخرى (عدا حاصرات بيتا وMRAs) قبل البدء.

2- **البدائل عند عدم تحملARNI**

- إذا كان هناك **هبوط ضغط أو عدم توفر الدواء** :يُستخدم ACE inhibitor أوARB .
- إذا كان هناك **فرط بوتاسيوم أو قصور كلوي** :يُستخدم **هيدرالازين** + **إيزوسوربيد ثنائي النترات** كبديل.[1]

التحذيرات العامة

- **هبوط الضغط** :لا يُبدأ العلاج إذا كان الضغط الانقباضي <90ملمز.
- **القصور الكلوي وفرط بوتاسيوم** :يُبدأ بجرعات منخفضة إذا كانeGFR <30 مل/د لكل 1.73م^2 ويمنع البدء أو زيادة الجرعة إذا كان البوتاسيوم >5.0مك/ل.
- **الوذمة الوعائية** :تُمنع ARNI ومثبطاتACE نهائياً إذا وُجدت سوابق للوذمة الوعائية.
- **الحمل والرضاعة** :جميع هذه الأدوية **ممنوعة أثناء الحمل** بسبب خطر التشوهات.
- **عدم الجمع بَينَ مثبطاتRAAS** : يُستخدم دواء واحد فقط من هذه الفئة لتجنب السمية.
- **تضيق الشرايين الكلوية الثنائي:** يُمكنُ البدء بالعلاج مع مراقبة دقيقة لوظائف الكلية.

التحوّل إلى ساكوبيتريل–فالسارتان

- **من مثبطات ACE:** يجب الانتظار 36 ساعة قبل البدء لتقليل خطر الوذمة الوعائية.
- **منARB** : يُستبدل مباشرة بجرعة مكافئة من ساكوبيتريل–فالسارتان (26 ملغ من فالسارتان في قرص ARNI ≈40 ملغ من فالسارتان في المستحضرات الأخرى).[77]

ملاحظة: فالسارتان في تركيبة ARNI أكثر توافراً حيوياً من الأقراص التقليدية.

الجرعات والمراقبة

- يُوصى برفع جرعة ARNI وحاصر بيتا معاً.
- يجب مراقبة: البوتاسيوم، اليوريا، الكرياتينين بعد أسبوع إلى أسبوعين من البدء أو تعديل الجرعة.[78]
- تُجرى الفحوصات كل 3–6 أشهر وفق الاستقرار بعد الوصول للجرعة المستهدفة.
- مراقبة الببتيدات المدرّة للصوديوم:

- **BNPغير موثوق أثناء استخدام ARNI** لأنه يرتفع بفعل تثبيط النيبريليسين.
- **NT-proBNPهو المؤشر الأفضل** لأنه لا يتأثر بالنيبريليسين.

أظهرت تجارب PARADIGM-HF و PIONEER-HFانخفاضاً أكبر في NT-proBNP مع ARNI مقارنةً بمثبطاتACE .

الأدلة السريرية على فعالية العلاج فيHFrEF

1- ساكوبيتريل-فالسارتان(ARNI)

- **تجربةPARADIGM-HF** :
  - شملت 8442 مريضاً بـ HFrEF غالباً(NYHA II-III).
  - قلّل من الوفيات (17% مقابل 19.8%) ودخول المستشفى (12.8% مقابل 15.6%) مقارنةً بالإنالابريل كما حسّن جودة الحياة.
  - آثار جانبية: انخفاض الضغط، وذمة غير خطيرة، أقل مشاكل كلوية وفرط بوتاسيوم وسعال[79]
- **تجربةPIONEER-HF** :
  - شملت 881 مريض قصور قلب حاد.
  - قلّل ساكوبيتريل-فالسارتان NT-proBNPبنسبة أكبر من إنالابريل (-47% مقابل -24%).
  - قلّل دخول المستشفى (8% مقابل 14%) لكن لم يُسجل فرق في الوفيات أو المضاعفات الكلوية أو الوذمة أو فرط بوتاسيوم.[78]

2- مثبطاتACE

- أظهرت تجارب متعددة انخفاضاً في:[80]
  - الوفيات (23% مقابل 27%) والقبول المشفوي (14% مقابل 19%).
  - انخفاض احتشاء عضلة القلب (9% مقابل 11%) لكن دون فرق في السكتة الدماغية.

- **الجرعة العالية أكثر فعالية:**
  - تجربة الليسينوبريل: قلّلت الجرعة العالية الوفيات أو دخول المستشفى.[81]
  - التحليل التلوي: إشارة لتحسن النتائج مع الجرعات العالية، لكن دون يقين قوي في تقليل الوفيات.

3- مثبطاتARBs :

- فعالة مقارنةً بالدواء الوهمي، وتأثيرها مشابه لمثبطات ACE.
- **الجرعات العالية أكثر فعالية:**
  - تجربةHEAAL : قلّلت الجرعة العالية من اللوسارتان دخول المستشفى (23% مقابل 26%).
  - كانت الوفيات متقاربة (35% مقابل 33%).[82]
- **التحمل أفضل منACE inhibitors** : انسحاب أقل بسبب الأعراض الجانبية.

الاستنتاج:

- **ARNIهو الخيار الأفضل** في المرضى المستقرين (NYHA II–III) LVEF <40%.
- **مثبطات ACEو ARBs**فعّالة أيضاً، خاصة عند عدم تحملARNI .
- تُعطي **الجرعات العالية** من هذه الأدوية نتائج أفضل، لكن يجب مراقبة التحمل والوظائف الحيوية.

جدول (4) مقارنة العلاجات الأساسية فيHFrEF

العلاج	الفعالية السريرية	الآثار الجانبية الشائعة	ملاحظات خاصة
ساكوبيتريل–فالسارتان	يقلل الوفيات (HR 0.84) ودخول المستشفى (HR 0.79) ويحسّن جودة الحياة (PARADIGM–HF)	انخفاض الضغط، وذمة غير خطيرة، أقل مشاكل كلوية وسعال	يُفضل علىACE/ARB ، لا يُستخدم بعد ACE إلا بعد 36 ساعة، لا يُقاس BNP أثناء العلاج
مثبطات ACE	يقلل الوفيات(OR 0.80) ، دخول المستشفى(OR 0.67) ، واحتشاء القلب(OR 0.79)	سعال، فرط بوتاسيوم، سوء وظيفة كلوية، وذمة وعائية	يُفضل استخدام الجرعة القصوى المتحملة، يُمنع في الحمل أو سوابق الوذمة الوعائية
ARBs	فعالية مشابهة لـACE ، يقلل الوفيات(RR 0.87) ، دخول المستشفى(RR 0.94)	أقل انسحاب بسبب الأعراض الجانبية مقارنةً بـACE	يُستخدم عند عدم تحملACE ، يُفضل استخدام الجرعة العالية لتحقيق أفضل نتائج

3-4-1-2استخدام حاصرات بيتا فيHFrEF ≤40% LVEF (NYHA II–III)

1- أنواع الحاصرات الموصى بها:

يُوصى باستخدام أحد الأنواع التالية بدلاً من الأنواع الأخرى:

- **ميتوبرولول سوكسينات.**
- **كارفيديلول.**
- **كارفيديلول مديد المفعول.**
- **بيزوبرولول.**

2- توقيت البدء:

يُفضل بدء العلاج بحاصرات بيتا بعد ضبط الحمل الحجمي، وغالباً بعد بدء العلاج بـ ARNI أو مثبطات ACEأو ARB.

اختيار النوع وفق الحالة السريرية:

1-ارتفاع أو انخفاض ضغط الدم

- **الكارفيديلول** له تأثير أكبر على ضغط الدم بسبب خصائصه كحاصر لمستقبلات ألفا-1.
- **الميتوبرولول** و**البيزوبرولول** أقل تأثيراً على الضغط، وقد يكونان أكثر تحمّلاً في حالات انخفاض الضغط.

2-الربو

- يجب التمييز بَينَ أعراض الربو وقصور القلب.
- في حالات الربو المتوسط إلى الشديد، يُفضل استخدام **الميتوبرولول** أو **البيزوبرلول** بجرعات منخفضة.[83]

- يُمنع استخدام **الكارفيديلول** في هذه الحالات بسبب تأثيره على مستقبلات$\beta 2$.

3–مرض الانسداد الرئوي المزمن(COPD)

- يُمكنُ استخدام **الميتوبرولول** أو **البيزوبرولول** أو **الكارفيديلول** بأمان، حتى في وجود مكوّن تشنّجي قصبي.[83]

التحذيرات والاحتياطات

- **بطء القلب أو حصار AV من الدرجة الثانية أو الثالثة** :يُمنع استخدام حاصرات بيتا بدون وجود ناظم خطا.
- **قصور القلب الشديد (NYHA IVأو Stage D):** يُستخدم العلاج فقط من قبل مختصين وبحذر شديد بسبب خطر التدهور.[70]

الجرعة والرفع:

- يبدأ العلاج بجرعة منخفضة، وتُضاعف كل أسبوعين أو أكثر وفق التحمل.
- يُفضل الوصول إلى **الجرعة القصوى المتحملة،** لأن الفائدة تعتمد على درجة الحصار البيتاوي.
- لا يُضبط العلاج وفق معدل ضربات القلب، لكن حتى الجرعات المنخفضة تُظهر فائدة.
- الجرعة التي لم تُتحمل في البداية قد تُصبح ممكنة لاحقًا مع تصعيد أبطأ.

المراقبة والمتابعة

- يجب إعلام المريض بإمكانية زيادة الأعراض خلال أول أسبوعين.
- يُنصح بقياس الوزن يومياً، وإبلاغ الطبيب عند زيادة 1–1.5 كغ لمدة 3 أيام أو أكثر.
- يُعالج احتباس السوائل بالمدرّات، أما التدهور الشديد فقد يتطلب تقليل أو إيقاف مؤقت لحاصرات بيتا.

الأدلة السريرية

- أظهرت التجارب أن حاصرات بيتا تقلل الوفيات بنسبة تصل إلى 35% خلال سنتين، وتقلل دخول المستشفى بنسبة 36%.
- لا توجد فروقات واضحة بَينَ الأنواع الأربعة الموصى بها، لكن تشير بعض التحليلات إلى تفوق **الكارفيديلول** في اعتلال القلب غير الإقفاري.[84]

- الجرعات العالية أكثر فعالية، لكن حتى الجرعات المنخفضة تُعتبر مفيدة.

جدول (5) مقارنة حاصرات بيتا في HFrEF

العامل	الفعالية السريرية	التحمل وفق الحالة	الجرعة والمراقبة
ميتوبرولول سوكسينات	يقلل الوفيات ودخول المستشفى (OR 0.65 و0.64)	أفضل في حالات الربو وارتفاع الضغط، تأثير أقل على الضغط مقارنةً بـ كارفيديلول	يُبدأ بجرعة منخفضة وتُضاعف كل أسبوعين، يُراقب الوزن والأعراض، لا يُضبط وفق معدل القلب
بيزوبرولول	فعالية مشابهة، جيد في تقليل الأعراض والوفيات	يُفضل في الربو المعتدل إلى الشديد بسبب انتقائيته لـ β1 ، تأثير ضغط أقل من كارفيديلول	نفس بروتوكول التصعيد، يُستخدم حتى في حالات عدم تحمل الجرعات العالية
كارفيديلول	قد يُظهر تفوقًا في البقاء خاصة في اعتلال القلب غير الإقفاري (دراسة COMET)	يُفضل في ارتفاع الضغط، يُمنع في الربو المتوسط أو الشديد بسبب تأثيره على β2	يُبدأ ببطء، يُراقب الضغط والوزن، يُستخدم بحذر في NYHA IV أو Stage D

3-4-1-3- حاصرات مستقبلات القشرانيات المعدنية (MRAs) في HFrEF

1- الاختيار بَينَ إيبليرينون وسبيرينولاكتون:

- يُفضل استخدام **إيبليرينون** بدلاً من **سبيرينولاكتون** بسبب انخفاض خطر الأعراض الجانبية الهرمونية مثل:
  - التثدي.
  - ضعف الانتصاب.
  - اضطرابات الدورة الشهرية.
  - انخفاض الرغبة الجنسية.
- إذا كانت تكلفة إيبليرينون عائقاً، فإن سبيرينولاكتون يُعد خيارًا مقبولاً كبداية.

2- توقيت البدء

- يُبدأ العلاج بـ MRA بعد بدء العلاج بـ ARNI أو ACE/ARB وحاصرات بيتا، مع ترك فترة كافية لتقييم تأثير هذه الأدوية على الوظيفة الكلوية ومستويات البوتاسيوم والاستقرار السريري العام.

التحذيرات والاحتياطات

شروط البدء

- يُشترط أن يكون:
  - البوتاسيوم< 5.0 مك/ل.
  - معدل الرشح الكبيeGFR ≥30 مل/د لكل 1.73م^2.
- أثناء العلاج، يجب ألا يتجاوز البوتاسيوم 5.5 مك/ل دون تعديل الجرعة.

عوامل خطر فرط بوتاسيوم الدم تشمل:

- ضعف الوظيفة الكلوية.
- التقدم في العمر.
- السكري.
- أدوية أخرى تحفظ البوتاسيوم.
- ارتفاع البوتاسيوم البدئي.
- قصور القلب الشديد.
- نقص الحجم.
- مستخلصات عشبية (مثل عصير النوني أو البرسيم).[85]

تعد المراقبة الدورية للبوتاسيوم ضرورية، حتى في المرضى ذوي وظيفة كلوية طبيعية.

الأعراض الجانبية

- **السبيرينولاكتون:** يرتبط بأعراض هرمونية بسبب ارتباطه غير الانتقائي بمستقبلات الأندروجين والبروجسترون.
- **الإيبليرينون:** أكثر انتقائية لمستقبلات الألدوستيرون، مما يقلل من هذه الأعراض (10% مقابل 1%).

نادرًا ما تُسبب MRAs قصوراً كلوياً وفق التجارب والخبرة السريرية.[86]

الجرعة والمراقبة

تعديل الجرعة وفق البوتاسيوم:

- إذا كان البوتاسيوم بَينَ 6.0–5.5مك/ل:
  - تُخفض الجرعة (مثلاً من 50 إلى 25 ملغ يومياً، أو من 12.5 ملغ يوماً بعد يوم إلى الإيقاف).[86]
- إذا كان البوتاسيوم> 6.0مك/ل أو تدهورت الوظيفة الكلوية:
  - يُوقف العلاج مؤقتاً.
  - يُعالج فرط البوتاسيوم أو القصور الكلوي وفق الحالة.
  - يُمكنُ إعادة العلاج بجرعة منخفضة بعد استقرار البوتاسيوم.

الأدلة السريرية:

- في تجارب RALES و EPHESUSوEMPHASIS–HF، حدث فرط بوتاسيوم خطير>6 مك/ل في **2–5.5%** من المرضى الذين تلقواMRA .

الأدلة السريرية على فعالية MRAs فيHFrEF :

1–سبيرينولاكتون تجربة RALES(NYHA III–IV، LVEF ≤35%)

- قلّل الوفيات بنسبة **30%** كما قلّل دخول المستشفى بسبب HF بنسبة **35%.**
- تحسّن تصنيفNYHA كما قلّل نقص البوتاسيوم، وزاد خطر فرط البوتاسيوم وفق الجرعة.
- ظهرت الفائدة خلال 3 أشهر واستمرت لعامين.[85]

2-إيبليرينون تجربة EMPHASIS-HF (NYHA II)

- قلّل الوفيات الإجمالية (13% مقابل 16%) وقلّل الوفيات القلبية ودخول المستشفى بسببHF ، كما قلّل دخول المستشفى لأي سبب.[87]

3- إيبليرينون تجربة EPHESUS (ما بعد MI مع HF أو سكري)

- قلّل الوفيات الإجمالية (14.4% مقابل 16.7%)، وقلّل الوفيات القلبية والموت المفاجئ.
- الفائدة ظهرت خلال أول 30 يوم.
- كانت الأعراض الجانبية الهرمونية نادرة ومتشابهة بَينَ المجموعتين.[88]

3-4-1-4-مثبطات SGLT2 فيHFrEF

1- الأدوية المفضلة

- يُوصى باستخدام:
- **داباغليفلوزين** بجرعة 10 ملغ يومياً.
- **إمباغليفلوزين** بجرعة 10 ملغ يومياً.
- **كاناغليفلوزين** بجرعة 100 ملغ يومياً.

يُفضل داباغليفلوزين وإمباغليفلوزين على الأنواع الأخرى بسبب نتائج أفضل في التجارب السريرية.

موانع الاستخدام والتحذيرات

موانع مطلقة:

- **داء السكري من النوع الأول(Type 1 DM) .**
- **داء السكري من النوع الثاني مع سوابق الحماض الكيتوني (DKA)** أو حالات تُهيّئ لحدوثه مثل قصور البنكرياس والإدمان على الكحول أو المخدرات.

يجب تثقيف المرضى حول أعراض DKA وخطوات التصرف عند ظهورها، بما في ذلك إيقاف الدواء وطلب المساعدة الطبية الفورية.

حالات تتطلب إيقاف مؤقت:

- **الصيام المطوّل بسبب المرض أو العمليات الجراحية**
- يُنصح بإيقاف داباغليفلوزين قبل الجراحة بـ 3 أيام على الأقل.

استخدام بحذر في الحالات التالية:

- **نقص الحجم أو انخفاض الضغط العرضي.**

- **ضعف شديد في الوظيفة الكلويةeGFR** <20 مل/د لكل 1.73م^{2}أو مرض كلوي نهائي.
- **سوابق انتانات بولية مختلطة أو تناسلية.**
- **عوامل خطر بتر القدم** مثل: (اعتلال الأعصاب –تشوهات القدم –أمراض الأوعية –سوابق قرحات القدم) يجب مراقبة القدمين دورياً بحثاً عن علامات التقرّح أو الانتان.

الأدلة على فعالية مثبطات SGLT2 فيHFrEF :

1. **داباغليفلوزين –تجربةDAPA–HF :**

- شملت 4744 مريضاً بـ (NYHA II–IV) HFrEF مع أو بدون سكري.
- النتائج:
  - انخفاض مركّب الوفاة القلبية أو تفاقم HF بنسبة (16.3% مقابل 21.2%) مع انخفاض دخول المستشفى بسبب HF بنسبة 10% وانخفاض الوفيات الإجمالية بنسبة 11.6%.
  - انخفاض الوفيات القلبية بنسبة 9.6%.
- التأثير مشابه في المرضى مع أو بدون سكري.
- لم تُسجل فروقات كبيرة في الأعراض الجانبية.[89]

2. **إمباغليفلوزين – تجربةEMPEROR–Reduced :**

- شملت 3730 مريضاً بـ (NYHA II–IV) HFrEF مع أو بدون سكري.
- النتائج:
  - انخفاض مركّب الوفاة القلبية أو دخول المستشفى بنسبة (19.4% مقابل 24.7%)، وانخفاض دخول المستشفى بسبب HF بنسبة (13.2% مقابل 18.3%).
  - لم يُسجل فرق معنوي في الوفيات القلبية أو الإجمالية بشكل منفرد.
- أظهر التحليل المجمع معDAPA–HF انخفاض الوفيات الإجمالية وانخفاض الوفيات القلبية.
- تحسّن في الوظيفة الكلوية وانخفاض خطر القصور الكلوي المتقدم.[90]

3. **كاناغليفلوزين – تجربةCHIEF–HF :**

- شملت 417 مريضاً بـ HFpEF أوHFrEF ، مع أو بدون سكري.
- النتائج:
  - تحسّن في أعراض HF وفق مقياس KCCQ TSS (فرق 4.3 نقاط) وكان التأثير مشابهاً في جميع الفئات.[91]

4. **أنواع أخرى (مثل Sotagliflozin وErtugliflozin):**

- لم تُثبت فعاليتها بعد في HFrEF بدون سكري، لكن يُعتقد بوجود تأثير جماعي للفئة.

3-4-2-تدبير الآثار الجانبية للأدوية فيHFrEF :

1. انخفاض ضغط الدم(Hypotension) :

- يُعد شائعاً في مرضىHFrEF ، ولا يُعدّل العلاج إلا عند ظهور علامات نقص التروية مثل:
  - ضعف التحمل الجسدي أو زيادة التعب.
  - دوخة أو سقوط.
  - تراجع الوظيفة الكلوية.

الأسباب الشائعة:

- الإفراط في استخدام المدرّات أو التجفاف.
- الخمج الحاد.
- الأدوية الموسّعة للأوعية.
- تفاقم HF رغم العلاج.
- اضطراب نظم القلب.
- عدم الالتزام بالعلاج.

التدبير:

- إذا كان الضغط الانقباضي <90-100ملمز يبدأ بجرعة منخفضة أو تخفض جرعة دواء واحد قبل إيقاف أي علاج.
- إذا لم يكن هناك تجفاف، يُقيّم المريض لاحتمال وجود HF متقدم، ويُستبدل الدواء بآخر من نفس الفئة ذو تأثير موسع وعائي أقل (مثل الميتوبرولول بدلاً من الكارفيديلول) أو يُنظر في العلاج الثانوي.

2. الإفراط في الإدرار(Excessive Diuresis) :

- قد تُسبب المدرّات أو تأثير SGLT2 المدرّ للجسم نقص حجم الدم.
- تشمل الأدوية ذات التأثير المدرّ: ARNIs-حاصرات MRAs-مثبطات SGLT2

يجب مراقبة علامات الجفاف وضبط الجرعات وفق الحاجة.

3. فرط بوتاسيوم الدم(Hyperkalemia) :

- يجب علاج فرط بوتاسيوم الدم قبل بدء أو رفع العلاج بـARNI ، مثبطاتACE، ARB، أوMRA .

التدبير وفق مستوى البوتاسيوم:

- إذا كان > 5.0مك/ل: يُعالج قبل بدء أو رفع العلاج.
- إذا كان > 5.5مك/ل أو > 5.0مك/ل مع علامات تخطيطية: تُخفض الجرعة أو يُوقف العلاج مؤقتاً.
- يُراجع البروتوكول الخاص بكل دواء لضبط الجرعة والمراقبة.

4. تراجع الوظيفة الكلوية(Worsening Renal Function) :

- تأثير العلاج بـ ACE/ARNI/ARB على GFR متباين: قد يتحسن أو يتدهور أو يبقى ثابتاً.

التدبير:

- تجنّب الأدوية السامة كلوياً مثلNSAIDs .

- تجنّب نقص الحجم الناتج عن الإدرار الزائد.
- تقييم الأسباب الأخرى مثل: تضيق الشرايين الكلوية الثنائي وأمراض الكلية البدئية.

5. تفاقم قصور القلب(Worsening HF) :

- يُراجع الدواء المُعدّل إذا حدث تفاقم بعد تعديل العلاج ويُخفض أو يُوقف مؤقتاً.
- **حاصرات بيتا** هي الأدوية المرتبطة غالباً بالتفاقم:

التدبير:

- إذا ظهر احتقان سوائل خفيف: يُزاد المدرّ.
- إذا لم تتحسن الأعراض: تُخفض جرعة حاصرات بيتا أو تُوقف مؤقتاً.
- يُراجع بروتوكول تدبير HF الحاد عند الحاجة.

جدول (6) الأدوية الأساسية في علاجHFrEF

نوع العلاج	الدور العلاجي	الدواء	الجرعة الابتدائية (فموية)	الجرعة المستهدفة	فاصل زيادة الجرعة الأدنى
مثبطات نظام الرينين أنجيوتنسين /نيبريلسين	مفضل	ساكوبتريل/فالسارتان(ARNI)	24/26ملغ مرتين يوميًا	97/103ملغ مرتين يوميًا	مضاعفة الجرعة بعد 1–2 أسبوع **وفق** التحمل
بدائل		ليزينوبريل	2.5–5ملغ مرة يوميًا	20–40ملغ مرة يوميًا	مضاعفة الجرعة كل 1–2 أسبوع
		راميبريل	1.25–2.5ملغ مرتين يوميًا	10ملغ مرة يوميًا	مضاعفة الجرعة كل 1–2 أسبوع
		كابتوبريل	6.25ملغ ثلاث مرات يوميًا	50ملغ ثلاث مرات يوميًا	مضاعفة الجرعة كل 1–2 أسبوع
		إينالابريل	2.5ملغ مرتين يوميًا	10–20ملغ مرتين يوميًا	مضاعفة الجرعة كل 1–2 أسبوع
		فالسارتان	40ملغ مرتين يوميًا	160ملغ مرتين يوميًا	مضاعفة الجرعة كل 1–2 أسبوع
حاصرات بيتا	مفضل	كارفيديلول	3.125ملغ مرتين يوميًا	25ملغ مرتين يوميًا (≥85 كغ) أو 50 ملغ (>85 كغ)	مضاعفة الجرعة كل أسبوعين
		ميتوبرولول سوكسينات CR	12.5–25ملغ مرة يوميًا	200ملغ مرة يوميًا	مضاعفة الجرعة كل أسبوعين
		بيزوبرولول	1.25ملغ مرة يوميًا	10ملغ مرة يوميًا	مضاعفة الجرعة كل أسبوعين
حاصرات مستقبلات القشرانيات المعدنية	مفضل	سبيرينولاكتون	12.5–25ملغ مرة يوميًا	25ملغ مرة أو مرتين يوميًا	مضاعفة الجرعة كل 4 أسابيع
		إيبليرينون	25ملغ مرة يوميًا	50ملغ مرة يوميًا	مضاعفة الجرعة كل 4 أسابيع
مثبطاتSGLT2	مفضل	داباغليفلوزين	10ملغ مرة يوميًا	10ملغ مرة يوميًا	جرعة ثابتة
		إمباغليفلوزين	10ملغ مرة يوميًا	10ملغ مرة يوميًا	جرعة ثابتة

3-4-3-عدم القدرة على تحمل العلاج الدوائي الأولي فيHFrEF :

1. النهج الأساسي:

عند عدم تحمل العلاج الدوائي المثالي، تبدأ الخطة بـ:

- معالجة أسباب عدم التحمل (مثل تقليل جرعة المدرّات أو استبدال سبيرونولاكتون بـ إيبليرينون).
- تعديل النظام العلاجي لتمكين استخدام الأدوية الأساسية بأفضل جرعة ممكنة.

2. عدم تحمل مثبطات الرينين-أنجيوتنسين/نيبريليسين (ARNI، ACE، ARB):

يُوصى باستخدام **هيدرالازين** + **إيزوسوربيد ثنائي النترات** بدلاً من موسّعات الأوعية الأخرى أو عدم استخدام أي موسّع في المرضى الذين لديهم أعراض NYHA II–III ولا يتحملون جرعات منخفضة من **(ساكوبتريل-فالسارتان، حاصرات ACE، ARB)** رغم تعديل النظام العلاجي.

3. اختيار الدواء:

- يُمكنُ إعطاء الدواء كمزيج ثابت أو كمادتين منفصلتين.
- يُعتبر استخدام **هيدرالازين** + **إيزوسوربيد ثنائي النترات** بشكل منفصل بديلاً مقبولاً للمزيج الثابت (الأغلى سعراً لكنه أكثر راحة).
- لا يُنصح باستبدال إيزوسوربيد ثنائي النترات بنترات أخرى، لعدم وجود دراسات تدعم ذلك.[1]

4. الجرعة والبدء التدريجي:

- يُفضل البدء بجرعة منخفضة لتقليل الأعراض الجانبية مثل:
  - الصداع (حدث في 48% من المرضى في تجربةA-HeFT).
  - الدوخة (29% مقابل 12% في مجموعة الدواء الوهمي).
  - هبوط الضغط.

إذا ظهرت أعراض هبوط الضغط، تُخفض الجرعة ويُحافظ على الأدوية الأساسية الأخرى إن أمكن.

- يجب توعية المريض بالأعراض الجانبية وجدول الجرعات، لأن الالتزام بهذا العلاج منخفض (7% فقط وفق إحدى الدراسات).[2]

5. التحذيرات:

- يُمنع استخدام أي نوع من النترات مع:
  - مثبطات PDE-5 (مثل سيلدينافيل، فاردينافيل، تادافيل).
  - منشطات Guanylate Cyclase (مثل ريوسيغوات، فيريسيغوات).
- قد يسبب الهيدرالازين نادراً:
- الذئبة الدوائية أو التهاب الأوعية.
- آلام مفصلية(5-10%) .

- ارتفاع مستمر في أضداد النوى(2–3%) .

يجب التقييم الفوري عند ظهور أعراض الذئبة أو التهاب الأوعية.

- تشمل الأعراض الجانبية الأخرى الغثيان والإقياء، احتقان الجيوب، تسرع القلب.

6–أبرز التجارب السريرية:

1– تجربةV–HeFT I :

- 642 رجلاً بـHF ، لم يتلقوا ACEi أو حاصرات بيتا.
- أظهرت المجموعة التي تلقت هيدرالازين +إبزوسوربيد ثنائية النترات انخفاضاً في الوفيات خلال سنتين (26% مقابل 34%).
- الفائدة أوضح لدى المرضى السود (تحليل لاحق)، لكن دون تفاعل إحصائي واضح وفق العرق (p=0.11).[93]

2– تجربةV–HeFT II :

- 804رجلاً بـHF ، قارنوا بَينَ:
  - 20 Enalaprilملغ يومياً.
  - هيدرالازين 300 ملغ + إبزوسوربيد ثنائية النترات 160ملغ يومياً.
- كانت الوفيات أقل مع إينالابريل (18%مقابل 25%).
- الفائدة كانت أوضح لدى البيض المصابين بارتفاع ضغط الدم ومستويات رينين مرتفعة (تحليل تلوي، p=0.09).[93]

3– تجربة A–HeFT (خاصة بالمرضى السود):

- 1050مريضاً بـ HFrEF (معظمهمIII NYHA).
- تلقوا جميعاً علاجاً أساسياً (ACEi/ARB، حاصرات بيتا، سبيرونولاكتون).
- أُوقفت الدراسة مبكراً بسبب:
  - انخفاض كبير في الوفيات (6.2% مقابل 10.2%).
  - انخفاض في دخول المستشفى وتحسن في جودة الحياة.
- رغم اقتصار الدراسة على مرضى سود، إلا أن النتائج تُعتبر قابلة للتطبيق على جميع مرضى .[94]

العلاجات الأساسية بدون بدائل

- لا توجد علاجات بديلة فعالة حالياً في المرضى الذين لا يتحملون **حاصرات مستقبلات القشرانيات المعدنية (MRAs)**أو **مثبطات ناقل الجلوكوز الصوديوم–2(SGLT2i)** .
- رغم أن التأثير الفيزيولوجي لـ **إيفابرادين** على معدل ضربات القلب يُشبه تأثير **حاصرات بيتا**، إلا أنه **لا يُعتبر بديلاً عنها** في العلاج.

التعامل مع الأعراض المستمرة فيHFrEF

1. تحسين العلاجات الأساسية

عند استمرار أعراضNYHA II–III ، تبدأ الخطة بتحسين كل ما يلي:

- العلاجات الدوائية الأساسية لـHFrEF .
- العلاج بإعادة التزامن القلبي(CRT) .
- تعويض الحديد في حال نقصه.
- التدخل لعلاج قصور الصمام التاجي المتوسط إلى الشديد.

2. إضافة موسّعات أوعية (هيدرالازين + إيزوسوربيد ثنائي النترات)

- يُوصى بها للمرضى الذين لديهم أعراض مستمرة رغم العلاج المثالي، وكان ضغطهم الانقباضي > 110 مم زئبق.
- يُمكنُ إضافة **الأمْلوديبين** إذا بقي الضغط مرتفعاً رغم استخدام عدة موسّعات (مثل 135<مم زئبق).

يُوصى الجمع بَينَ هيدرالازين وإيزوسوربيد ثنائي النترات بدرجة A2، بينما يُوصى بالأمْلوديبين لعلاج ارتفاع الضغط بدرجة A1. [95]

- تشير التجربة السريرية والخبرة إلى تحسّن الأعراض وانخفاض دخول المستشفى مع هذه الإضافة.
- توجد بيانات غير مباشرةٍ تربط هذا العلاج بانخفاض خطر دخول المستشفى بسببHF .

3. العلاجات الاختيارية الإضافية:

إذا استمرت الأعراض رغم العلاج الدوائي الأساسي وموسّعات الأوعية القصوى والعلاجات المساندة (مثل CRT وتعويض الحديد) يُمكنُ التفكير في إضافة أحد الأدوية التالية:

- **إيفابرادين.**
- **فيريسيغوات.**
- **ديجوكسين.**

يُراعى اختيار الدواء وفق: خطر السمية، التداخلات الدوائية، التكلفة، ومتطلبات المراقبة.

- لا يجب أن تمنع هذه الإضافات استمرار العلاج الأساسي.
- توصي الجمعيات المهنية بـ إيفابرادين ديجوكسين بدرجة A2.

استخدام الإيفابرادين

مناسب لمرضى HFrEF مع معدل نبض جيبي ≥70 نبضة/دقيقة ومن ليس لديهم ناظم خُطا كما أنه مناسب للمرضى الذين يلتزمون بنظام علاجي مُحسّن من حاصرات بيتا، ولا توجد لديهم علامات على انكسار معاوضة قصور القلب.[95]

الجرعة والمراقبة:

- يُضاف الإيفابرادين مع الاستمرار على حاصرات بيتا

- يُراقب نبض القلب (تخطيط كهربائي)، أعراضHF ، خصوصاً فرط الحمل وبطء القلب.

التحذيرات:

- قد يسبب بطء قلب عرضي –اضطرابات بصرية (ومضات مؤقتة في جزء من مجال الرؤية) –رجفان أذيني.

يُفضل البدء به فقط عند غياب أو وجود احتباس سوائل بسيط أو المرحلة D من قصور القلب.

تجربة – SHIFT إيفابرادين فيHFrEF

- شملت 6558 مريضاً بـ (LVEF ≤35%) HFrEF ومعدل نبض جيبي ≤70 نبضة/دقيقة.
- النتائج بعد متابعة 24 شهراً:
- **الوفيات الإجمالية** :لم تختلف (16% مقابل 17%).
- **دخول المستشفى لأي سبب** :انخفض (38% مقابل 42%).
- **دخول المستشفى بسبب HF**: انخفض (16% مقابل 21%).

معظم المرضى كانوا على حاصرات بيتا، لكن فقط 23% تلقوا الجرعة المستهدفة، مما يضعف دقة تقييم فائدة الإيفابرادين مع العلاج الأمثل.[96]

فيريسيغوات في علاجHFrEF

1. الاستخدام السريري

- يُستخدم **فيريسيغوات** كعلاج إضافي للمرضى المصابين بـ HFrEF الذين تلقوا العلاج الأساسي والموسّعات الوعائية بشكل مثالي.
- يُفضل استخدامه لمن حصل لديهم انكسار معاوضة لقصور القلب خلال آخر 6 أشهر، مثل دخول المستشفى بسببHF أو الحاجة إلى مدرّاتٍ وريديةٍ.

2. الجرعة والتحذيرات

- **الجرعة الأولية** 2.5 :ملغ فموياً مرة يومياً مع الطعام
- **رفع الجرعة** :تُرفع كل أسبوعين إلى 5 ملغ، ثم إلى الجرعة المستهدفة 10 ملغ يومياً وفق التحمل

المراقبة:

- لا حاجة لفحوصات مخبرية إضافية.
- لا حاجة لتعديل الجرعة في حالات القصور الكلوي الخفيف إلى المتوسط.

التحذيرات:

- يُمنع استخدامه مع:
  - النترات مديدة المفعول.
  - مثبطات PDE–5 (مثل سيلدينافيل، تادافيل).

- يُمنع استخدامه في الحمل أو أثناء الرضاعة.
- يجب الحذر من هبوط الضغط العرضي.

3. الأدلة السريرية – تجربةVICTORIA

- شملت 5050 مريضاً بـ HF مزمن (86% منهم40%> LVEF).
- جميعهم لديهم ارتفاع حديث في الببتيد الأذيني (BNPأوNT-proBNP) وتفاقم HF خلال آخر 6 أشهر.

النتائج بعد متابعة 10.8 أشهر:

- **الوفيات الإجمالية** :لم يكن هناك فرق معنوي (16.4% مقابل 17.5%).
- **أول دخول للمستشفى بسبب :HF** انخفاض غير معنوي (27.4% مقابل 29.6%).
- **الأعراض الجانبية:**
  - هبوط الضغط العرضي: 9.1% مقابل 7.9%.
  - الغشي: 4.0% مقابل 3.5%.[97]

الديجوكسين فيHFrEF

1. الاستخدام السريري

- يُستخدم الديجوكسين بشكل نادر في الممارسة الحديثة بسبب النافذة العلاجية الضيقة والفعالية غير المؤكدة
- يُمكنُ إضافته للنظام العلاجي في المرضى الذين:
  - تلقوا العلاج الأساسي والموسّعات الوعائية بشكل مثالي.
  - لديهم خطر منخفض للتسمم (مثل قصور كلوي معتدل أو القدرة على الالتزام بالمراقبة الدورية).

يُبدأ بجرعة منخفضة مع مراقبة متكررة، ويُوقف العلاج عند ظهور مضاعفات أو علامات تسمم.

- إذا كان المريض يستخدم Digoxin مسبقاً دون علامات تسمم، يُستمر عليه عادةً.
- توصي الجمعيات المهنية به بدرجة **2A**لتقليل دخول المستشفى.

2. التحذيرات

- يُمنع استخدامه في حالات:
  - حصار جيبي أو أذيني بطيني واضح بدون ناظم خطا.
  - إصابة كلوية حادة أو مزمنة شديدة.
  - اضطرابات شديدة في الشوارد (مثل نقص بوتاسيوم، فرط كالسيوم، نقص مغنيزيوم).
  - استخدام أدوية أخرى تؤثر على العقدة الأذينية البطينية أو تعتمد على ناقلP-glycoprotein

يُمكنُ استخدامه في المرضى المعرضين لانخفاض الضغط، حيث أنه غالباً لا يخفض الضغط أو قد يرفعه قليلاً.

- يُمنع استخدامه في مرضى **الداء النشواني(Amyloidosis)**

3. الجرعة والمراقبة

- لا يُستخدم جرعة تحميل في HFrEF .
- **الجرعة اليومية** :بَين 0.0625 إلى 0.25 ملغ وفقاً لوزن الجسم والوظيفة الكلوية.
- **الهدف العلاجي لمستوى الدواء في الدم** :بَينَ 0.5 إلى 0.8 نانوغرام/مل.[98]

مراقبة المستوى:

- في المرضى بوظائف كلوية طبيعية أو معتدلة: يُقاس المستوى بعد 1–6 أسابيع.
- في المرضى بوظيفة كلوية سيئة أو خطر تسمم مرتفع: يُقاس المستوى بعد أسبوع من أول جرعة، ثم دورياً.
- يُقاس المستوى قبل الجرعة أو بعد 6 ساعات على الأقل من آخر جرعة.
- خلال مرحلة الصيانة: يُقاس المستوى كل 6 أشهر أو عند حدوث تغيرات سريرية مثل تراجع الوظيفة الكلوية والتغيرات الشاردية أو إدخال دواء جديد قد يتداخل مع الديجوكسين.

جدول (7) الأدوية الثانوية لعلاجHFrEF

نوع العلاج	الدور العلاجي	الجرعة الابتدائية (فموية)	الجرعة المستهدفة	فاصل تعديل الجرعة الأدنى
هيدرالازين + إيزوسوربيد ثنائي النترات	بديل لـ ARNI أو ACE أوARB ؛ علاج إضافي للأعراض المستمرة؛ خافض للضغط	20ملغ / 37.5 ملغ ثلاث مرات يومياً	40ملغ / 75 ملغ ثلاث مرات يومياً	كل أسبوعين أو وفق التحمل
قرص مركب (هيدرالازين + إيزوسوربيد ثنائي النترات)	نفس الدور أعلاه	20ملغ / 37.5 ملغ ثلاث مرات يومياً	40ملغ / 75 ملغ ثلاث مرات يومياً	كل أسبوعين أو وفق التحمل
إيفابرادين	علاج إضافي للأعراض المستمرة في المرضى بنظم جيبي؛ لمن لديهم HR ≥70 رغم حاصرات بيتا	2.5إلى 5 ملغ مرتين يومياً	7.5ملغ مرتين يومياً	كل أسبوعين أو وفق التحمل
فيريسيغوات	علاج إضافي للأعراض المستمرة	2.5ملغ مرة يومياً	10ملغ مرة يومياً	كل أسبوعين أو وفق التحمل
ديجوكسين	علاج إضافي للأعراض المستمرة	0.0625إلى 0.25 ملغ مرة يومياً*	وفق مستوى الدواء في الدم*	—

ملاحظة: جرعة الديجوكسين تعتمد على مستوى الدواء في الدم، وتُحدد وفق الوظيفة الكلوية والوزن.

3-4-4-علاجات أخرى:

العلاج المضاد للتخثر(Antithrombotic therapy)

- في المرضى بنظم جيبي ولديهم سوء وظيفة انقباضية في البطين الأيسر (مع أو بدون قصور قلب)، **ولا يعانون من خثرةٍ بطينيةٍ حادةٍ أو داءِ الشريان الإكليلي أو أي سبب آخر واضح لاستخدام مضادات التخثر:**
  - **لا يُوصى بإعطاء مضادات الصفيحات أو مضادات التخثر.**
  - لكن العديد من مرضى HFrEF لديهم مؤشرات أخرى تستدعي استخدام هذه العلاجات.

الستاتينات(Statins)

- استخدام الستاتينات في مرضى قصور القلب لا يُعتبر جزءاً من العلاج الأساسي لـHFrEF .

3-5-الأجهزة القلبية القابلة للزرع(CIED)

تشمل العلاجات بالأجهزة القابلة للزرع ما يلي:

- **جهاز مزيل الرجفان القابل للزرع(ICD)**
  - يُقلل من خطر الموت القلبي المفاجئ(SCD) .
  - يُستخدم للوقاية الأولية والثانوية وفق معايير محددة.
- **العلاج بإعادة التزامن القلبي(CRT)**
  - يُستخدم في مرضى HFrEF الذين لديهم **اتساع في مركبQRS** .
  - معظم المرضى المؤهلين لـ CRT يكونون أيضاً مرشحين لـICD ، ويُزرع لهم جهاز مزدوج الوظيفة.
- **وظائف إضافية للأجهزة:**

  يُمكنُ للأجهزة القابلة للزرع قياس:
  - ضغط الامتلاء القلبي.
  - مؤشرات غير مباشرة لكمية الماء في الجسم (مثل مقاومة الصدر الكهربائية).

  هذه القياسات قد تُساعد في تحسين تدبير حالاتHFrEF .

3-6-الإنذار(Prognosis) :

يُعد أسوأ من الأنواع الأخرى من قصور القلب، حيث ترتفع معدلات الوفيات ويزداد خطر الوفاة القلبية الوعائية. ومع ذلك، فإن العلاج الموجه وفق الإرشادات يُمكنُ أن يُحسن فرص البقاء بشكل ملحوظ.

معدل البقاء لمدة سنة واحدة يتراوح بَينَ 80 إلى 90٪، بينما ينخفض إلى 50–60٪ خلال خمس سنوات، ويصل إلى حوالي 30٪ خلال عشر سنوات.

تتأثر التوقعات السريرية بعوامل متعددة، أهمها وجود أمراض مرافقة مثل السكري أو القصور الكلوي، ومدى الالتزام بالعلاج الدوائي الموصى به، والذي يُمكن أن يُقلل بشكل كبير من خطر الوفاة.

الوفاة في HFrEF تحدث غالباً بسبب فشل المضخة القلبية أو الموت القلبي المفاجئ، وتُعد أمراض القلب الوعائية السبب الرئيسي للوفاة.

الفصل الرابع: نسبة البروتين المتفاعل C إلى ألبومين المصل CAR في قصور القلب

4-1-تمهيد:

تتراوح نسبة انتشار سوء التغذية في القبولات المشفوية من **15%إلى 70%**، وفق التاريخ المرضي وظروف الاستشفاء. وتُسهم عدة عوامل في حدوث سوء التغذية، منها الأمراض المزمنة السابقة والتغيرات المرضية في الجهاز الهضمي مع التقدم في العمر والظروف الاجتماعية والاقتصادية غير المواتية والإجراءات الطبية والتشخيصية التي تؤثر على تناول الطعام وضعف مراقبة الحالة التغذوية ونقص المعرفة بالبروتوكولات التغذوية الموحدة.[99]

يُعد سوء التغذية عند دخول المستشفى من أهم المؤشرات السلبية، حيث يرتبط بـ:

- زيادة خطر المضاعفات (مثل الخمج داخل المستشفى، قرحات الاضطجاع).
- إطالة مدة البقاء في المستشفى.
- تكرار الدخول للمستشفى.
- ضعف الاستجابة للعلاج الأساسي.
- ارتفاع معدل الوفيات المشفوية.

الألبومين كمؤشر تغذوي:

يُصنّع الألبومين في الكبد، ويُعد البروتين الأساسي في المصل لنقل المواد، بما فيها الأدوية ويُعتبر بروتين طور حاد (Acute-phase protein).

يرتبط **نقص الألبومين** بزيادة الوفيات قصيرة الأمد وإطالة مدة الإقامة وزيادة المضاعفات، خاصة لدى كبار السن، ويُعد مستوى الألبومين في الدم مؤشراً بديلاً موثوقاً لتقييم سوء التغذية، ويعكس قدرة الكبد على تصنيع البروتين وتوزيع البروتين في البلازما، والفقد العام للبروتين.

أظهرت دراسة جماعية واسعة النطاق أن نقص الألبومين يُعد عامل خطر لزيادة الوفيات الإجمالية لدى كبار السن، سواء كانوا في المجتمع أو في المستشفى أو في مؤسسات الرعاية.

البروتين المتفاعل Cكمشعر التهابي

CRPهو مشعر التهابي رخيص وسريع وسهل القياس يُستخدم للتنبؤ بالوفيات قصيرة وطويلة الأمد، ويرتبط ارتفاع CRPبزيادة خطر الوفيات الإجمالية.

في الحدثيات الالتهابية المزمنة كما هو الحال في قصور القلب هناك زيادة مبكرة في البروتين المتفاعل C والفيريتين والفيبرينوجين وبروتينات المرحلة الحادة الإيجابية، وانخفاض متأخر في بروتينات المرحلة الحادة السلبية مثل الألبومين والترانسفيرين.

نسبة CRP/Albumin كمشعر للتنبؤ بالمراضة والوفيات

يُعد كل من **CRP**و **Albumin**مشعرين فعالين للتنبؤ بالمراضة والوفيات لدى المرضى شديدي الخطورة:

CRP: مؤشر سريع وفعال للالتهاب الحاد.

Albumin: مؤشر موثوق لحالة التغذية وسوء التغذية.

استخدام النسبة CRP/Albumin في الحالات الحرجة

استُخدمت النسبة مؤخراً كمشعر تنبؤي في حالات **الإنتان الشديد أو الصدمة الإنتانية.**

ارتفاع النسبة عند القبول ارتبط بـ:

- زيادة معدل الوفيات.
- انخفاض معدل البقاء لمدة 30 يوماً.
- ظهرت نتائج مماثلة في مرضى العناية المركزة، ما بعد العمليات، والحروق الشديدة.[100]

4-2-استخدام النسبة في مرضى قصور القلب

أظهرت دراسة سابقة أن ارتفاع نسبة CRP/Albumin يرتبط بـ:

- زيادة الوفيات داخل وخارج المستشفى.
- تكرار الدخول للمستشفى.

- زيادة خطر تطور قصور القلب الحاد أو الشديد.[101]

القيمة السريرية للنسبة البروتين المتفاعل C إلى ألبومين المصل:

تعكس هذه النسبة بشكل فعّال كلاً من الالتهاب وسوء التغذية، كما يُعد ارتفاعها عند القبول مشعراً مستقلاً على خطر الوفاة خلال 30 يوماً، وتُعتبر أبسط وأسرع من مقاييس التنبؤ المعقدة مثل (Charlson,APACHE II).

رغم ذلك معظم الدراسات التي قيّمت هذه النسبة كانت في مرضى العناية المركزة، الإنتان، أو السرطان.

كما يُمكن استخدام النسبة CRP/Albumin في المرضى غير الحرجين وكبار السن مع قياس محيط الذراع العلوي وتقييم القدرة الذاتية على التغذية.

تُعد هذه المؤشرات سهلة التطبيق وتُظهر ضعف تناول الطاقة والبروتين، وترتبط بنتائج سريرية سيئة لدى المرضى المشفويين، بغض النظر عن التشخيص.

ويبدو أن العلاقة بَينَ ارتفاع النسبة والوفيات أقوى لدى **الرجال** مقارنةً بالنساء.[102]

البابُ الثاني: القسمُ العمليُّ

الفصلُ الأوَّلُ: هدفُ البحثِ وطريقةُ إجرائهِ

1-1-هدفُ البحثِ:

الهدفُ الرَّئيســـيُّ: تقييمُ القيمةِ التَّنبؤيَّةِ لنســـبةِ البروتينِ المُتفاعل-C إلى الألبومين (C-reactive protein to albumin ratio) (CAR) عندَ القبولِ في التَّنبُّؤِ بالوفيَّاتِ داخلَ المُستشفى لدى المرضـى المُصـابينَ بقصـورِ القلبِ الحادِّ.

الأهدافُ الفرعيَّةُ:

- تحديدُ العلاقةِ بَينَ نســـبةِ CAR عندَ القبولِ وحدوثِ الوفيَّاتِ النَّاجمةِ عن جميعِ الأســـبابِ (All-cause mortality) خلالَ فترةِ الاستشفاءِ.
- مقارنةُ القُدرةِ التَّنبؤيَّةِ لنسبةِ CAR مع القُدرةِ التَّنبؤيَّةِ لمُكوِّناتها (البروتينِ المتفاعلِ-C ومستوى الألبومين كلًّا على حدةٍ) للتَّنبُّؤِ بالوفيَّاتِ داخلَ المُستشفى.
- تحديدُ القيمةُ الحديَّةِ (Cut-off value) الأمثلُ لنسبةِ CAR التي يُمكن استخدامُها للتَّنبُّؤِ بمخاطرِ الوفيَّاتِ داخلَ المُستشفى.
- تحديدُ ما إذا كانت نسبةُ CAR هي مؤشِّرٌ مُستقلٌّ للوفيَّاتِ داخلَ المستشفى بعدَ ضبطِ المُتغيِّراتِ المُربكةِ المُحتَمَلةِ (مثلَ العُمرِ، والوظيفةِ الكلويَّةِ، والشدَّةِ السَّريريَّةِ عندَ التَّظاهُرِ).
- مُقارنةُ الخصائصِ الدِّيموغرافيَّةِ والسَّريريَّةِ والمِخبريَّةِ وطريقةِ السَّيرِ أثناءَ الاستشفاءِ (العلاجاتِ، الاختلاطاتِ، مُدَّةِ البقاءِ) بَينَ مجموعة المرضى ذوي نسبةِ CAR المُرتفعةِ والمجموعةِ ذاتِ النِّسبةِ المُنخفضةِ.

1-2-خلفيَّةُ البحثِ وأهميَّتهُ

يُعرَّفُ قصـورُ القلبِ (heart failure) (HF) وفقاً للكليَّةِ الأمريكيَّةِ لأمراضِ القلبِ (American College of Cardiology) (ACC) وجمعيَّـةِ القلـبِ الأمريكيَّـةِ (American Heart Association) (AHA) بـأنَّـهُ "متلازمـةٌ سـريريَّةٌ مُعقَّدةٌ تنتجُ عن أي اضـطِّرابٍ هيكليٍّ أو وظيفيٍّ في امتلاءِ البطيناتِ أو قذفِ الدَّمِ من القلبِ، أو كلاهما". [1] تُعرِّفُ الجمعيَّةُ الأوروبيَّةُ لأمراضِ القلبِ قصـــورَ القلبِ بأنَّهُ متلازمةٌ ســـريريَّةٌ ناجمةٌ عن ســـوءِ وظيفةِ القلبِ تتميَّزُ بعلاماتِ وأعراضِ الاحتقانِ الرِّئوي والجهازي، بما في ذلكَ ضـيقُ التَّنفُّسِ، والزلَّةُ التَّنفسـيَّةُ الاضـطجاعيَّةُ، والوذمةُ أمامَ الظنبوبِ، وضـخامةُ الكبد، وانتفاخُ الوريدِ الوداجي.[103] قصورُ القلبِ اضـطِّرابٌ شائعٌ مع انتشارٍ يُقدَّرُ بنحو 26 مليون شـخصٍ في جميعِ أنحاءِ العالمِ. يُسـهِمُ قصـورُ القلب في زيادةِ تكاليفِ الرِّعايةِ الصِّـحيَّةِ، ويقلِّلُ من القدرةِ الوظيفيَّةِ، ويؤثِّرُ تأثيراً كبيراً على نوعيَّةِ الحياةِ.[1]

يُعرَّفُ قصـــورُ القلبِ الحادُّ (acute heart failure) (AHF) بأنَّهُ ظهورٌ ســـريعٌ أو تدريجيٌّ لأعراضٍ و/أو علاماتِ قصـورِ القلبِ، ممَّا يدفعُ المريضَ إلى طلبِ رعايةٍ طبيَّةٍ عاجلةٍ. يُشـكِّلُ قصـورُ القلبِ الحادُّ تحديَّاً سـريريَّاً كبيراً، حيثُ يظلُّ سبباً رئيسيَّاً للمراضـةِ والوفيَّاتِ على مُستوى العالمِ، وكذلكَ السَّببَ الأكثرَ شيوعاً لدخولِ المُستشفى بينَ كبارِ السنِّ.[104-105] على الرُّغمِ من التَّقدُّمِ المَلموسِ في تدبيرِ قُصورِ القلبِ المُزمنِ، لا تزالُ النَّتائجُ السَّريريَّةُ لكثيرٍ من مرضـى قصـورِ القلبِ الحادِّ غيرَ مُرضـيةٍ، حيثُ تُشـيرُ التَّسـجيلاتُ العالميَّةُ إلى اسـتمرارِ ارتفاعِ مُعدَّلاتِ الوفيَّاتِ داخلَ المُستشفى (التي تصلُ إلى 10.7%) وخلالَ السَّنةِ الأولى بعدَ التَّشخيصِ (17.4-30%).[106-108]

يُعدُّ الالتهابُ الجهازيُّ وسوءُ التَّغذيةِ حجرين أساسيَّين في الفيزيولوجيا المرضيَّةِ لقصورِ القلبِ ولهما دورٌ بارزٌ في تقدُّمِهِ وتفاقُمِهِ، حيثُ ارتبطَ كلاهُما ارتباطاً وثيقاً بنتائجٍ سـريريَّةٍ سـلبيَّةٍ.[109-110] وفي هذا الإطارِ، تبرزُ الحاجةُ المُلحَّةُ إلى وجودِ أدواتٍ تنبؤيَّةٍ بسـيطةٍ وعمليَّةٍ تَسـمحُ للطَّبيبِ بتقييمِ حالةِ المريضِ بسـرعةٍ وتقليصِ خطرِ الوفاةِ، خاصَّـةً أنَّ

نماذجَ التَّقسيمِ الطَّبقي للمخاطرِ الحاليَّةَ غالباً ما تَكونُ مُعقَّدةً وتتضمَّنُ عدداً كبيراً من المُتغيِّراتِ ممَّا يَحدُّ من فاعليَّتِها في المُمارسةِ اليوميَّةِ.[111]

لذلكَ، اتَّجهَ الاهتمامُ البحثيُّ نحوَ العثورِ على واسماتٍ حيويَّةٍ بسيطةٍ وقليلةِ التَّكلفةِ تعكسُ الآليَّتين المَرضيَّتين الرَّئيسيَّتينِ معاً: الالتهابُ وسوءُ التَّغذيةِ. هنا تبرزُ نسبةُ البروتين المتفاعلِ C إلى الألبومين (CAR) كمُرشَّحٍ واعدٍ. فالبروتينُ المتفاعلُ C (CRP) هو علامةُ الالتهابِ الجهازي الأكثرُ استخداماً وموثوقيَّةً،[112] بينما يُمثِّلُ الألبومينُ مؤشِّراً دقيقاً على الحالةِ التَّغذويَّةِ، علماً أنَّ الألبومين هو بروتينُ طورٍ حادٍّ سلبيٌّ تنخفضُ مُستوياتُهُ في حالاتِ الالتهاب.[113]

على الرُّغمِ من أنَّ نسبةَ البروتين المتفاعلِ C إلى الألبومين (CAR) قد تمَّت دراسةُ دورِها التَّنبؤي في سياقاتٍ سريريَّةٍ أخرى مثلَ المُتلازمةِ الإكليليَّةِ الحادَّةِ والمرضى في العنايةِ المُشدَّدةِ،[114–115] فإنَّ الأدلَّةَ على فائدَتِها في التَّنبُّؤِ بالوفيَّاتِ على المدى القصيرِ (الوفاةُ داخلَ المُستشفى) لدى مرضى قصورِ القلبِ الحادِّ لا تزالُ غيرَ حاسمةٍ وتحتاجُ إلى مزيدٍ من البَحثِ. انطلاقاً من هذهِ الفجوةِ المعرفيَّةِ، تهدفُ هذهِ الدِّراسةُ إلى تقييمِ الدَّورِ التَّنبؤي لنسبةِ البروتين المتفاعلِ C إلى الألبومين (CAR) عندَ القُبولِ في المستشفى، وعلاقتها بالوفيَّاتِ النَّاجمةِ عن جميعِ الأسبابِ في مجموعةٍ من المرضى المُصابينَ بقصورِ القلبِ الحادِّ.

1-3-مناهجُ البحثِ وأدواتهُ:

1-3-1-مكانُ الدِّراسةِ وزمنُها:

المكانُ: مستشفيي المواساةِ والوطني الجامعيين بدمشق.

الزَّمن: في الفترةِ ما بين شهري تشرين الأوَّل 2024 وتشرين الأوَّل 2025.

1-3-2-تصميمُ البحثِ:

دراسةٌ حشديَّةٌ مُستقبليَّةٌ (prospective cohort study).

1-3-3-معاييرُ الاشتمالِ والاستبعادِ:

شملتِ الدِّراسةُ المرضى البالغين من كلا الجنسين المقبولينَ بتشخيصِ قصورِ القلبِ الحادِّ في شُعبِ الأمراضِ القلبيَّةِ والإسعافِ ووحداتِ العنايةِ القلبيَّةِ في مستشفيي المواساةِ والوطني الجامعيين بدمشق، وحقَّقوا الشُّروطَ التَّاليةَ:

- العمر $\geq$ 18 سنة.
- المرضى المقبولين في المستشفى بتشخيصِ قصورِ القلبِ الحادِّ (AHF) كسببٍ رئيسيٍّ للقبولِ، وفقاً للمعايير التَّشخيصيَّةِ للإرشاداتِ الحاليَّةِ للجمعيَّةِ الأوروبيَّةِ لأمراضِ القلبِ.[116]
- توفُّرُ قياساتٍ لمُستوى البروتين المتفاعل-C والألبومين في الدَّمِ خلالَ أوَّلِ 24 ساعةً من القبول.
- الموافقةُ على الدُّخولِ في الدراسةِ.

استُبعِدَ المرضى عندَ وجودِ أحدِ المعاييرِ التَّاليةِ:

- المتلازمةُ الإكليليَّةُ الحادَّةُ (ACS) كسببٍ أساسيٍّ للقصورِ الحادِّ.
- أيُّ خمجٍ جهازيٍّ نَشِطٍ قد يؤثِّرُ بشكلٍ كبيرٍ على مستوى البروتين المتفاعل-C.
- تشخيصٌ سابقٌ أو نَشِطٌ للأورامِ الخبيثةِ.
- سوابقُ جراحةٍ حديثةٍ (خلالَ الشَّهرِ السَّابقِ للقبول).
- سوابقُ رضٍّ حديثٍ.
- نقصٌ في بياناتِ القياساتِ الأساسيَّةِ (CRP أو الألبومين).
- نقلُ المريضِ إلى قسمٍ آخر أو مستشفى آخر خلالَ 24 ساعةً من القبول، ممَّا يَحولُ دونَ مُتابعةِ النَّتائجِ داخلَ المُستشفى.
- المرضى الذينَ توفُّوا في المستشفى في غضونِ 24 ساعةً من القبولِ.
- مرضى القصورِ الكلوي المزمنِ المُعالَجينَ بالتَّحالِ ومرضى القصورِ الكبدي المزمنِ.

- المرضى غيرُ الراغبينَ في المشاركةِ في الدراسة (الذين رفضوا الموافقة).

1-3-4-حجمُ العَّينةِ:

حُسِبَ حجمُ العيِّنةِ باستخدامِ حاسبةٍ الكترونيَّةٍ موجودةٍ على الموقع: www.raosoft.com/samplesize.html. تمَّ اعتمادُ فاصل ثقة 95%، وهامشُ خطأ 5%، ونسبةُ المجتمع 50%، وحجمُ الجمهرةِ الكلي 200 (حيثُ يقبلُ سنويَّاً ما يقاربُ من 200 مريضٍ بتشخيصِ قصورِ القلبِ الحادِّ في الشُّعبِ والعنايةِ المُشدَّدةِ في مستشفيي المواساةِ والوطني الجامعيين)، فكانَ حجمُ العيِّنةِ المطلوبةِ 120 مريضـــاً. ولضـــمانِ زيادةِ قوَّةِ الدِّراســـةِ الإحصـــائيَّةِ وتجنُّبِ تأثيرِ الاســـتبعاداتِ المُحتَملةِ أو البياناتِ غيرِ الكاملةِ، تمَّ توســـيعُ حجمِ العيِّنةِ ليشـــملَ 135 مريضـــاً، بما يتناســـبُ مع الإمكانيَّاتِ المُتاحةِ والفترةِ الزَّمنيَّةِ المُحدَّدةِ للدِّراسةِ، مع الحفاظِ على تمثيليَّةِ العيِّنةِ ودقَّةِ النَّتائجِ.

1-3-5-طريقةُ الدِّراسةِ:

أُخِذَت موافقةٌ خَطيَّةٌ مُستنيرةٌ من جميعِ المُشاركين في الدِّراسةِ أو من أوليائِهِم القانونيين في الحالاتِ التي استلزَمَت ذلكَ (المُلحق رقم 1) بعدَ تقديمِ شـــرحٍ شـــاملٍ حولَ أهدافِ البحثِ وإجراءاتهِ. جُمِعَت البياناتُ في هذهِ الدِّراســـةِ وفقاً لتصـميمٍ مُستقبليٍّ (prospective) من خلالِ مُقابلةِ المرضـى أو ذويهم، بالإضـافةِ إلى مُراجعةٍ شـاملةٍ للسـجلَّاتِ الطبيَّةِ (المُلحق رقم 2). لضمانِ السريَّةِ، تمَّ إخفاءُ هويَّةِ المرضى واستُبدِلَت أسماؤُهم بأرقامِ السجلَّاتِ الطبيَّةِ بدلاً من ذلك.

إجراءاتُ جمعِ البياناتِ: خضعَ جميعُ المشاركين لتقييمٍ طبيٍّ شاملٍ، تضمَّنَ:

- أخذَ قصَّةٍ مرضيَّةٍ مُفصَّلةٍ وإجراءَ فحصٍ سريريٍّ شاملٍ.
- الخضوعَ لفحوصاتٍ مخبريَّةٍ معياريَّةٍ.
- إجراءَ فحصِ تخطيطِ صدى القلبِ عبرَ الصَّدرِ.

مُقابلةُ المريضِ والقصَّةُ المرضيَّةُ والفحصُ السَّريريُّ:

جُمِعت البياناتُ الديموغرافيَّةُ (العمرُ، والجنس، والتَّدخينُ)، والأمراضُ المُرافقةُ (ارتفاعُ الضغط الشرياني، الدَّاءُ السكريُّ، مرضُ الشَّريانِ الإكليلي، الدَّاءُ الكلويُّ المُزمنُ، الدَّاءُ الرئويُّ الانسداديُّ المزمنُ)، وسوابقُ القبولِ في المستشفى بسببِ قصورِ القلبِ. سُجِّلت العلاماتُ الحيويَّةُ عندَ القبولِ (ضغطُ الدَّمِ الانقباضي والانبساطي، ومعدَّلُ ضرباتِ القلبِ، وإشباعُ الأكسجين)، وموجوداتُ الفحصِ السَّريري، والتَّصنيفُ الوظيفيُّ لجمعيَّةِ نيويورك للقلبِ (NYHA Class) (New York Heart Association).

الفحوصاتُ المخبريَّةُ:

سُحِبَت عيِّناتُ الدَّمِ الوريدي خلالَ 24 ساعةً من القُبولِ وتمَّ تحليلُها في مُختَبَرِ المُستشفى المُعتَمَدِ. تمَّ قياسُ CRP باستخدام اختبار مناعي عكر (turbidimetric immunoassay)، والألبومين باستخدامِ طريقة البروموكريزول الأخضر (Bromocresol Green)، وتعدادِ الدَّمِ الكاملِ باستخدامِ عداداتِ الدَّمِ الآليَّةِ (Automated Hematology Analyzers) بطريقةِ المعايرةِ الضَّوئيَّةِ، والكرياتينين باستخدام المطيافية الضوئية (Spectrophotometry).

تخطيطُ صدى القلب عبرَ الصَّدرِ:

أُجري تخطيطُ صدى القلب عبرَ الصَّدرِ لجميع المرضى باستخدامِ جهازِ الصَّدى القلبي GE Healthcare vivid T8. اعتُمِدَت معاييرُ الجمعيَّةِ الأميركيَّةِ للصَّدى القلبي (American Society of Echocardiography) (ASE) في كافَّةِ القياسات.[117] تمَّ تحديدُ الكسرِ القذفي البطيني الأيسر (left ventricular ejection fraction) (LVEF) من المنظور القِمّي رباعي الغرف وثنائي الغرف عبرَ modified Simpson's rule.

المتابعةُ ونتائجُ السَّيرِ أثناءَ الاستشفاءِ:

النَّتيجةُ الأوَّليَّةُ للدِّراسةِ: الوفيَّاتُ داخلَ المُستشفى (in-hospital mortality): عُرِّفَت على أنَّها أيُّ حالةِ وفاةٍ تحدثُ أثناءَ إقامةِ المَريضِ في المُستشفى، بغضِّ النَّظرِ عن سببِ الوفاةِ.

النتائجُ الثَّانويَّةُ:

- مدَّةُ الإقامةِ في المُستشفى (length of stay): عُرِّفَت على أنَّها عددُ الأيَّامِ بينَ تاريخِ القبولِ في المستشفى وتاريخِ الخروجِ منهُ، محسوبةً بالأيَّامِ التَّقويميَّةِ. استُبعِدَت الوفيَّاتُ من تحليلِ هذا المُتغيِّرِ.
- الحاجةُ إلى التَّهويةِ الآليَّةِ (mechanical ventilation): عُرِّفَت على أنَّها الحاجةُ إلى أي نوعٍ من الدَّعمِ التَّنفسي الآلي (التَّهويةِ غيرِ الغازيةِ أو التَّهويةِ الغازيةِ) لأيِّ مُدَّةٍ خلالَ فترةِ الاستشفاءِ.

1-3-6-الميزانيَّة:

لم يكن هناكَ أيُّ ميزانيَّةٍ أو كلفٍ إضافيَّةٍ.

1-3-7-الاعتباراتُ الأخلاقيَّةُ:

تلتزمُ هذهِ الدِّراسةُ بجميعِ المبادئِ الأخلاقيَّةِ المُتعارَفِ عليها في بحوثِ الإنسانِ وفقَ التَّصنيفاتِ الدُّوليَّةِ مثلَ إعلانِ هلسنكي، وضوابطِ لجانِ الأخلاقيَّاتِ المؤسسيَّةِ. تأتي الاعتباراتُ الأخلاقيَّةُ في هذهِ الدِّراسةِ كالتالي:

- **المُوافقةُ المُستنيرةُ:** تلقَّى جميعُ المشاركين شرحاً وافياً عن أهدافِ البحثِ وإجراءاتِهِ، مع توضيحِ مخاطرِ وفوائدِ المُشاركةِ، وتمَّ الحصولُ على موافقةٍ كتابيَّةٍ مُستنيرةٍ قبلَ البدءِ بجمعِ البيانات. تمَّ التَّوضيحُ للمُشاركين أنَّ مُشارَكَتَهم طوعيَّةٌ بالكاملِ، ولهم الحقُّ في الانسحابِ من الدِّراسةِ في أيِّ وقتٍ دونَ أي تأثيرٍ سلبيٍّ على الرِّعايةِ الطبيَّةِ المُقدَّمةِ لهُم.

- **سريَّةُ وخصوصيَّةُ المعلوماتِ:** تمَّ حمايةُ جميعِ البياناتِ الشَّخصيَّةِ والطبيَّةِ للمُشاركين بصرامةٍ. لم تُربَط أيُّ بياناتِ نشرٍ أو تحليلٍ بالهويَّةِ الشَّخصيَّةِ للمُشاركِ. خُزِّنَت البياناتُ المُجمَّعةُ بشكلٍ آمنٍ ومُشفَّرٍ، مع الوصولِ المُقيَّدَ للباحثين الرَّئيسيين فقط. استُخدِمَت الرُّموزُ (أرقامُ التَّعريفِ) بدلاً من الأسماءِ في جميعِ مراحلِ جمعِ البياناتِ وتحليلِها ونشرِها لضمانِ إخفاءِ الهويَّةِ.
- **الموافقةُ المؤسسيَّةُ:** تمَّ الحصولُ على موافقةٍ مُسبقةٍ من اللَّجنةِ الأخلاقيَّةِ في كليَّةِ الطبِ بجامعةِ دمشق، والالتزامُ بأي إرشاداتٍ أو شروطٍ إضافيَّةٍ تفرُضها اللَّجنةُ الأخلاقيَّةُ.
- **تجنُّبُ الضَّررِ:** نظراً إلى أنَّ الدِّراسةَ قائمةٌ على الملاحظةِ ولا تتضمَّنُ تدخُّلاً علاجيَّاً تجريبيَّاً، فإنَّ المخاطرَ المُتوقَّعةَ تُعتبرُ ضئيلةً. تمَّ توفيرُ معلوماتِ الاتِّصالِ بالباحثِ الرَّئيسي والمُشرفِ للرَّدِ على أيِّ استفسارٍ أو قلقٍ قد ينشأُ خلالَ أو بعدَ الدِّراسةِ.
- **العدالةُ:** وُضِعت معاييرُ الاشتمالِ والاستبعادِ لضمانِ اختيارِ المُشاركين بعدالةٍ، بناءً على الاعتباراتِ العلميَّةِ للدِّراسةِ فقط، وبدونِ تمييزٍ.
- **المصداقيَّةُ والشَّفافيَّةُ:** يلتزمُ الباحثونَ بالنَّزاهةِ العلميَّةِ في جمعِ وتحليلِ ونشرِ النَّتائجِ، مع الإفصاحِ عن مصادرِ التَّمويلِ وأي تضارُبٍ مُحتملٍ في المَصالحِ.

1-3-8-تحليلُ البيانات:

جُمِعَت البياناتُ على استبانةٍ خاصَّةٍ لكلِّ مريضٍ. تمَّ اختبارُ التَّوزيعِ الطَّبيعي لكلِّ مُتغيِّرٍ مُستمرٍّ باستخدامِ اختبارِ Kolmogorov–Smirnov. تمَّ التَّعبيرُ عن المُتغيِّراتِ الفئويَّةِ كقيمٍ عدديَّةٍ (نسبةٍ مئويَّةٍ)، والمُتغيِّراتِ المُستمرَّةِ كوسيط ± انحراف معياري أو وسيط [النِّطاق الرُّبيعي] حسبما يكونُ مُناسباً. أُدخِلت البياناتُ على برنامج Microsoft Excel 2013، ومن ثمَّ صُدِّرت لإجراءِ التَّحليلِ الإحصائي إلى برنامج IBM SPSS النَّسخةِ 26. اعتُبِرَت القيمةُ التنبؤيَّةُ التي تقلُّ عن 0.05 (P value < 0.05) مهمَّةً إحصائيَّاً.

أُجريَ التَّحليلُ الإحصائيُّ باستخدامِ اختبارِ Student *t* للمُتغيّراتِ المُستمرَّةِ ذاتِ التوزيع الطَّبيعي، واختبارِ Mann–Whitney U test للمُتغيّراتِ المُستمرَّةِ ذاتِ التوزيع غيرِ الطَّبيعي، بينما استُخدِمَ اختبارُ كاي مُربَّع (chi–square) أو اختبار Fisher Exact لمقارنةِ المُتغيّراتِ الفئويَّةِ. استُخدِمَ تحليلُ منحنى الخصائصِ التَّشغيليَّةِ للمستقبلِ (receiver operating characteristic) (ROC) للكشفِ عن القيمةِ الحديَّةِ لـــ CAR ومكوّناتها (CRP والألبومين) التي تَتنبَّأُ بالوفيَّاتِ داخلَ المُستشفى بناءً على مؤشر Youden. تمَّ حسابُ المساحةِ تحت المنحنى (area under the curve) (AUC) لمُقارنةِ القوَّةِ التَّنبؤيَّةِ لـــ CAR مع CRP والألبومين كلًّا على حدةٍ باستخدامِ اختبارِ DeLong test.

تحليلُ المَخاطرِ النِّسبيَّةِ:

- أُجريَ تحليلُ الانحدارِ أحاديُّ المُتغيّرِ (univariable regression) لتحديدِ المُتغيّراتِ المُرتبطةِ بشكلٍ كبيرٍ بالوفيَّاتِ داخل المُستشفى ($P < 0.1$ للمُتغيّراتِ المُرشَّحةِ للدُّخولِ في النَّموذجِ المُتعدِّدِ).
- أُجريَ تحليلُ الانحدارِ اللوجستي مُتعدِّدُ المُتغيّراتِ (multivariable logistic regression analysis) لاختبار ما إذا كانت CAR هي مؤشِّرٌ مُستقلٌ للوفيَّاتِ بعدَ ضبطِ تأثيرِ المُتغيّراتِ المُربكةِ المُحتَمَلةِ (مثلَ: العُمرِ، والجنسِ، والتَّصنيفِ الوظيفي لـــ NYHA، ومستوى الكرياتينين، والكسر القذفي البطيني الأيسرِ). تمَّ التَّعبيرُ عن النَّتائجِ بـ نسبةِ الأرجحيَّةِ (Odds Ratio) (OR) وفاصلِ الثقة 95% (95% CI).

1-3-9-الاستمارةُ والموافقةُ المُستنيرةُ:

أُدرِجَا في الملاحقِ في نهايةِ البحثِ.

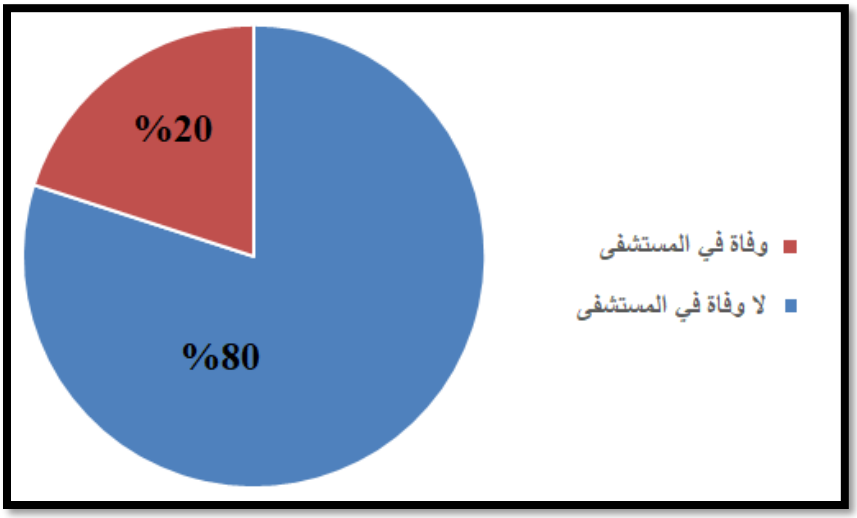
الفصلُ الثَّاني: نَتائجُ البحثِ (Results)

2-1-معدَّلُ الوفيَّاتِ داخلَ المستشفى:

من بين 135 مريضـاً مَشـمولاً في هذهِ الدِّراسـةِ، حدثتِ الوفاةُ في المسـتشـفى لدى 27 مريضـاً، وهو ما يمثِّلُ معدَّلَ وفيَّاتٍ مشفويَّةٍ يبلغُ 20%، كما هو موضَّحٌ في الجدولِ (1) والشَّكلِ (1).

الجدول (1): معدَّلُ الوفيَّاتِ داخلَ المستشفى لدى مرضى قصورِ القلبِ الحادِّ في البحثِ

الوفيَّاتُ داخل المستشفى	العدد	النسبةُ المئويَّةُ
وفاةٌ	27	%20
لا وفاةٌ	108	%80
المجموع	**135**	**%100**



الشكل (1): توزُّعُ مرضى البحثِ وفقاً لحدوثِ الوفاةِ في المستشفى

2-2-مقارنةُ خصائصِ المرضى وفقاً لحدوثِ الوفاةِ داخلَ المستشفى:

تمَّ تقسيمُ المرضى إلى مجموعتين وفقاً للوفيَّاتِ داخل المستشفى ومقارنةُ جميعِ المُتغيِّراتِ المدروسةِ بينهما باستخدامِ الاختباراتِ الإحصائيَّةِ المُناسبةِ.

2-2-1العمر:

بلغَ متوسِّطُ عمرِ المرضى الذين توفُّوا في المستشفى 74.9 ± 7.9 سنة، والمرضى النَّاجين 68.5 ± 10.6 سنة. يوضِّحُ الجدولُ (2) مقارنةً لمتوسِّطِ العمرِ بين مجموعتي البحث.

الجدول (2): مقارنةُ متوسِّط العمرِ بين مجموعتي البحثِ

المتغير	وفاة في المستشفى (27 مريض)	لا وفاة في المستشفى (108 مرضى)	t-test	P-value
العمر (سنة)	74.9 ± 7.9	68.5 ± 10.6	2.936	0.004

كانَ المرضى المتوفِّينَ في المستشفى أكبرَ عُمراً بفرقٍ مهمٍّ إحصائيًّاً (P = 0.004). هذا مُتوقَّعٌ ويتوافقُ مع الأدبيَّاتِ الطبيَّةِ، حيثُ أنَّ التَّقدُّمَ في العُمرِ يرتبطُ بضعفِ احتياطي وظائفِ الأعضاءِ وزيادةِ عددِ الأمراضِ المُرافقةِ، ممَّا يزيدُ من الهشاشةِ ويقلِّلُ من القُدرةِ على تحمُّلِ إجهادِ قصورِ القلبِ.

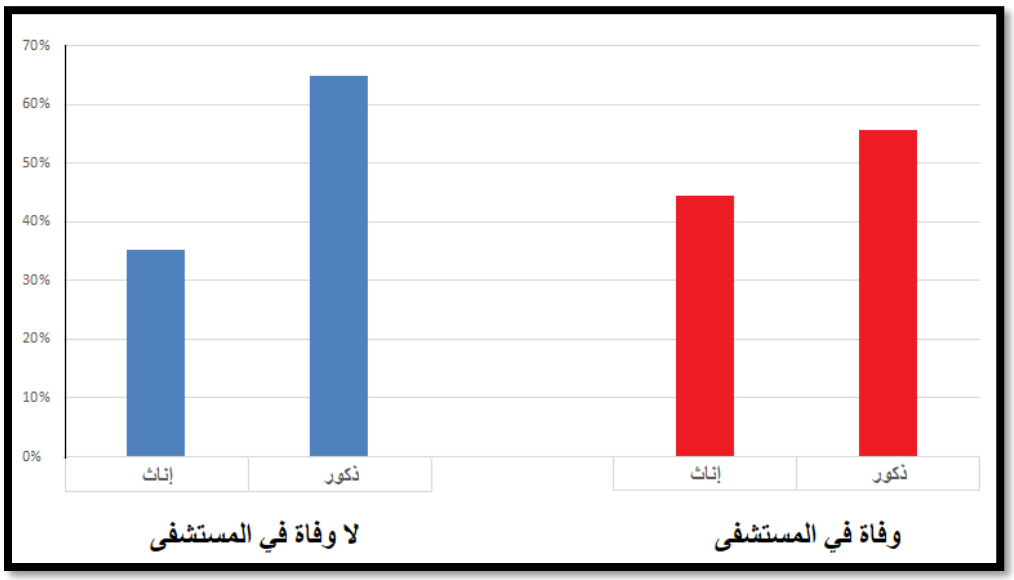
2-2-2-الجنس:

شكَّلَ الذكورُ نسبةَ 64.8% من المرضى النَّاجينَ، ونسبةَ 55.6% من المرضى في مجموعةِ الوفيَّاتِ داخل المستشفى. يوضِّحُ الجدولُ (3) والشَّكلُ (2) مُقارنةً لتوزُّعِ الذكورِ والإناثِ بين مجموعتي البحث.

الجدول (3): مقارنةُ توزُّعِ الذكورِ والإناثِ وفقاً لحدوثِ الوفاةِ داخل المستشفى

الجنس	وفاة في المستشفى (27 مريض)	لا وفاة في المستشفى (108 مرضى)	X^2-test	P-value
ذكور	(%55.6) 15	(%64.8) 70	0.794	0.372
إناث	(%44.4) 12	(%35.2) 38		

لم يكن هناكَ فرقٌ ذو دلالةٍ إحصائيَّةٍ في توزيعِ الجنسِ بين المجموعتين (p=0.372).



الشكل (2): مقارنةُ توزُّعِ الذكورِ والإناثِ وفقاً لحدوثِ الوفاةِ داخل المستشفى

2-2-3-الأمراضُ المُرافقةُ:

يوضِّحُ الجدولُ (4) مقارنةً للأمراضِ المُرافقةِ بين مجموعتي البحث.

الجدول (4): مقارنةُ السَّوابقِ المرضيَّةِ وفقاً لحدوثِ الوفاةِ داخل المستشفى

الأمراضُ المُرافقةُ	وفاة في المستشفى (27 مريض)	لا وفاة في المستشفى (108 مرضى)	X^2-test	P-value
ارتفاعُ الضغط الشَّرياني	18 (%66.7)	80 (%74.1)	0.58	0.447
الدَّاءُ السُّكري	15 (%55.6)	47 (%43.5)	1.25	0.263
مرضُ الشَّريانِ الإكليلي	16 (%59.3)	65 (%60.2)	0.01	0.92
القصورُ الكلويُّ المُزمنُ	16 (%59.3)	43 (%39.8)	3.43	0.064
سوابقُ استشفاءٍ بسببِ قصورِ القلبِ	15 (%55.6)	45 (%41.7)	1.75	0.186
الدَّاءُ الرئويُّ الانسدادِيُّ المُزمنُ	5 (%18.5)	12 (%11.1)	1.07	0.301

تُظهِرُ نتائجُ التَّحليلِ أنَّ القُصورَ الكلويَّ المُزمنَ كان أقوى الأمراضِ المُرافقةِ ترافقاً بالوفيَّاتِ داخل المستشفى، حيث بلغت نسبتهُ 59.3% بين المُتوَفِّينَ مُقابلَ 39.8% بين النَّاجين (P=0.064)، ممَّا يُشيرُ إلى دلالةٍ إحصائيَّةٍ حديَّةٍ. بينما لم تُظهِر الأمراضُ المُرافقةُ الأخرى كالدَّاءِ السُّكري وارتفاعِ الضغط الشَّرياني فروقاً ذاتَ دلالةٍ إحصائيَّةٍ. يتوافقُ هذا مع الدِّراساتِ المَرجعيَّةِ التي تؤكِّدُ على أهميَّةِ القُصورِ الكلوي كمتنبِّئٍ مُستقلٍّ للوفيَّاتِ في قُصورِ القلبِ الحادِّ، ممَّا يستدعي اهتماماً سريريَّاً خاصَّاً بهذهِ الفئةِ عاليةِ الخُطورةِ، رُغمَ مَحدوديَّةِ العيِّنةِ.

2-2-4-العلاماتُ الحيويَّةُ عندَ القبولِ:

يعرضُ الجدولُ (5) مقارنةً لمتوسِّطِ العلاماتِ الحيويَّةِ عندَ القبولِ بين مجموعتي البحثِ.

الجدول (5): مقارنةُ متوسِّطِ العلاماتِ الحيويَّةِ عندَ القبولِ وفقاً لحدوثِ الوفاةِ داخل المستشفى

العلاماتُ الحيويَّةُ	وفاة في المستشفى (27 مريض)	لا وفاة في المستشفى (108 مرضى)	t-test	P-value
ضغطُ الدَّمِ الانقباضيُّ (مم زئبق)	25.2 ± 114.8	23.1 ± 128.5	2.69	0.008
ضغطُ الدَّمِ الانبساطيُّ (مم زئبق)	14.1 ± 70.4	12.8 ± 73.2	1.01	0.314
معدَّلُ النَّبض القلبي (نبضة/الدقيقة)	21.8 ± 96.5	19.3 ± 92.1	1.07	0.287
إشباعُ الأكسجين النَّبضي (%)	5.4 ± 91.4	3.9 ± 94.8	3.52	0.001 >

كان متوسِّطُ الضَّغطِ الانقباضي وإشباعِ الأكسجين أقلَّ بشكلٍ ذي دلالةٍ إحصائيَّةٍ في مجموعةِ الوفيَّاتِ داخل المستشفى. بينما لم تكن الفروقُ في الضَّغطِ الانبساطي أو مُعدَّلِ النَّبضِ ذاتَ دلالةٍ إحصائيَّةٍ. يؤكِّدُ ذلكَ أنَّ انخفاضَ الضَّغطِ الانقباضي وإشباع الأكسجين عندَ القبولِ هما مؤشران حيويَّانِ مهمَّانِ للتنبُّؤ بالوفيَّاتِ.

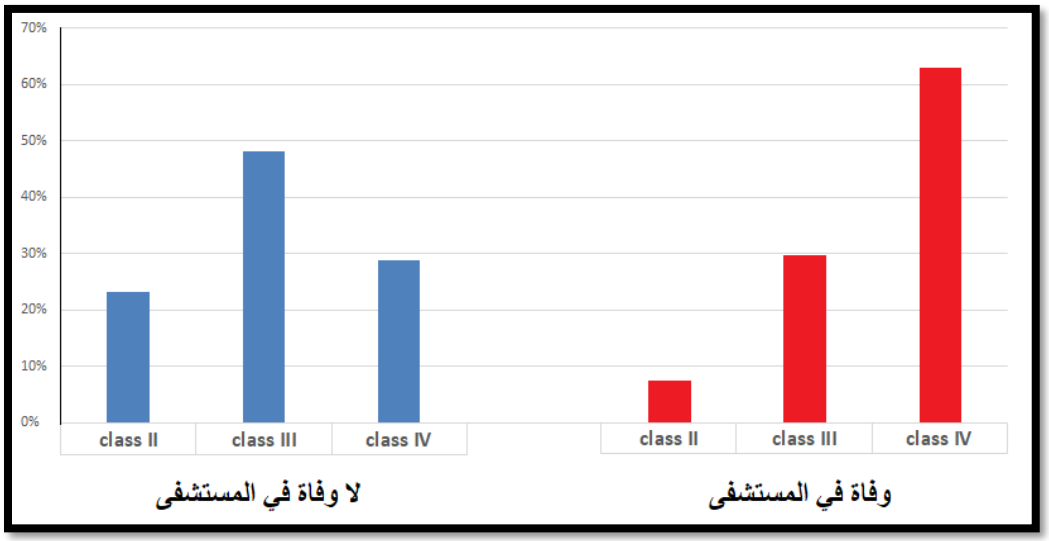
2-2-5-تصنيفُ NYHA لوظيفةِ القلبِ:

يعرضُ الجدولُ (6) والشَّكلُ (3) مُقارنةً لتوزُّعِ تصنيفِ NYHA لوظيفةِ القلبِ عندَ القبولِ بين مجموعتي البحثِ.

الجدول (6): مقارنةُ تصنيفِ NYHA لوظيفةِ القلبِ وفقاً لحدوثِ الوفاةِ داخل المستشفى

فئةُ NYHA	وفاة في المستشفى (27 مريض)	لا وفاة في المستشفى (108 مرضى)	X^2-test	P-value
Class II	(%7.4) 2	(%23.1) 25	11.47	0.003
Class III	(%29.6) 8	(%48.1) 52		
Class IV	(%63) 17	(%28.7) 31		

يُظهِرُ التَّحليلُ الإحصائيُّ ارتباطاً قويّاً وذا دلالةٍ إحصائيَّةٍ عاليةٍ (P <0.001) بين شدَّةِ الأعراضِ السَّريريَّةِ (تصنيف NYHA) عندَ القبولِ والوفيات. حيث شـــكَّل المرضـــى من الفئةِ الرَّابعةِ (Class IV) النِّســـبةَ الأعلى بين المُتوفّين (٦٣%)، ممَّا يُؤكِّدُ أنَّ التَّقييمَ السَّريريَّ الأوَّليَّ هو مُنبئٌ قويٌّ للوفاةِ ويُحدِّدُ المرضى الأكثرَ احتياجاً للرِّعايةِ المُشدَّدةِ.



الشكل (3): مقارنةُ تصنيفِ NYHA لوظيفةِ القلبِ وفقاً لحدوثِ الوفاةِ داخل المستشفى

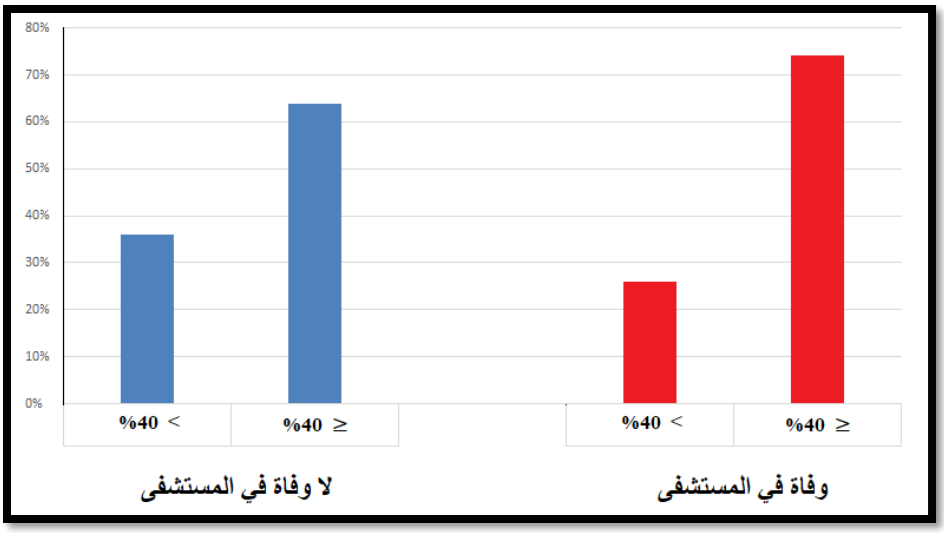
2-2-6-الكسرُ القذفيُّ البُطينيُّ الأيسرُ (LVEF):

يوضِّحُ الجدولُ (7) والشَّكلُ (4) مقارنةً لتوزُّعِ المرضى على فئاتِ LVEF وفقاً لحدوثِ الوفاةِ في المستشفى.

الجدول (7): مقارنةُ LVEF وفقاً لحدوثِ الوفاةِ داخل المستشفى

LVEF	وفاة في المستشفى (27 مريض)	لا وفاة في المستشفى (108 مرضى)	X^2-test	P-value
%40 <	(%25.9) 7	(%36.1) 39	0.952	0.321
%40 ≥	(%74.1) 20	(%63.9) 69		

تُظهِرُ النَّتائجُ عدمَ وجودِ فرقٍ ذي دلالةٍ إحصائيَّةٍ في توزُّعِ المرضى حسب الكسر القذفي البطيني الأيسر بين مجموعتي الناجين والغير ناجين (P = 0.321).



الشكل (4): مقارنةُ LVEF وفقاً لحدوثِ الوفاةِ داخل المستشفى

2-2-7-التَّحاليلُ المخبريَّةُ عندَ القبولِ:

يوضِّحُ الجدولُ (8) مقارنةً لمتوسِّطِ التَّحاليلِ المخبريَّةِ عندَ القبولِ بين مجموعتي البحثِ.

الجدول (8): مقارنةُ متوسِّطِ التَّحاليلِ المخبريَّةِ عندَ القبولِ وفقاً لحدوثِ الوفاةِ داخل المستشفى

التَّحاليلُ المخبريَّةُ	وفاة في المستشفى (27 مريض)	لا وفاة في المستشفى (108 مرضى)	T-test	P-value
WBC (X 10^9/لتر)	3.5 ± 10.1	3.1 ± 9.8	0.438	0.662
الخضاب (غ/دل)	1.9 ± 11	1.7 ± 12.3	3.47	< 0.001
الصفيحات (X 10^9/لتر)	85 ± 235	78 ± 248	0.76	0.448
CRP (مغ/دل)	22.5 [14، 38.2]	5.8 [2.1، 12]	324.5	< 0.001
الألبومين (غ/دل)	0.5 ± 3	0.5 ± 3.7	6.51	< 0.001
CRP/الألبومين (CAR)	7.5 [4.7، 12.7]	1.6 [0.6، 3.2]	402	< 0.001
الكرياتينين (مغ/دل)	2.1 [1.6، 2.9]	1.3 [1، 1.8]	712	< 0.001

ملاحظة: تمَّ التَّعبيرُ عن البياناتِ ذاتِ التَّوزيعِ الطَّبيعي كمتوسط ± انحراف معياري وتمَّ تحليلُها باستخدامِ t-test. تمَّ التَّعبيرُ عن البياناتِ ذاتِ التَّوزيعِ غيرِ الطَّبيعي (CRP، CAR، الكرياتينين) كوسيط [النطاق الربيعي الأول، الثالث] وتمَّ تحليلُها باستخدامِ Mann-Whitney U test.

يُظهِرُ تحليلُ النَّتائجِ المخبريَّةِ عندَ القبولِ وجودَ فروقٍ إحصائيَّةٍ واضحةٍ بين مرضى قصورِ القلبِ الحادِّ الذين تُوفُّوا خلالَ الإقامةِ في المستشفى وأولئكَ النَّاجينَ، ممَّا يَعكسُ شدَّةَ الحالةِ السَّريريَّةِ الأساسيَّةِ.

مؤشِّراتُ الالتهابِ والحالةِ الغذائيَّةِ:

مقارنةً بالمرضى النَّاجينِ، كان وسيطُ CRP مرتفعاً ومتوسِّطُ الألبومينِ منخفضاً بفرقٍ مهمٍّ إحصائيَّاً لدى المُتوفّين، ممَّا يدلُّ على تفاعُلٍ التهابيٍّ جهازيٍّ أشدَّ وسوءِ تغذيةٍ أو شدَّةِ مرضٍ لدى مجموعةِ الوفيَّاتِ.

تفوَّقتُ نسبةُ CRP إلى الألبومين (CAR) كمؤشِّرٍ، حيثُ كان وسيطُها أعلى بأربعةِ أضعافٍ لدى المُتوفّين (7.5 مقابل 1.6، $p < 0.001$).

مؤشِّراتُ وظائفِ الكليةِ والدَّمِ:

سجَّلَ وسيطُ الكرياتينين ارتفاعاً واضحاً في مجموعةِ الوفيَّاتِ، ممَّا يعكسُ سوء الوظيفة الكلويَّة أكثرَ شدَّةً، وهو عاملُ خطرٍ معروفٌ في قصورِ القلبِ الحادِّ.

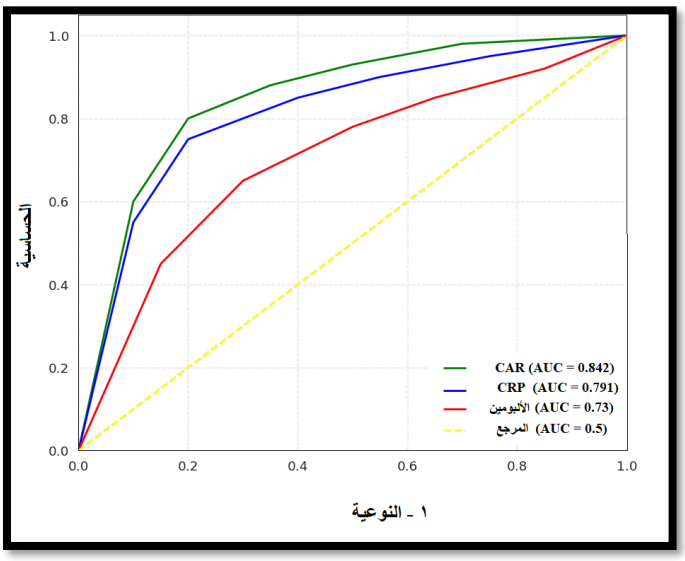
انخفضَ متوسِّطُ الخضابِ بشكلٍ كبيرٍ لدى المُتوفّين، وهو ما قد يعكسُ مرضاً مُزمناً أو سوءَ تغذيةٍ أو تأثيراتٍ للالتهابِ مثبِّطةٍ لنقي العظمِ.

لم يُلاحَظ فرقٌ ذو دلالةٍ إحصائيَّةٍ في عددِ الصُّفيحاتِ الدَّمويَّةِ بين المجموعتين.

تُبرزُ هذهِ النَّتائجُ أنَّ المرضى المُتوفّينَ بسببِ قصورِ القلبِ الحادِّ يدخلونَ المُستشفى وهم في حالةٍ سريريَّةٍ ومِخبريَّةٍ أسوأ، تتَّسمُ بالتهابٍ جهازيٍّ أشدَّ، وسوءِ تغذيةٍ، وضعفِ الوظيفةِ الكلويَّةِ، وفقرِ دمٍ. من بين جميعِ المُؤشِّراتِ، تبرزُ CAR (CRP/الألبومين) كأحدِ أكثرِ العواملِ تمييزاً بين المجموعتين، ممَّا يدعمُ استخدامها كأداةٍ بسيطةٍ وفعَّالةٍ في التَّقييمِ الأوَّلي لشدَّةِ الحالةِ والتَّكهُّنِ بسيرِ المرضِ.

2-3- أداءُ المُشعراتِ في التَّنبُّؤِ بحدوثِ الوفاةِ داخل المستشفى:

من أجلِ تقييمِ القيمةِ التَّنبؤيَّةِ الإجماليَّةِ لنسبةِ CRP إلى الألبومين (CAR) ومكوّناتها ولتحديدِ أفضلِ قيمةٍ حديَّةٍ (Cut-off) لتمييزِ الوفيَّاتِ داخل المستشفى، تمَّ إنشاءُ منحنى الخصائصِ التَّشغيليَّةِ للمستقبلِ (ROC) (الشكل 5).



الشكل (5): منحنى ROC لدورِ CAR ومكوّناتها في التَّنبُّؤِ بالوفيَّاتِ داخل المستشفى

أظهرت نسبةُ CRP إلى الألبومين (CAR) قُدرةً تنبؤيَّةً مُمتازةً للتنبؤِ بحدوثِ الوفيَّاتِ داخل المستشفى بمساحةٍ تحت المنحنى (AUC) قدرُها 0.824 (فاصل ثقة 95%: 0.730-0.918). وفقاً للمنحنى، فإنَّ أفضلَ قيمةٍ حديَّةٍ كانت عند CAR > 1.7، حيث حقَّقت هذهِ القيمةُ أعلى حساسيَّةٍ ونوعيَّةٍ معاً. عندَ هذهِ العتبةِ تنبَّأت CAR بالوفيَّاتِ داخل المستشفى بحساسيَّةٍ 81.5% (وهي قُدرةُ الاختبارِ على التَّعرُّفِ بشكلٍ صحيحٍ على المرضى المتوفّين) ونوعيَّةٍ 79.6% (وهي قدرةُ الاختبارِ على التَّعرُّفِ بشكلٍ صحيحٍ على المرضى النَّاجين) وقيمةٍ تنبؤيَّةٍ إيجابيَّةٍ 50% (وهي قدرةُ الاختبارِ على التَّنبُّؤِ بالوفاةِ فعلاً عندما تكونُ نتيجتهُ إيجابيَّةً) وقيمةٍ تنبؤيَّةٍ سلبيَّةٍ 94.5% (وهي قدرةُ الاختبارِ على التَّنبُّؤِ بالنَّجاةِ فعلاً عندما تكونُ نتيجتهُ سلبيَّةً) (الجدول 9).

الجدول (9): أداءُ CAR في التَّنبُّؤِ بالوفيَّاتِ داخل المستشفى مع حسابِ المُؤشِّراتِ

	الوفيَّاتُ الفعليَّةُ	النَّاجونَ فعليَّاً	المجموع	المؤشر المحسوب
CAR > 1.7 (إيجابي)	22 (إيجابية حقيقية)	22 (إيجابية كاذبة)	44	القيمة التنبؤية الإيجابية %50 = (44/22)
CAR ≤ 1.7 (سلبي)	5 (سلبية كاذبة)	86 (سلبية حقيقية)	91	القيمة التنبؤية السلبية %94.5 = (91/86)
المجموع	27	108	135	
المؤشر المحسوب	الحساسية: %81.5 =27/22	النَّوعية: %79.6 =108/86		

قارنّا الأداءَ التَّنبؤيَّ لـ CAR بمكوّناتها الفردية، CRP والألبومين، لتحديدِ ما إذا كانت النِّسبةُ تُقدِّمُ قيمةً تنبؤيَّةً أفضل. وتُعرَضُ نتائجُ هذا التَّحليلِ المُقارِنِ في الجدول (10).

الجدول (10): تحليلُ ROC المُقارنِ للمشعراتِ المدروسةِ للتنبُّؤِ بالوفيَّاتِ داخل المستشفى

المُشعر	المساحةُ تحت المنحنى	المقارنةُ مع CAR * (P-value)	القيمة الحديَّةُ المُثلى	الحساسية	النوعية	مؤشِّرُ Youden
CAR	0.824	المرجع	1.7 <	%81.5	%79.6	0.537
CRP	0.791	0.421	8.2 < مغ/دل	%74.1	%79.6	0.463
الألبومين	0.73	0.152	3.3 ≥ غ/دل	%70.4	%67.6	0.398

* تمَّت المقارنةُ باستخدامِ اختبارِ DeLong test

كما هو موضَّـــحٌ في الشـــكل (5) والجدول (10)، حقَّقت نســـبةُ CRP إلى الألبومين (CAR) أعلى مســـاحةٍ تحتَ المُنحنى (AUC)، ممَّا يدلُّ على تفوُّقها في القدرةِ التَّمييزيَّةِ الشَّـــاملةِ لتحديد مرضـــى قصـــورِ القلبِ الحادِّ الذين قد يموتونَ أثناءَ فترةِ الاستشفاءِ. وبينما كانت المساحةُ تحت المنحنى لـ CAR أكبرَ من تلكَ الخاصَّةِ بـ CRP (0.824 مقابل 0.791) والألبومين (0.824 مقابل 0.730)، كشفت المُقارناتُ الزوجيَّةُ باستخدامِ اختبارِ DeLong test أنَّ هذه الاختلافاتِ لم تصـل إلى دلالةٍ إحصـائيَّةٍ (P>0.05). ومع ذلكَ، حقَّقت CAR أيضـاً أعلى مؤشـر Youden (0.537)، وهو مقياسٌ يوازنُ بين الحساسيَّةِ والنَّوعيَّةِ، ممَّا يُعزِّزُ مكانتها كأقوى مُشعرٍ مُنفردٍ بين المُشعراتِ الحيويَّةِ الثَّلاثةِ التي تمَّ اختبارُها..

2-4-مقارنةُ النتائجِ السَّريريَّةِ بين مجموعتي CAR المُرتفعةِ والمُنخفضةِ:

باستخدامِ القيمةِ الحديَّةِ 1.7، قُسِّم المرضى إلى مجموعةِ ذاتِ CAR مرتفعةٍ (44 مريضاً) ومجموعةٍ ذاتِ CAR منخفضةٍ (91 مريضاً). يعرضُ الجدول (11) مقارنةً للنَّتائجِ السَّريريَّةِ بين هاتين المجموعتين.

الجدول (11) النَّتائجُ السَّريريَّةُ مُصنَّفةٌ حسبَ مجموعةِ CAR (القيمة الحدية: 1.7)

النتائجُ	CAR منخفضة (91 مريض)	CAR مرتفعة (44 مريض)	test	P-value
الوفاةُ في المستشفى	8 (%8.8)	19 (%43.2)	$\chi^2 = 21.75$	< 0.001
التهوية الآليةُ غيرُ الغازيةِ	15 (%16.5)	20 (%45.5)	$\chi^2 = 13.25$	< 0.001
التَّهويةُ الآليَّةُ الغازيةُ	9 (%9.9)	17 (%38.6)	$\chi^2 = 16.12$	< 0.001
مدّةُ الإقامةِ في المستشفى	9.1 ± 4.5	11.8 ± 6.9	t = 2.726	0.007

تُظهِرُ النَّتائجُ أنَّ المرضى ذوي نسبةِ CAR المُرتفعةِ (> 1.7) لديهم نتائجٌ سريريَّةٌ أسوأ بشكلٍ ملحوظٍ مُقارنةً بأولئكَ ذوي النِّسبةِ المُنخفضةِ. حيث بلغت نسبةُ الوفيَّاتِ داخلَ المُستشفى 43.2% مقابل 8.8% فقط. كما زادت الحاجةُ للتَّهويةِ الغازيةِ وغيرِ الغازيةِ بشكلٍ كبيرٍ (38.6% و45.5% على التوالي)، وامتدَّت مدَّةُ الإقامةِ في المُستشفى (11.8 يوماً مقابل 9.1 يوم). تُشيرُ هذهِ النَّتائجُ إلى أنَّ CAR مُؤشِّرٌ قويٌّ للتَّنبُّؤِ بالمراضةِ والوفيَّاتِ، ويُمكن استخدامُهُ كأداةٍ فعَّالةٍ لتصنيفِ خطرِ المرضى وتوجيهِ الرِّعايةِ الطبيَّةِ.

2-5-العواملُ المُستقلَّةُ للتَّنبُّؤِ بحدوثِ الوفاةِ داخل المستشفى:

من أجلِ تحديدِ العواملِ التي تتنبَّأُ بشكلٍ مُستقلٍّ بالوفيَّاتِ داخل المستشفى، أُجريَ تحليلُ الانحدارِ اللُّوجستي مُتعدِّدُ المُتغيِّراتِ. تمَّ إدخالُ جميعِ المُتغيِّراتِ التي أظهرت فرقاً ذا دلالةٍ إحصائيَّةٍ في المُقارنةِ الأحاديَّةِ في النَّموذجِ.

الجدول (12): تحليلُ الانحدارِ اللُّوجستي متعدِّدُ المتغيِّراتِ للعواملِ المُستقلَّةِ المُتنبِّئةِ بالوفيَّاتِ داخل المستشفى

المُتغيِّر	نسبةُ الأرجحيَّةِ المعدَّلةُ	فاصل الثقة 95%	P-value
العمر (لكل زيادة سنة)	1.05	1.12-0.99	0.094
NYHA class IV	3.02	8.52-1.07	0.037
الأكسجة (لكل 1% انخفاض)	1.14	1.27-1.02	0.018
الكرياتينين (لكل 1 مغ/دل زيادة)	1.25	1.79-0.87	0.228
CAR المرتفعة (> 1.7)	5.42	17.82-1.65	0.005

يُظهِرُ تحليلُ الانحدارِ اللُّوجستي أنَّ نسبةَ CRP إلى الألبومين (CAR) كانت أقوى مُؤشِّرٍ مُستقلٍّ للوفيَّاتِ داخل المستشفى بين المرضى المدروسين، حيث زادت نسبةُ الأرجحيَّةِ للموتِ بمقدارِ 5.42 مرَّةً في المرضى الذين كانت CAR لديهم أكبر من 1.7. بالإضافةِ إلى ذلكَ، يوضِّحُ الجدولُ أنَّ شدَّةَ الأعراضِ السَّريريَّةِ (المرحلة الرابعة من تصنيف NYHA) وانخفاضَ إشباعِ الأكسجين عندَ القبولِ كانا أيضاً من العواملِ المُستقلَّةِ ذاتِ الدَّلالةِ الإحصائيَّةِ. من ناحيةٍ أخرى، لم يَعُد العمرُ أو مُستوى الكرياتينين عاملين مُستقلَّين بعدَ التَّعديلِ الإحصائي، ممَّا يُشيرُ إلى أنَّ قيمتهما التَّنبؤيَّةَ قد تكونُ متداخلةً مع العواملِ الأخرى في النَّموذجِ.

الفصلُ الثَّالثُ: المناقشةُ والمقارنةُ بالدِّراساتِ العالميَّةِ

تُمثِّلُ هذهِ الدِّراســةُ مُحاولةً لتقييمِ دورِ مؤشِّــرٍ كيميائيٍّ حيويٍّ بســيطٍ، وهو نســبةُ البروتينِ المُتفاعلِ–C إلى الألبومين (CAR)، في التَّنبُّؤِ بالوفيَّاتِ داخلَ المُستشفى بين المرضى المُصابينَ بقُصورِ القلبِ الحادِّ (AHF). يؤطِّرُ هذا العملُ ضـمنَ الإطارِ الأوسـعِ لفهمِ دورِ الالتهابِ الجهازي كحجرِ زاويةٍ في الفيزيولوجيا المرضـيَّةِ لقصـورِ القلبِ الحادِّ، وهي علاقةٌ تُؤكِّدُ عليها بشـــكلٍ قويٍّ المُراجعةُ الحديثةُ التي قدَّمها Garofalo وزملاؤهُ عام 2023 .[118] تؤكِّدُ نتائجُنا، المتوافقةُ مع هذا الإطارِ، أنَّ ارتفاعَ نســـبةِ CAR عندَ القبولِ هو مُؤشِّـــرٌ قويٌّ ومُســـتقلٌّ للوفيَّاتِ داخلَ المُستشفى، حيثُ بلغت نسبةُ الأرجحيَّةِ المُعدَّلةُ 5.42 للمرضى ذوي CAR المُرتفعةِ (> 1.7). وحقَّقت نسبةُ CAR مســـاحةً تحت منحنى ROC (AUC) قدرُها 0.824، وتفوَّقت على كلا مُكوِّنيها (CRP والألبومين) من حيثُ القوَّةِ التَّنبؤيَّةِ، وإن كان هذا التفوُّقُ لم يصل إلى الدلالةِ الإحصائيَّةِ في هذهِ العيِّنةِ.

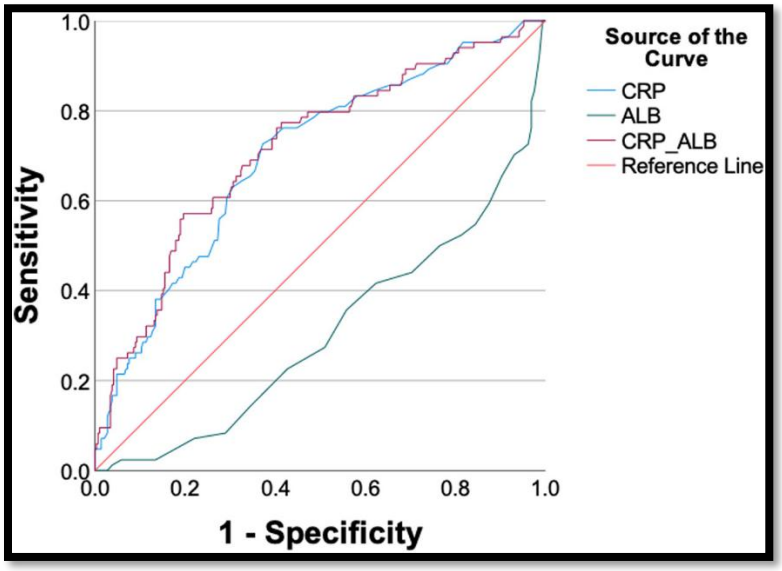
يُمكن تفسيرُ التَّفوُّقِ النِّسبي لنسبةِ CAR كمُؤشِّرٍ مُركَّبٍ من خلالِ الجمعِ بين مَسارين مَرضيَّين رئيسيَّين في قُصـورِ القلبِ: الالتهابُ الجهازيُّ وسـوءُ التَّغذيةِ. فمن ناحيةٍ، يعكسُ البروتينُ المتفاعلُ–(CRP) C شـدَّةَ الاسـتجابةِ الالتهابيَّةِ الجهازيَّةِ، والتي تُعَدُّ سمةً مركزيَّةً في الفيزيولوجيا المرضيَّةِ لقُصورِ القلبِ، حيثُ تُسهمُ السيتوكيناتُ الالتهابيَّةُ في إضـــعافِ وظيفةِ العضـــلةِ القلبيَّةِ، وتعزيزِ إعادةِ النمذجةِ (remodeling) البُطينيَّةِ، وتقدُّمِ المرضِ.[119–120] ومن ناحيةٍ أُخرى، يُمثِّلُ ألبومينُ المصـلِ حالةَ التَّغذيةِ والشـدَّةَ المرضـيَّةَ العامَّةَ، حيثُ يؤدِّي كلٌّ من سُـوءِ التَّغذيةِ والالتهابِ الجهازي إلى خفضِ تصنيعهِ في الكبدِ، ممَّا يجعلُهُ علامةً على "مُتلازمةِ الهزال القلبي" (Cardiac Cachexia) التي ترتبطُ بنتائجٍ سريريَّةٍ أسوأ.[121]

لذلكَ، تُعدُّ نسبةُ البروتين المتفاعلِ–C إلى الألبومين (CAR) مؤشِّراً مُتكاملاً يعكسُ شدَّةَ الاستجابةِ الالتهابيَّةِ من خلالِ دمجِ مُكوِّنين حيويين: CRP كمؤشِّرٍ إيجابيٍّ للالتهاب، والألبومين كمؤشِّرٍ سلبيٍّ. ففي سياقِ العاصفةِ الالتهابيَّةِ، يؤدِّي تحفيزُ السيتوكيناتِ إلى إنتاجِ بروتيناتِ الطَّورِ الحادِّ مثلَ CRP وقمعِ اصطناعِ الألبومين، ممَّا يجعلُ CAR لا تعكسُ فقط حدَّةَ الالتهابِ، بل أيضاً مدى الخللِ الوظيفي الكبدي والاستقلابي المُصاحبِ. وتكشفُ نتائجنا أنَّ ارتفاعَ CAR عند دخولِ المُستشفى يرتبطُ بشكلٍ كبيرٍ بزيادةِ خطرِ الوفيَّاتِ، حيثُ يشيرُ إلى وجودِ حالةٍ التهابيَّةٍ حادَّةٍ مُترافقةٍ مع تثبيطٍ ملحوظٍ في وظائفِ الكبدِ والتَّغذيةِ. ومن اللَّافتِ للنَّظرِ أنَّ CAR (بقيمةٍ حديَّةٍ > 1.7) أظهرت حساسيَّةً أعلى (81.5%) مقارنةً بـــ CRP وحده (74.1%) في تحديدِ المرضى المُعرَّضينَ للخطرِ. وهذا يتَّسقُ مع فرضيَّتنا بأنَّ انخفاضَ الألبومين يُضيفُ بُعداً تنبؤيَّاً مُهمَّاً، حيثُ أنَّ المرضى الذين يعانونَ من ارتفاعِ CRP مع الحفاظِ على مُستوياتِ ألبومينٍ طبيعيَّةٍ قد يكونُ لديهم احتياطيٌّ فيزيولوجيٌّ أفضلَ من أولئكَ الذين يعانونَ من ارتفاعِ CRP مع انخفاضِ الألبومين، ممَّا يعكسُ عبئاً مرضيَّاً أكبر.[122]

تتوافقُ نتائجُنا مع عددٍ مُتزايدٍ من الدِّراساتِ التي سلَّطت الضَّوءَ على قيمةِ CAR التَّنبؤيَّةِ في سياقاتٍ قلبيَّةٍ وعائيَّةٍ مُختلفةٍ. على سبيلِ المثالِ، في دراسةٍ مُستقبليَّةٍ على مرضى المُتلازمةِ الإكليليَّةِ الحادَّةِ، وجدَ Birdal وزملاؤهُ أنَّ CAR كانت مُتنبِّئاً مُستقلَّاً للوفيَّاتِ طويلةِ الأمدِ، مُتفوِّقاً على CRP وحده.[123] وبشكلٍ أكثرَ تحديداً في سياقِ قُصورِ القلبِ، أظهرت دراسةٌ أجراها Tanık وزملائهِ على 404 مرضى بقصورِ القلبِ المُزمنِ أنَّ ارتفاعَ CAR كان مُرتبطاً ارتباطاً مُستقلَّاً بزيادةِ مُعدَّلِ الوفيَّاتِ من جميعِ الأسبابِ خلالَ مُتابعةٍ مُتوسِّطُها 30 شهراً.[124]

هنالكَ قلَّةٌ في الدِّراساتِ التي بحثت في دورِ نسبةِ البروتين المتفاعلِ–C إلى الألبومين (CAR) كمؤشِّرٍ إنذاريٍّ في سياقِ قصورِ القلبِ الحادِّ. ومعَ ذلكَ، تتوافقُ نتائجُ دراستنا مع دراسةِ Sonsöz وزملائِه في تركيا عام 2023 .[125] شملت تلكَ الدِّراسةُ 374 مريضاً بأثرٍ راجعٍ، وأكَّدت على القيمةِ التَّنبؤيَّةِ المُستقلَّةِ لنسبةِ CAR للوفيَّاتِ داخلَ المستشفى في مرضى قصور القلب الحاد. وجدت تلكَ الدِّراسةُ أنَّ CAR المُرتفعةَ (باستخدامِ قيمةٍ حديَّةٍ مُختلفةٍ

هي ≤ 0.78) عندَ القبولِ كانت مرتبطةً ارتباطاً مُستقلّاً بزيادةِ الوفيَّاتِ داخلَ المُستشفى (نسبةُ الخطرِ المعدَّلةُ = 1.69، P = 0.042). أظهرتِ النِّسبةُ قدرةً تمييزيَّةً جيِّدةً مع مساحةٍ تحت المنحنى (AUC) قدرُها 0.72 متفوِّقةً على كلٍّ من CRP والألبومين (الشكل 6).



الشكل (6): منحنى ROC لدورِ CAR ومكوِّناتها في التَّنبُّؤِ بالوفيَّاتِ داخل المستشفى في دراسةِ Sonsöz وزملائهِ [24]

يُمكن أن يُعزى التباينُ في القيمةِ الحديَّةِ بين دراستنا ودراسةِ Sonsöz وزملائهِ [125] إلى عدَّةِ عواملٍ منها: الاختلافاتُ في المُقايساتِ المخبريَّةِ، فقد تستخدمُ المُختبراتُ المُختلفةُ طرائقاً وتحاليلَ مُختلفةً لقياسِ CRP والألبومين، مما يؤدي إلى اختلافاتٍ في المجالِ المرجعي والقيم المطلقة. قد يلعب اختلافُ الخصائصِ السُّكانيَّةِ للمجموعاتِ المدروسةِ والاختلافاتُ الطَّفيفةُ في معاييرِ اختيارِ المرضى دوراً في هذا التباين. يؤكِّدُ هذا الاختلافُ على حقيقةِ أنَّ CAR هو أداةٌ نسبيَّةٌ وليست مطلقةً. لا يُمكن نقلُ القيمةِ الحديَّةِ مُباشرةً من سياقٍ إلى آخر. بدلاً من ذلك، يجبُ على كُلِّ مُؤسَّسةٍ أو منطقةٍ التَّحقُّقُ من صحَّةِ القيمةِ المُثلى في سياقها السُّكَّاني والمُختبري الخاصِّ لتحقيقِ أقصى قدرٍ من الدقَّةِ التَّنبؤيَّةِ.

قامَ Yamada وزملاؤهُ.[126] في اليابان عام 2021 بتقييمِ نسبةٍ مُماثلةٍ، ولكنَّهم استخدموا مؤشراً تغذويَّاً مختلفاً بدلاً من الألبومين وهو prealbumin. على غرارِ دراستنا، ركَّزوا على المرضى المُصابينَ بقصورِ القلبِ الحادِّ ووجدوا أنَّ نسبةَ CRP إلى prealbumin (CPR) المُرتفعةَ عندَ القبول (< 1.60) كانت مرتبطةً بشكلٍ مُستقلٍ بزيادةِ مُعدَّلِ الوفيَّاتِ لجميعِ الأسبابِ على المدى الطَّويلِ (نسبةُ الخطرُ المُعدَّلةُ 3.88، P < 0.001). أظهرتِ النِّسبةُ قدرةً تمييزيَّةً جيّدةً مع مساحةٍ تحت المنحنى (AUC) قدرُها 0.729. ومعَ ذلكَ، هناكَ فروقٌ جديرةٌ بالملاحظةِ. استخدمت الدِّراسةُ اليابانيَّةُ prealbumin، الذي يتمتَّعُ بعمرٍ نصفيٍّ أقصرَ (يومين) مُقارنةً بالألبومين (حوالي 20 يوماً)، ممَّا يجعلُهُ أكثرَ حساسيَّةً للتَّغيُّراتِ التَّغذويةِ قصيرةِ المدى والحادَّةِ.[127] يُثبِتُ استخدامُنا للألبومين، وهو أكثرُ رواجاً في المُمارسةِ السَّريريَّةِ الرُّوتينيَّةِ وأقلُّ تكلفةً، أنَّ المبدأ قابلٌ للتَّطبيقِ حتَّى مع العلاماتِ الأكثرِ توفُّراً على نطاقٍ واسعٍ. تتبَّعت الدِّراسةُ اليابانيَّةُ الوفيَّاتِ طويلةَ المدى (مُعدَّلُ المُتابعةِ 264 يوماً)، بينما ركَّزت دراستُنا تحديداً على الوفيَّاتِ داخلَ المُستشفى. يُعزِّزُ ذلكَ من متانةِ المَبدأ القائمِ على دمجِ مؤشِّراتِ الالتهابِ والتَّغذيةِ للتَّنبُّؤِ بالنَّتائجِ قصيرةِ وطويلةِ الأمدِ في قصورِ القلبِ الحادِّ.

في دراستنا، لم تقتصر قيمةُ CAR على التَّنبُّؤِ بالوفيَّاتِ فحسب، بل ارتبطت CAR المُرتفعةُ ارتباطاً مهمَّاً إحصائيَّاً بزيادةِ الحاجةِ إلى التَّهويةِ الآليَّةِ (الغازيةِ وغيرِ الغازيةِ) وإطالةِ مُدَّةِ الإقامةِ في المُستشفى. وتتوافقُ بذلكَ مع نتائجِ دراسةِ Sonsöz وزملائهِ.[125]

باختصارٍ، تُقدِّمُ هذهِ الدِّراسةُ أدلَّةً قويَّةً تدعمُ استخدامَ نسبةِ البروتين المُتفاعلِ–C إلى الألبومين (CAR) كأداةٍ تنبؤيَّةٍ بسيطةٍ وسريعةٍ ومُنخفضةِ التَّكلفةِ للوفيَّاتِ داخلَ المُستشفى لدى مرضى قصورِ القلبِ الحادِّ. تعكسُ هذهِ النِّسبةُ تآزراً مرضيَّاً مُهمَّاً بين الالتهابِ الجهازي وسوءِ التَّغذيةِ، ممَّا يُوفِّرُ رؤيةً أكثرَ شُمولاً لشدَّةِ الحالةِ من المُؤشِّراتِ المُنفردةِ. يمكنُ أن تُساعِدَ CAR في توجيهِ القراراتِ السَّريريَّةِ، مثلَ تحديدِ المرضى الذين يحتاجونَ إلى القبولِ في وحداتِ العنايةِ المُشدَّدةِ أو الذين قد يستفيدونَ من استراتيجيَّاتٍ علاجيَّةٍ تَستهدِفُ الالتهابَ أو تَدعمُ التَّغذيةَ.

الجدول (13): مقارنةٌ بين نتائجِ دراستنا ونتائجِ بعضِ الدراساتِ العالميَّةِ

	الدِّراسةُ الحاليَّةُ	Sonsöz وزملائه [125]	Yamada وزملائه [126]
المكانُ	سوريا	تركيا	اليابان
الزَّمانُ	2025	2023	2021
العيِّنةُ	135 مريض	374 مريض	257 مريض
طريقة الدراسة	حشديةٌ مُستقبليَّةٌ	بأثرٍ راجعٍ	بأثرٍ راجعٍ
العلامةُ الحيويَّةُ المدروسةُ	نسبةُ CRP إلى الألبومين (CAR)	نسبةُ CRP إلى الألبومين (CAR)	نسبةُ CRP إلى (CPR) proalbumin
نقطةُ النهايةِ الأساسية	الوفيَّات في المستشفى	الوفيَّات في المستشفى	الوفيَّات (خلالَ متابعةٍ متوسِّطها 264 يوماً)
معدَّل الوفيَّات المُقاس	%20	%22.5	%15.6
القيمةُ الحديَّةُ المُثلى	1.7 < CAR	0.78 ≤ CAR	1.6 ≤ CPR
القوَّةُ التنبؤيَّةُ (AUC)	0.824 (ممتازة)	0.72 (جيدة)	0.729 (جيدة)
الحساسية	%81.5	%69	%67.5
النوعية	%79.6	%66	%77.6
التَّحليل متعدد التغيرات	نسبةُ الأرجحيَّةِ 5.42 (فاصل الثقة: 1.65–17.8)	نسبة الخطر 1.69 (فاصل الثقة: 1.02–2.82)	نسبة الخطر 3.88 (فاصل الثقة: 1.91–7.86)

الفصلُ الرابعُ: الخلاصةُ، المحدِّداتُ، والتَّوصياتُ

4-1-الخُلاصةُ:

1- بلغَ مُعدَّلُ الوفيَّاتِ داخلَ المُستشفى في عيِّنتنا 20%، ممَّا يُؤكِّدُ على الخطورةِ العاليةِ لقصورِ القلبِ الحادِّ.

2- أظهرت نسبةُ البروتين المُتفاعلِ-C إلى الألبومين (CAR) عندَ القبولِ أداءً تنبؤيَّاً مُمتازاً للوفيَّاتِ داخلَ المُستشفى، حيثُ بلغتِ المساحةُ تحت منحنى ROC (AUC) 0.824.

3- تفوقت نسبةُ البروتين المُتفاعلِ-C إلى الألبومين (CAR) من حيثُ القوَّةِ التَّنبؤيَّةِ الشَّاملةِ (AUC) على كلٍّ من CRP والألبومين عند استخدامهما مُنفردين، ممَّا يدعمُ فكرةَ أنَّ المُؤشِّرَ المُركَّبَ أكثرُ قوَّةً.

4- تُمثِّلُ نسبةُ البروتينِ المُتفاعلِ-C إلى الألبومين (CAR) مُؤشِّراً مُستقلَّاً وقويَّاً للتَّنبُّؤِ بالوفيَّاتِ خلالَ فترةِ الاستشفاءِ، حيثُ تزيدُ نسبةُ الخطورةِ بمقدارِ 5.42 ضعفاً لدى المرضى الذين تُسجِّلُ CAR لديهم أكثرَ من 1.7، وذلك بعدَ تعديلِ تأثيرِ العواملِ المُربكةِ الأخرى.

5- يرتبطُ ارتفاعُ نسبةِ البروتينِ المُتفاعلِ-C إلى الألبومين (CAR) بشكلٍ واضحٍ بالمراضةِ والوفيَّاتِ، ويمكنُ استخدامُها كأداةٍ فعَّالةٍ لتصنيفِ خطرِ المرضى وتوجيهِ الرِّعايةِ الطبيَّةِ. حيثُ ارتبطت CAR المُرتفعةُ (> 1.7) بزيادةٍ في الوفيَّاتِ داخلِ المستشفى، والحاجةِ إلى النَّهويةِ الغازيةِ وغيرِ الغازيةِ، وطولٍ أكبرَ في مدَّةِ الإقامةِ في المُستشفى.

4-2-المُحدِّداتُ:

على الرُّغمِ من هذهِ النَّتائجِ الواعدةِ، يجبُ تفسيرُها في ضوءِ بعضِ المُحدِّداتِ:

أُجريَت هذهِ الدِّراسةُ في مستشفيين جامعيَّين في دمشق، ممَّا قد يَحُدُّ من قابليَّةِ تعميمِ النَّتائجِ على مجموعاتٍ سكانيَّةٍ أخرى أو في سياقاتِ رعايةٍ صحيَّةٍ مُختلفةٍ.

على الرُّغمِ من أنَّ حجمَ العيّنةِ (135 مريضاً) كان كافياً لإظهارِ ارتباطاتٍ قويَّةٍ، إلَّا أنَّهُ قد يحدُّ من القوَّةِ الإحصائيَّةِ لاكتشافِ فروقٍ دقيقةٍ، كما هو الحالُ في المُقارنةِ بين مُنحنياتِ ROC. قد تكونُ الدِّراسةُ ذاتُ العينةِ الأكبرِ قادرةً على إثباتِ التَّفوُّقِ الإحصائي لـ CAR على مُكوّناتها بشكلٍ أكثرَ وُضوحاً.

كدراسةٍ قائمةٍ على الملاحظةِ، يُمكنُها إثباتُ الارتباطِ ولكن لا يمكُنها إثباتُ السَّببيَّةِ. على الرُّغمِ من ضبطِ العديدِ من المُتغيّراتِ المُربكةِ، لا يمكنُ استبعادُ تأثيرِ المُتغيّراتِ المُربكةِ المُقاسةِ أو غيرِ المُقاسةِ بشكلٍ كاملٍ.

تمَّ قياسُ CAR عندَ نقطةٍ زمنيَّةٍ واحدةٍ فقط (القبول). قد تُوفِّرُ القياساتُ التَّسلسليَّةُ لـ CAR أثناءَ الإقامةِ في المستشفى رؤى ديناميكيَّةً أكثرَ قيمةً حولَ استجابةِ المريضِ للعلاجِ والتَّطوُّرِ اللَّاحقِ للخطرِ.

استُبعِدَ المرضى الذين يعانونَ من خمجٍ نشطٍ أو أورامٍ خبيثةٍ أو متلازمةٍ إكليليَّةٍ حادَّةٍ لتجنُّبِ التَّأثيرِ المُربِكِ على CRP والألبومين. بينما هذا يقوي العلاقةَ المُحدَّدةَ بقصورِ القلبِ، إلَّا أنَّهُ يَحُدُّ من قابليَّةِ تطبيقِ CAR على هؤلاءِ المرضى الذين يعانونَ من أمراضٍ مُرافقةٍ مُعقَّدةٍ، والذين هم في الواقعِ جزءٌ كبيرٌ من مرضى قصورِ القلبِ في العالمِ الحَقيقي.

4-3-التَّوصيات:

بناءً على نتائجِ هذهِ الدِّراسةِ التي أكَّدت على القيمةِ التَّنبؤيَّةِ العاليةِ والفَريدةِ لنسبةِ البروتينِ المتفاعل-C إلى الألبومين (CAR) في التَّنبُّؤِ بالوفيَّاتِ داخل المُستشفى لدى مرضى قصور القلبِ الحادِّ، يمكنُ تقديمُ التَّوصياتِ والمُقترحاتِ التَّاليةِ:

التَّطبيقاتُ السَّريريَّةُ:

- يمكنُ اعتبارُ حسابِ CAR عندَ القبولِ للمرضى المُشخَّصينَ بقصورِ القلبِ الحادِّ كجُزءٍ من التَّقييمِ الرُّوتيني الأوَّلي للمُساعدةِ في التَّمييزِ المُبكِّرِ بين المرضى مُرتفعي ومُنخفضي الخطورةِ.
- يمكنُ استخدامُ CAR المُرتفعةِ كعاملٍ مُساعدٍ في قرارِ إدخالِ المريضِ إلى أقسامِ العنايةِ المُشدَّدةِ أو الأقسامِ ذاتِ المُراقبةِ المُشدَّدةِ.
- قد تساعِدُ CAR الطَّبيبَ في التَّنبيهِ المُبكِّرِ لإمكانيَّةِ حدوثِ مُضاعفاتٍ مثلَ الحاجةِ إلى دعمٍ تنفسيٍّ، ممَّا يَسمحُ بالاستعدادِ المُبكِّرِ.

التَّوصياتُ البحثيَّةُ المُستقبليَّةُ:

- هناكَ حاجةٌ ماسَّةٌ لإجراءِ دراساتٍ مُستقبليَّةٍ مُتعدِّدةِ المَراكزِ وأوسع نطاقاً لتأكيدِ هذهِ النَّتائجِ وزيادةِ إمكانيَّةِ تَعميمِها.
- يوصى بإجراءِ دراساتٍ طوليَّةٍ لدراسةِ التَّغيُّرِ الديناميكي في قِيَمِ CAR خلالَ فترةِ الاستشفاءِ وما بعد التَّخريجِ، وربطُ ذلكَ بالنَّتائجِ طويلةِ المدى (مثلَ إعادةِ الاستشفاءِ والوفيَّاتِ).
- يوصى بإجراءِ دراساتٍ تداخليَّةٍ لاستكشافِ ما إذا كان المرضى ذوو CAR المُرتفعةِ يمكنُ أن يستفيدوا بشكلٍ خاصٍّ من تدخُّلاتٍ مُحدَّدةٍ (مثلَ المُكمِّلاتِ الغذائيَّةِ، أو الأدويةِ المُعدِّلةِ للالتهابِ).
- دمجُ نسبةِ CAR مع العواملِ السَّريريَّةِ الأخرى التي أثبتت استقلاليَّتها في التَّنبُّؤِ (مثلَ تصنيف NYHA Class IV، وانخفاضِ إشباعِ الأكسجين) لتطويرِ نموذجٍ تنبؤيٍّ رقميٍّ بسيطٍ (Score). يمكنُ برمجةُ هذا النُّموذجِ في تطبيقٍ إلكترونيٍّ لتقديرِ خطرِ الوفاةِ عندَ القُبولِ بشكلٍ فوريٍّ وآليٍّ، ممَّا يُعزِّزُ دقَّةَ وقراراتِ التَّقسيمِ الطَّبقي للخطرِ.

المراجع:

1-Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, Fang JC, Fedson SE, Fonarow GC, Hayek SS, Hernandez AF, Khazanie P, Kittleson MM, Lee CS, Link MS, Milano CA, Nnacheta LC, Sandhu AT, Stevenson LW, Vardeny O, Vest AR, Yancy CW., ACC/AHA Joint Committee Members. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2022 May 03;145(18):e895-e1032.

2-CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med. 1987 Jun 04;316(23):1429-35.

3-Ziaeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. Nat Rev Cardiol. 2016 Jun;13(6):368-78.

4-Harjola VP, Mullens W, Banaszewski M, Bauersachs J, Brunner-La Rocca HP, Chioncel O, Collins SP, Doehner W, Filippatos GS, Flammer AJ, Fuhrmann V, Lainscak M, Lassus J, Legrand M, Masip J, Mueller C, Papp Z, Parissis J, Platz E, Rudiger A, Ruschitzka F, Schäfer A, Seferovic PM, Skouri H, Yilmaz MB, Mebazaa A. Organ dysfunction, injury and failure in acute heart failure: from pathophysiology to diagnosis and management. A review on behalf of the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). Eur J Heart Fail. 2017 Jul;19(7):821-836.

5- King M, Kingery J, Casey B. Diagnosis and evaluation of heart failure. Am Fam Physician. 2012 Jun 15;85(12):1161-8.

6-Ali AS, Rybicki BA, Alam M, Wulbrecht N, Richer-Cornish K, Khaja F, Sabbah HN, Goldstein S. Clinical predictors of heart failure in patients with first acute myocardial infarction. Am Heart J. 1999 Dec;138(6 Pt 1):1133-9.

7-Klein L, O'Connor CM, Leimberger JD, Gattis-Stough W, Piña IL, Felker GM, Adams KF, Califf RM, Gheorghiade M., OPTIME-CHF Investigators. Lower serum sodium is associated with increased short-term mortality in hospitalized patients with worsening heart failure: results from the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) study. Circulation. 2005 May 17;111(19):2454-60.

8-Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KG, Lammers JW, Cowie MR, Grobbee DE, Hoes AW. The diagnostic value of physical examination and additional

testing in primary care patients with suspected heart failure. Circulation. 2011 Dec 20;124(25):2865-73.

9- Rørth R, Jhund PS, Yilmaz MB, Kristensen SL, Welsh P, Desai AS, Køber L, Prescott MF, Rouleau JL, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, Packer M, McMurray JJV. Comparison of BNP and NT-proBNP in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. Circ Heart Fail. 2020 Feb;13(2):e006541.

10- Gola A, Pozzoli M, Capomolla S, et al. Comparison of Doppler echocardiography with thermodilution for assessing cardiac output in advanced congestive heart failure. Am J Cardiol 1996; 78:708.

11- Hacker M, Hoyer X, Kupzyk S, La Fougere C, Kois J, Stempfle HU, Tiling R, Hahn K, Störk S. Clinical validation of the gated blood pool SPECT QBS processing software in congestive heart failure patients: correlation with MUGA, first-pass RNV and 2D echocardiography. Int J Cardiovasc Imaging. 2006 Jun-Aug;22(3-4):407-16.

12- Jain S, Londono FJ, Segers P, Gillebert TC, De Buyzere M, Chirinos JA. MRI Assessment of Diastolic and Systolic Intraventricular Pressure Gradients in Heart Failure. Curr Heart Fail Rep. 2016 Feb;13(1):37-46.

13- Cahill TJ, Ashrafian H, Watkins H. Genetic cardiomyopathies causing heart failure. Circ Res. 2013 Aug 30;113(6):660-75.

14-Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. Cardiovasc Res. 2023 Jan 18;118(17):3272-3287.

15-Tromp J, Shen L, Jhund PS, Anand IS, Carson PE, Desai AS, Granger CB, Komajda M, McKelvie RS, Pfeffer MA, Solomon SD, Køber L, Swedberg K, Zile MR, Pitt B, Lam CSP, McMurray JJV. Age-Related Characteristics and Outcomes of Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. J Am Coll Cardiol. 2019 Aug 06;74(5):601-612.

16-Lee MP, Glynn RJ, Schneeweiss S, Lin KJ, Patorno E, Barberio J, Levin R, Evers T, Wang SV, Desai RJ. Risk Factors for Heart Failure with Preserved or Reduced Ejection Fraction Among Medicare Beneficiaries: Application of Competing Risks Analysis and Gradient Boosted Model. Clin Epidemiol. 2020;12:607-616.

17-Reddy YNV, Lewis GD, Shah SJ, Obokata M, Abou-Ezzedine OF, Fudim M, Sun JL, Chakraborty H, McNulty S, LeWinter MM, Mann DL, Stevenson LW, Redfield MM, Borlaug BA. Characterization of the Obese Phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A RELAX Trial Ancillary Study. Mayo Clin Proc. 2019 Jul;94(7):1199 1209.

18-Eaton CB, Pettinger M, Rossouw J, Martin LW, Foraker R, Quddus A, Liu S, Wampler NS, Hank Wu WC, Manson JE, Margolis K, Johnson KC, Allison M, Corbie-Smith G, Rosamond W, Breathett K, Klein L. Risk Factors for Incident Hospitalized Heart Failure With Preserved Versus Reduced Ejection Fraction in a Multiracial Cohort of Postmenopausal Women. Circ Heart Fail. 2016 Oct;9(10)

19-Anker SD, Usman MS, Anker MS, Butler J, Böhm M, Abraham WT, Adamo M, Chopra VK, Cicoira M, Cosentino F, Filippatos G, Jankowska EA, Lund LH, Moura B, Mullens W, Pieske B, Ponikowski P, Gonzalez-Juanatey JR, Rakisheva A, Savarese G, Seferovic P, Teerlink JR, Tschöpe C, Volterrani M, von Haehling S, Zhang J, Zhang Y, Bauersachs J, Landmesser U, Zieroth S, Tsioufis K, Bayes-Genis A, Chioncel O, Andreotti F, Agabiti Rosei E, Merino JL, Metra M, Coats AJS, Rosano GMC. Patient phenotype profiling in heart failure with preserved ejection fraction to guide therapeutic decision making. A scientific statement of the Heart Failure Association, the European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology, and the European Society of Hypertension. Eur J Heart Fail. 2023 Jul;25(7):936-955.

20- Chin CWL, Ding ZP, Lam CSP, Ling LH. Paradoxical Low-Gradient Aortic Stenosis: The HFpEF of Aortic Stenosis. J Am Coll Cardiol. 2016 May 24;67(20):2447-2448.

21- Shah AM, Cikes M, Prasad N, Li G, Getchevski S, Claggett B, Rizkala A, Lukashevich I, O'Meara E, Ryan JJ, Shah SJ, Mullens W, Zile MR, Lam CSP, McMurray JJV, Solomon SD., PARAGON-HF Investigators. Echocardiographic Features of Patients With Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. J Am Coll Cardiol. 2019 Dec 10;74(23):2858-2873.

22- Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective. Circ Res. 2019 May 24;124(11):1598-1617.

23- Borlaug BA, Olson TP, Lam CS, Flood KS, Lerman A, Johnson BD, Redfield MM. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2010 Sep 07;56(11):845-54.

24-Melenovsky V, Hwang SJ, Redfield MM, Zakeri R, Lin G, Borlaug BA. Left atrial remodeling and function in advanced heart failure with preserved or reduced ejection fraction. Circ Heart Fail. 2015 Mar;8(2):295-303.

25- Vanderpool RR, Saul M, Nouraie M, Gladwin MT, Simon MA. Association Between Hemodynamic Markers of Pulmonary Hypertension and Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. JAMA Cardiol. 2018 Apr 01;3(4):298-306.

26- Mohammed SF, Hussain I, AbouEzzeddine OF, Takahama H, Kwon SH, Forfia P, Roger VL, Redfield MM. Right ventricular function in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. Circulation. 2014 Dec 23;130(25):2310-20.

27- Faxen UL, Venkateshvaran A, Shah SJ, Lam CSP, Svedlund S, Saraste A, Beussink-Nelson L, Lagerstrom Fermer M, Gan LM, Hage C, Lund LH. Generalizability of HFA-PEFF and H FPEF Diagnostic Algorithms and Associations With Heart Failure Indices and Proteomic Biomarkers: Insights From PROMIS-HFpEF. J Card Fail. 2021 Jul;27(7):756-765.

28- Borlaug BA, Sharma K, Shah SJ, Ho JE. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: JACC Scientific Statement. J Am Coll Cardiol 2023; 81:1810.

29-Tamargo M, Obokata M, Reddy YNV, et al. Functional mitral regurgitation and left atrial myopathy in heart failure with preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail 2020; 22:489.

30- Melenovsky V, Hwang SJ, Lin G, et al. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J 2014; 35:3452.

31- Mohammed SF, Hussain I, AbouEzzeddine OF, et al. Right ventricular function in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. Circulation 2014; 130:2310.

32- Kittleson MM, Panjrath GS, Amancherla K, Davis LL, Deswal A, Dixon DL, Januzzi JL, Yancy CW. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol. 2023 May 09;81(18):1835-1878.

33- Faselis C, Arundel C, Patel S, Lam PH, Gottlieb SS, Zile MR, Deedwania P, Filippatos G, Sheriff HM, Zeng Q, Morgan CJ, Wopperer S, Nguyen T, Allman RM, Fonarow GC, Ahmed A. Loop Diuretic Prescription and 30-Day Outcomes in Older Patients With Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 2020 Aug 11;76(6):669-679.

34- Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Coats AJS, Manzano L, McMurray JJV, Ruschitzka F, van Veldhuisen DJ, von Lueder TG, Böhm M, Andersson B, Kjekshus J, Packer M, Rigby AS, Rosano G, Wedel H, Hjalmarson Å, Wikstrand J, Kotecha 23/26, Beta-blockers in Heart Failure Collaborative Group. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. Eur Heart J. 2018 Jan 01;39(1):26-35.

35- Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, Clausell N, Desai AS, Diaz R, Fleg JL, Gordeev I, Harty B, Heitner JF, Kenwood CT, Lewis EF, O'Meara E, Probstfield JL, Shaburishvili T, Shah SJ, Solomon SD, Sweitzer NK, Yang S, McKinlay SM., TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2014 Apr 10;370(15):1383-92.

36- McMurray JJV, Jackson AM, Lam CSP, Redfield MM, Anand IS, Ge J, Lefkowitz MP, Maggioni AP, Martinez F, Packer M, Pfeffer MA, Pieske B, Rizkala AR, Sabarwal SV, Shah AM, Shah SJ, Shi VC, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Zile MR, Cikes M, Goncalvesova E, Katova T, Kosztin A, Lelonek

M, Sweitzer N, Vardeny O, Claggett B, Jhund PS, Solomon SD. Effects of Sacubitril-Valsartan Versus Valsartan in Women Compared With Men With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Insights From PARAGON-HF. Circulation. 2020 Feb 04;141(5):338-351.

37-Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Lam CSP, Martinez F, Shah SJ, Desai AS, Jhund PS, Belohlavek J, Chiang CE, Borleffs CJW, Comin-Colet J, Dobreanu D, Drozdz J, Fang JC, Alcocer-Gamba MA, Al Habeeb W, Han Y, Cabrera Honorio JW, Janssens SP, Katova T, Kitakaze M, Merkely B, O'Meara E, Saraiva JFK, Tereshchenko SN, Thierer J, Vaduganathan M, Vardeny O, Verma S, Pham VN, Wilderäng U, Zaozerska N, Bachus E, Lindholm D, Petersson M, Langkilde AM., DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2022 Sep 22;387(12):1089-1098.

38-Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Brunner-La Rocca HP, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure-Valenzuela E, Giannetti N, Gomez-Mesa JE, Janssens S, Januzzi JL, Gonzalez-Juanatey JR, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone SV, Piña IL, Ponikowski P, Senni M, Sim D, Spinar J, Squire I, Taddei S, Tsutsui H, Verma S, Vinereanu D, Zhang J, Carson P, Lam CSP, Marx N, Zeller C, Sattar N, Jamal W, Schnaidt S, Schnee JM, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Packer M., EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2021 Oct 14;385(16):1451-1461.

39-Böhm M, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Abdin A, Mahfoud F, Brueckmann M, Gollop ND, Iwata T, Ponikowski P, Wanner C, Zannad F, Packer M, Anker SD., EMPEROR-Preserved Trial Committees and Investigators. Empagliflozin Improves Outcomes in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction Irrespective of Age. J Am Coll Cardiol. 2022 Jul 05;80(1):1-18.

40-Kittleson MM, Panjrath GS, Amancherla K, Davis LL, Deswal A, Dixon DL, Januzzi JL, Yancy CW. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol. 2023 May 09;81(18):1835-1878.

41-Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, Cronin EM, Deswal A, Eckhardt LL, Goldberger ZD, Gopinathannair R, Gorenek B, Hess PL, Hlatky M, Hogan G, Ibeh C, Indik JH, Kido K, Kusumoto F, Link MS, Linta KT, Marcus GM, McCarthy PM, Patel N, Patton KK, Perez MV, Piccini JP, Russo AM, Sanders P, Streur MM, Thomas KL, Times S, Tisdale JE, Valente AM, Van Wagoner DR., Peer Review Committee Members. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2024 Jan 02;149(1):e1-e156.

42-Alam A, Van Zyl J, Nayyar N, Hall S, Jermyn R. Improvement in Metabolic Co-Morbidities after Implantation of CardioMEMS in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Phenotype. J Clin Med. 2021 Sep 22;10(19).

43-Golla MSG, Brown KN, Gupta N. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Mar 4, 2023. Percutaneous Transluminal Coronary Arteriography.

44-Datla S, Verberkt CA, Hoye A, Janssen DJA, Johnson MJ. Multi-disciplinary palliative care is effective in people with symptomatic heart failure: A systematic review and narrative synthesis. Palliat Med. 2019 Sep;33(8):1003-1016.

45-Waagstein F, Caidahl K, Wallentin I, Bergh CH, Hjalmarson A. Long-term beta-blockade in dilated cardiomyopathy. Effects of short- and long-term metoprolol treatment followed by withdrawal and readministration of metoprolol. Circulation. 1989 Sep;80(3):551-63.

46-Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, LeWinter MM, Deswal A, Rouleau JL, Ofili EO, Anstrom KJ, Hernandez AF, McNulty SE, Velazquez EJ, Kfoury AG, Chen HH, Givertz MM, Semigran MJ, Bart BA, Mascette AM, Braunwald E, O'Connor CM., NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. N Engl J Med. 2011 Mar 03;364(9):797 805.

47-Brisco-Bacik MA, Ter Maaten JM, Houser SR, Vedage NA, Rao V, Ahmad T, Wilson FP, Testani JM. Outcomes Associated With a Strategy of Adjuvant Metolazone or High-Dose Loop Diuretics in Acute Decompensated Heart Failure: A Propensity Analysis. J Am Heart Assoc. 2018 Sep 18;7(18):e009149.

48-Mullens W, Dauw J, Martens P, Verbrugge FH, Nijst P, Meekers E, Tartaglia K, Chenot F, Moubayed S, Dierckx R, Blouard P, Troisfontaines P, Derthoo D, Smolders W, Bruckers L, Droogne W, Ter Maaten JM, Damman K, Lassus J, Mebazaa A, Filippatos G, Ruschitzka F, Dupont M., ADVOR Study Group. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload. N Engl J Med. 2022 Sep 29;387(13):1185-1195

49- Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2014; 370:1383.

50- Solomon SD, McMurray JJV, Vaduganathan M, et al. Finerenone in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med 2024; 391:1475.

51- Jhund PS, Talebi A, Henderson AD, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure: an individual patient level meta-analysis. Lancet 2024; 404:1119.

52- Pieske B, Wachter R, Shah SJ, et al. 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 2021; 326:1919.

53- 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.

54- Peters, A.E., DeVore, A.D. (2022). Pharmacologic therapy for heart failure with preserved ejection fraction. Cardiology Clinics. 2022;40(4):473-489.

55- Redfield MM, Anstrom KJ, Levine JA, et al. Isosorbide Mononitrate in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med 2015; 373:2314.

56- Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study. Circulation 2011; 124:164.57-

58- Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. JAMA 2013; 309:1268.

59- Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med 1997; 336:525.

60- Aurigemma GP. Diastolic heart failure--a common and lethal condition by any name. N Engl J Med 2006; 355:308.

70-Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 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.

71-WRITING COMMITTEE MEMBERS, Yancy CW, Jessup M, et al. 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.

72- Tromp J, Ouwerkerk W, van Veldhuisen DJ, et al. A Systematic Review and Network Meta Analysis of Pharmacological Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. JACC Heart Fail 2022; 10:73.

73- D'Amario D, Rodolico D, Rosano GMC, et al. Association between dosing and combination use of medications and outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: data from the Swedish Heart Failure Registry. Eur J Heart Fail 2022; 24:871.

74-Greene SJ, Butler J, Fonarow GC. Simultaneous or Rapid Sequence Initiation of Quadruple Medical Therapy for Heart Failure-Optimizing Therapy With the Need for Speed. JAMA Cardiol 2021; 6:743.

75-Hopper I, Samuel R, Hayward C, et al. Can medications be safely withdrawn in patients with stable chronic heart failure? systematic review and meta-analysis. J Card Fail 2014; 20:522.

76-Pflugfelder PW, Baird MG, Tonkon MJ, et al. Clinical consequences of angiotensin converting enzyme inhibitor withdrawal in chronic heart failure: a double-blind, placebo controlled study of quinapril. The Quinapril Heart Failure Trial Investigators. J Am Coll Cardiol 1993; 22:1557.

77- http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/207620Orig1s000lbl.pdf (Ac cessed on July 22, 2015).

78- Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. N Engl J Med 2019; 380:539.

79- Packer M, McMurray JJ, Desai AS, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. Circulation 2015; 131:54.

80-Flather MD, Yusuf S, Køber L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Lancet 2000; 355:1575.

81-Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. 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.

82-Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double blind trial. Lancet 2009; 374:1840.

83- Morales DR, Jackson C, Lipworth BJ, et al. Adverse respiratory effect of acute β-blocker exposure in asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Chest 2014; 145:779.

84- Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL. Beta-blockers in congestive heart failure. A Bayesian meta-analysis. Ann Intern Med 2001; 134:550.

85- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 1999; 341:709.

86- Oka T, Sakaguchi Y, Hattori K, et al. Mineralocorticoid Receptor Antagonist Use and Hard Renal Outcomes in Real-World Patients with Chronic Kidney Disease. Hypertension 2022; 79:679.

87- Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med 2011; 364:11.

88- Pitt B, White H, Nicolau J, et al. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. J Am Coll Cardiol 2005; 46:425.

89- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med 2019; 381:1995.

90- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med 2020; 383:1413.

91-spertus JA, Birmingham MC, Nassif M, et al. The SGLT2 inhibitor canagliflozin in heart failure: the CHIEF-HF remote, patient-centered randomized trial. Nat Med 2022; 28:809.

92- Fonarow GC, Yancy CW, Hernandez AF, et al. Potential impact of optimal implementation of evidence-based heart failure therapies on mortality. Am Heart J 2011; 161:1024.

93- Carson P, Ziesche S, Johnson G, Cohn JN. Racial differences in response to therapy for heart failure: analysis of the vasodilator-heart failure trials. Vasodilator-Heart Failure Trial Study Group. J Card Fail 1999; 5:178.

94- Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. N Engl J Med 2004; 351:2049.

95- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 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.

96- Teerlink JR. Ivabradine in heart failure--no paradigm SHIFT…yet. Lancet 2010; 376:847.

97- Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med 2020; 382:1883.

98- Goldberger ZD, Goldberger AL. Therapeutic ranges of serum digoxin concentrations in patients with heart failure. Am J Cardiol 2012; 109:1818.

99-Willich, S.N.; Rossnagel, K.; Lochs, H.; Schütz, T.; Pirlich, M.; Kemps, M.; Luhman, N.; Lübke, H.J.; Minko, N. Social risk factors for hospital malnutrition. Nutrition 2005, 21, 295–300.

100-Ranzani, O.T.; Zampieri, F.G.; Forte, D.N.; Azevedo, L.C.; Park, M. C-reactive protein/albumin ratio predicts 90-day mortality of septic patients. PLoS ONE 2013, 8, e59321.

101-Kurniawan, R.B.; Oktafia, P.; Saputra, P.B.T.; Purwati, D.D.; Saputra, M.E.; Maghfirah, I.; Faizah, N.N.; Oktaviono, Y.H.; Alkaff, F.F. The roles of C-reactive protein-albumin ratio as a novel prognostic biomarker in heart failure patients: A systematic review. Curr. Probl. Cardiol. 2024, 49, 102475.

102-Procopio, A.D.; Cherubini, A.; Bonfigli, A.R.; Olivieri, F.; Balistreri, C.R.; Burattini, M.; Cecchini, S.; Capalbo, M.; Fedecostante, M.; Spannella, F.; et al. Inflammation scores based on C-reactive protein and albumin predict mortality in hospitalized older patients independent of the admission diagnosis. Immun. Ageing 2024, 21, 67.

103- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021; 42(36): 3599-3726.

104-Miró Ò, López-Díez MP, Rossello X, Gil V, Herrero P, Jacob J, et al. Analysis of standards of quality for outcomes in acute heart failure patients directly discharged home from emergency departments and their relationship with the emergency department direct discharge rate. J Cardiol. 2021; 77(3): 245-253.

105- Natanzon SS, Maor E, Klempfner R, Goldenberg I, Shaviv E, Massalha E, et al. Norton score and clinical outcomes following acute decompensated heart failure hospitalization. J Cardiol. 2020; 76(4): 335-341.

106- Follath F, Yilmaz MB, Delgado JF, Parissis JT, Porcher R, Gayat E, et al. Clinical presentation, management and outcomes in the Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment (ALARM-HF). Intensive Care Med. 2011; 37(4): 619-626.

107- Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozdz J, et al. EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). Eur J Heart Fail. 2010; 12(10): 1076-1084.

108- Felker GM, Leimberger JD, Califf RM, Cuffe MS, Massie BM, Adams KF Jr, et al. Risk stratification after hospitalization for decompensated heart failure. J Card Fail. 2004; 10(6): 460-466.

109- Nakano H, Omote K, Nagai T, Nakai M, Nishimura K, Honda Y, et al. Comparison of Mortality Prediction Models on Long-Term Mortality in Hospitalized Patients With Acute Heart Failure - The Importance of Accounting for Nutritional Status. Circ J. 2019; 83(3): 614-621.

110- Nozaki K, Hamazaki N, Kamiya K, Ichikawa T, Nakamura T, Yamashita M, et al. Rising time from bed in acute phase after hospitalization predicts frailty at hospital discharge in patients with acute heart failure. J Cardiol. 2020; 75(6): 587-593.

111- Miró Ò, Rossello X, Platz E, Masip J, Gualandro DM, Peacock WF, et al. Risk stratification scores for patients with acute heart failure in the Emergency Department: A systematic review. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2020; 9(5): 375-398.

112- Stec-Martyna E, Wojtczak K, Nowak D, Stawski R. Battle of the Biomarkers of Systemic Inflammation. Biology. 2025; 14(4): 438.

113- De Simone G, di Masi A, Ascenzi P. Serum Albumin: A Multifaced Enzyme. Int J Mol Sci. 2021; 22(18): 10086.

114- Wang W, Ren D, Wang CS, Li T, Yao HC, Ma SJ. Prognostic efficacy of high-sensitivity C-reactive protein to albumin ratio in patients with acute coronary syndrome. Biomark Med. 2019; 13(10): 811-820.

115- Mousa DB, Moussa HH, Elgazzar MA, Hani BM, Abd El-Hamid AM. Predicting early mortality in critically ill patients: the role of the CRP/albumin ratio and its relationship with the APACHE II score. Egypt J Bronchol. 2025; 19, 23.

116- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021; 42(36): 3599-3726.

117- Carol Mitchell et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2019; 32(1): 1-64.

118- Garofalo M, Corso R, Tomasoni D, Adamo M, Lombardi CM, Inciardi RM, et al. Inflammation in acute heart failure. Front Cardiovasc Med. 2023; 10: 1235178.

119- Van Linthout S, Tschöpe C. Inflammation - Cause or Consequence of Heart Failure or Both? Curr Heart Fail Rep. 2017; 14(4): 251-265.

120- Dick SA, Epelman S. Chronic Heart Failure and Inflammation: What Do We Really Know? Circ Res. 2016; 119(1): 159-176.

121- von Haehling S, Lainscak M, Springer J, Anker SD. Cardiac cachexia: a systematic overview. Pharmacol Ther. 2009; 121(3): 227-252.

122- Park JE, Chung KS, Song JH, Kim SY, Kim EY, Jung JY, et al. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio as a Predictor of Mortality in Critically Ill Patients. J Clin Med. 2018; 7(10): 333.

123- Birdal O. The Relationship Between C-reactive Protein Albumin Ratio and Long-Term Mortality in Patients With Acute Coronary Syndrome. Cureus. 2023; 15(10): e47222. https://doi:10.7759/cureus.47222

124- Tanık VO, Akdeniz E, Çınar T, Şimşek B, İnan D, Kıvrak A, et al. Higher C-Reactive Protein to Albumin Ratio Portends Long-Term Mortality in Patients with Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. Medicina. 2024; 60(3): 441. https://doi:10.3390/medicina60030441

125- Sonsöz MR, Karadamar N, Yılmaz HÇ, Eroğlu Z, Şahin KK, Özateş Y, et al. C-Reactive Protein to Albumin Ratio Predicts In-hospital Mortality in Patients with Acute Heart Failure. Turk Kardiyol Dern Ars. 2023; 51(3): 174-181. https://doi:10.5543/tkda.2022.27741

126- Yamada T, Haruki S, Minami Y, Numata M, Hagiwara N. The C-reactive protein to prealbumin ratio on admission and its relationship with outcome in patients hospitalized for acute heart failure. J Cardiol. 2021; 78(4): 308-313. https://doi:10.1016/j.jjcc.2021.05.009

127- Ranasinghe RN, Biswas M, Vincent RP. Prealbumin: The clinical utility and analytical methodologies. Ann Clin Biochem. 2022; 59(1): 7-14.

الملاحق

المُلحق رقم (1): الموافقةُ المُستنيرةُ:

نحنُ بصـدَدِ إجراءِ بحثٍ علميٍّ بعنوان "القيمةُ التَّنبؤيَّةُ لنسـبةِ البروتين المُتفاعلِ C إلى ألبومين المصـل في الوفيَّاتِ المشفويَّةِ لدى مرضـى قصـورِ القلبِ الحادِّ"، وندعوكَ للمشـاركةِ في هذا البحثِ ولكَ مُطلَقُ الحريَّةِ في قبولِ أو رفضِ ذلكَ، لكن قبلَ أن تتَّخِذَ قرارَكَ نرجو منكَ أن تقرأ بعنايةٍ المعلوماتِ التالية:

- سيتمُّ الاطِّلاعُ على المعلوماتِ من ملفِّكَ الطِّبيِّ من قبلِ الباحثين المشاركين في هذهِ الدِّراسـةِ وذلكَ بعلمِ إدارةِ المُستشفى.
- لن تُنشَرَ أيَّةُ معلوماتٍ متعلِّقةٍ بكَ ذاتِ طابَعٍ شخصيٍّ.
- أخيراً، يجبُ أن تعلَمَ أنَّ عدمَ موافقتكَ على الاشتراكِ في هذه الدِّراسةِ، لن يؤثِّرَ على تدبيرِ مرضِكَ.
- في حالِ موافقتكَ على الاشتراكِ يُرجى التوقيعُ أدنَى هذهِ الورقةِ.

إذا كانَ لديكَ أيُّ اسـتفسـارٍ أو سـؤالٍ عن البحثِ بشـكلٍ عامٍّ، أو عن دوركَ في البحثِ بشـكلٍ خاصٍّ، فلا تتردَّد في طرحهِ على الباحثِ (د. حسـن حمدان) إمَّا بشـكلٍ مباشـرٍ أو من خلالِ الاتصـالِ على الرَّقمِ 0994378483، أو التواصل عبرَ البريد الإلكتروني التالي: hasan.k.hasan96@gmail.com

لقد قرأتُ المعلوماتِ الواردةَ أعلاهُ وكانَ لديَّ الفرصـةُ لأطرَحَ الأسـئلةَ وحصـلتُ على إجاباتٍ مُقنِعَةٍ لذا أعلنُ موافقتي على الاشتراكِ في الدِّراسةِ.

اسم المشرف: أ.د. محمد أمين الخطيب
التوقيع: .....

اسم الباحث: د. حسن حمدان
التوقيع: .....

اسم المشارك أو من ينوب عنه: .....

توقيع المشارك أو من ينوب عنه: .....

ملاحظة: بالنسبةِ للمرضـى الذينَ لا يجيدونَ القراءةَ والكتابةَ، تمَّ شرحُ هدفِ البحثِ لهم وأخذُ موافقتهم الشَّفهيَّةَ بحضور فردٍ من عائلتهم والذي قامَ بالتوقيعِ نيابةً عنهم.

الملحق رقم (2): استمارةُ البحث:

القيمةُ التَّنبؤيَّةُ لنسبةِ البروتين المُتفاعلِ C إلى ألبومين المصل في الوفيَّاتِ المشفويَّةِ لدى مرضى قصورِ القلبِ الحادِّ

د. حسن حمدان

رقم التَّعريف (ID):	رقم الإضبارة:	تاريخ جمع البيانات:
الجنس:		
العمر:		
العلاماتُ الحيويَّةُ عندَ القبول		
SBP:	HR:	
DBP:	إشباع الأكسجين:	
تصنيفُ NYHA:		
LVEF:		
الأمراضُ المرافقةُ/السَّوابقُ المرضيَّةُ:		
نتائجُ التَّحاليل المخبريَّة		
WBC (X 10^9/لتر)	الألبومين (غ/دل):	
الخضاب (غ/دل):	نسبةُ CRP/الألبومين:	
الصفيحات (X 10^9/لتر):	الكرياتينين (مغ/دل):	
CRP (مغ/دل):		
النتائجُ السَّريريَّةُ		
الوفاةُ في المستشفى:		
الحاجة للتهوية الآليَّة:		
مدَّةُ الإقامةِ في المستشفى		

توقيع الباحث: _____

Abstract

Background: Acute heart failure (AHF) is a major cause of hospitalization with high in-hospital mortality. Systemic inflammation and malnutrition are key pathophysiological drivers. The C-reactive protein to albumin ratio (CAR) is a novel, simple biomarker that potentially integrates both pathways.

Objective: This study aimed to evaluate the predictive value of admission CAR for in-hospital mortality in AHF patients.

Methods: A prospective cohort study was conducted at two university hospitals in Damascus, Syria, from October 2024 to October 2025. We enrolled 135 consecutive adult patients hospitalized with AHF. CAR was calculated from CRP and albumin levels measured within 24 hours of admission. The primary endpoint was all-cause in-hospital mortality. Patients were stratified into high and low CAR groups based on the optimal cut-off value determined by Receiver Operating Characteristic (ROC) curve analysis. Statistical analyses included univariable and multivariable logistic regression to identify independent predictors.

Results: The in-hospital mortality rate was 20% (27/135 patients). Non-survivors had significantly higher median CAR levels compared to survivors (7.5 vs. 1.6, $p < 0.001$). ROC curve analysis demonstrated that CAR was an excellent predictor of in-hospital mortality with an Area Under the Curve (AUC) of 0.824 (95% CI: 0.730–0.918). The optimal CAR cut-off value was >1.7, providing a sensitivity of 81.5% and specificity of 79.6%. Patients with a high CAR (> 1.7) had significantly higher mortality (43.2% vs. 8.8%, $p < 0.001$), required more mechanical ventilation, and had longer hospital stays. In multivariable analysis, after adjusting for age, NYHA class, oxygen saturation, and creatinine levels, a high CAR remained a strong and independent predictor of in-hospital mortality (Adjusted Odds Ratio = 5.42; 95% CI: 1.65–17.82; $p = 0.005$).

Conclusion: The C-reactive protein to albumin ratio (CAR) at admission is a potent, simple, and independent predictor of in-hospital mortality in patients with acute heart failure. Its routine calculation could enhance early risk stratification, helping clinicians to identify high-risk patients who may benefit from more intensive monitoring and tailored management strategies.

Keywords: Acute Heart Failure, C-Reactive Protein, Albumin, Mortality, Prognosis, Biomarker, Inflammation.

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education and Scientific Research
Damascus University
Faculty of Medicine
Internal Medicine Department

The Predictive Value of C- Reactive Protein to Serum Albumin Ratio in Hospital Mortality in Patients with Acute Heart Failure

Scientific research prepared to obtain a post-graduate certificate subspecialized in Internal Medicine

Graduate student preparation

Hasan Kamal Hamdan

Supervisor

Prof. Dr. Mohammad Amin Al-Khatib

2024-2025
1446-1447