

## **Д-р Константин Михайлов Костов, дм** **Списък на научни публикации**

### **I. Дисертационен труд за присъждане на ОНС «доктор по медицина», направление 7.1 медицина, научна специалност кардиология**

Константин Костов „Коморбидност, рисков профил и биомаркери при хоспитализирани болни със сърдечна недостатъчност“

Въведение: Сърдечната недостатъчност (СН) е синдром, който е последица на друго заболяване: артериална хипертония (АХ), исхемична болест на сърцето (ИБС), сърдечен порок, тахиаритмии, брадиаритмии, кардиомиопатии (идиопатична дилатативна кардиомиопатия, хипертрофична, рестриктивна), тиретоксикоза и други. В последните десетилетия значително нараства ролята на ИБС, включително и поради увеличаване броя на хората над 65 години. Намалява ролята на сърдечните пороци. С напредване на възрастта придобива все по-голямо значение апоптозата, т.е. програмираната клетъчна смърт, която води до количествено намаляване на миоцитите и съответно ограничаване на помпените възможности на сърцето, т.е. до СН. Застаряването на населението и по-голямата продължителност на живота довеждат до повишаване честотата на СН в световен мащаб. Безсимптомната СН е прекурсор на изявена, симптомна СН и е свързана с висока смъртност. Симптомите са от голямо значение, но трябва да се потвърдят от обективни данни за СН. Симптомите и тежестта на сърдечната дисфункция са в слаба връзка, но имат значение за прогнозата, особено ако персистират и са в основата на класификацията според Ню Йоркската кардиологична асоциация (NYHA). Според Европейското Кардиологично дружество (ESC), разграничаването на пациентите със СН въз основа на ЛК ФИ е важно, поради: различните подлежащи етиологии, демографски особености, коморбидности и отговори към приложената терапия. В клиничната практика пациентите със СН често са полиморбидни. Коморбидността при тях се разделя на две групи: несърдечносъдова коморбидност и сърдечносъдова коморбидност. Според Chamberlain А.М. и съавтори полиморбидността е често срещана при болните със СН, като по-голямата част от тези болни (86% ) са с две или повече хронични състояния и е необходимо по-детайлно проучване на съпътстващите заболявания както при пациентите със СНзФИ така и при тези със СНнФИ. Според Европейско ръководство за лечение на СН от 2016 г., пациентите трябва да бъдат подложени на скрининг за сърдечносъдови и несърдечносъдови коморбидности, които ако са налице, трябва да бъдат овладяни с намеси, за които е доказано, че подобряват симптоматиката, самочувствието или клиничния изход при съответната коморбидност, без да обострят сърдечната недостатъчност. Повишаващата се честота и постоянно високата заболеваемост и смъртност от ЗСН предполагат, че рисковите фактори (РФ) остават неповлияни от настоящите възможности за лечение на СН. В научната литература има данни за активиране на имунната система при ЗСН, които доказват ролята на възпалението при ЗСН, като вероятно ролята на възпалението е по-комплексна и също може да има адаптивен и кардиопротективен ефект (Yndestad А). Според ESC при пациенти със ЗСН са

идентифицирани редица прогностични маркери за смърт и/или хоспитализация за СН, но тяхната клинична приложимост е ограничена и точната рискова стратификация при СН остава предизвикателство. Според Gottdiener JS и съавтори, честотата на ЗСН се увеличава с напредване на възрастта и е по-висока при мъжете, отколкото при жените. СН е предизвикателство с многобройните РФ, които водят до ХСН, с полиморбидността на пациентите, с високата смъртност, влошеното качество на живот, трайните морфологични промени, с механизмите на прогресията на СН, включително и апоптозата, както и със сравнително големите разходи за лечението ѝ (около 2% от общите разходи за здравеопазване). Цели: Проучване на рисковия профил и влиянието на коморбидността върху прогресията на сърдечната недостатъчност при хоспитализирани болни с обострена хронична застойна сърдечна недостатъчност (ОХСН) със запазена, междинна и намалена фракция на изтласкване на лява камера и оценка на три биомаркери: натриуретичен пептид, интерлевкин-18, като предиктори за рехоспитализации и сърдечно съдова смърт при пациенти със СН и цистатин С за прецизиране на бъбречното увреждане в хода на СН. Да се проучат демографските данни, клиничната изява и коморбидността при болни със СН и ОХЗСН, хоспитализирани в УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ Плевен за периода 2016-2018 г., като се анализират съпътстващите заболявания и въздействието им върху рехоспитализациите и прогресията на СН. Да се анализира сърдечната и несърдечна коморбидност и влиянието ѝ върху смъртността и рехоспитализациите при пациенти със СНнФИ, СНмФИ и СНзФИ (категоризирани според ЕхОКГ оценка на ФИ на ЛК). Да се направи оценка на предсказващата стойност на NTpro-BNP (N- терминален-прохормон мозъчен натриуретичен пептид) и интерлевкин-18 (IL- 18) за бъдещи неблагоприятни събития при хоспитализирани болни с ОХЗСН и изследване на цистатин С за прецизиране на ранно бъбречно увреждане в хода на СН. Проспективно проследяване на болните за период от две години, с оглед стратификация на риска за рехоспитализации и сърдечносъдова смърт при пациенти със СН и формиране на рискови групи при изследвания контингент. Материал и методи: проучването е проспективно. Изследваният клиничен контингент включва 337 пациенти хоспитализирани във Втора клиника по кардиология към УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ ЕАД за периода 2016 – 2018 г., които са проследени проспективно 24 месеца. Изследователският проект е одобрен от комисията по етика при МУ-Плевен. Всички участници в проучването бяха предварително запознати с целите и методите му и подписаха информирано съгласие за провеждане на изследването. Критерии за включване: обострена хронична застойна сърдечна недостатъчност (ОХЗСН) от II до IV Ф.К. по NYHA. При анализа за прогресията на СН разделихме пациентите на подгрупи със СНзФИ, СНмФИ и СНнФИ както и пациенти с диастолна дисфункция, според ехографски оценената ФИ на ЛК и на подгрупи съобразно коморбидния статус на болните. Критерии за изключване: известно аутоимунно заболяване, колагенози, злокачествено заболяване, напреднало бъбречно заболяване (креатинин над 250 микромола/л или хемодиализно лечение), бактериален ендокардит, белодробна тромбемболия, отказ от подписване на информирано съгласие. При 9 от 337-те болни са регистрирани изключващи критерии, с което изследвания контингент се редуцира на 328 болни, като при 90 лица е изследвана констелация от биомаркери (78 от изследваната група и 12 контроли). Изследваният контингент включва 328

болни, хоспитализирани в УМБАЛ „Д-Р Георги Странски“, ЕАД Плевен за периода 2016-2018 г, проследени проспективно за период 24 месеца, от които 186 (56,7%) мъже и 142 (43,3%) жени. Средната възраст на участниците в проучването е  $66,55 \pm 10,31$  години в диапазона 30 – 89 години. В контингента на нашето проучването жените със СН са в по-напреднала възраст в сравнение с мъжете. Включените в проучването болни с ОХЗСН се лекувани според стандартен протокол като: 94 % са приемали инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ-И) или ангиотензин рецепторни блокери (АРБ); 85 % са приемали бета блокери; 96% са третирани с диуретици; болните с предсърдно мъждене са били на адекватна антикоагулантна терапия с витамин К антагонисти или невитамин К орални антикоагуланти (НОАК). Всички болни са приемали и медикаменти за лечение и контрол на съпътстващите заболявания. ляването анамнеза, РФ, придружаващи и минали заболявания, сърдечна и несърдечна коморбидност. Данни от анамнезата за: тютюнопушене, наднормено телесно тегло (НТТ), захарен диабет (ЗД), АХ, ИБС, хиперурикемия, подагра, анемия, хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ). Приложени са следните методи: клиничен, инструментални методи вкл. Ехокардиографска оценка на ЛК функция, разработена е анкетна карта, лабораторни методи: Скоростта на гломерулната филтрация - GFR (Glomerular filtration rate) е най- добрият индекс за бъбречната функция, GFR се изчислява като се използва стойността на серумния креатинин или на Cystatin C, в комбинация с възраст, раса и пол, като се прилага утвърдено уравнение (e GFR), Приложен е и базираният на Cystatin C e GFR е по-точен показател за бъбречната функция, използван е MDRD eGFR Calculator за серумен кретинин при всички пациенти и MDRD eGFR Calculator за Cystatin C при 78 болни; изследване на биомаркери: NT-PROBNP, интерлевкин 18 (IL-18) и цистацин C (Cystatin C) както и статистически методи за обработка и анализ на данните. Изследването на NT-proBNP е извършено чрез ELISA метод ензимно-свързан имуносорбентен анализ за количествено определяне на човешки NT-proBNP. . Изследването на IL-18 е извършено чрез ELISA метод – ензимно-свързан имуносорбентен анализ за количествено определяне на човешки IL-18. За Cystatin C е приложен турбодиметричен метод. Изследванията бяха извършени чрез турбодиметрия на автоматичен анализатор SPАplus. Данните са въведени и обработени със статистическия пакет IBM SPSS Statistics 25.0 и MedCalc Version 14.8.1. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе прието  $p < 0.05$ .

Резултати: Болните със СН са полиморбидни (повече от половината от хоспитализираните болни със СН са с три и повече съпътстващи сърдечни заболявания). В изследвания контингент ИБС и АХ са водещи причини за ХСН. Пациентите с ХСН са с висок процент на несърдечни коморбидности (25,3% са с две и 23,2% с три съпътстващи несърдечни заболявания). Най-честите несърдечносъдови коморбидности при болните със СН са: ЗД тип 2, ХОББ, анемия и подагра. По отношение на несърдечната коморбидност при нашия контингент със СНзФИ, се установява статистически значимо различие между двата пола по отношение честотата на щитовидна патология, анемия и ХБН. При жените анемията ( $p < 0,001$ ) и щитовидната патология ( $p = 0,01$ ) са с по-висока честота, а при мъжете преобладават пациенти с ХБН ( $p = 0,003$ ). Относителният дял на преживелите болни на 12-ти и 24-ти месец е значимо по-висок при болните без

сърдечна коморбидност. При болните със СН с ХИБС и преживян МИ както и при пациентите с ПМ преди хоспитализацията смъртността е сигнификантно по-висока до края на втората година. Смъртността до 12-ти месец е сигнификантно по-висока при болните със СН и ЗД тип 2 с давност над пет години и при пациентите с хиперурикемия и подагра. Установява се сигнификантна зависимост между рехоспитализации за СН на 3-ти месец и вида на проводните нарушения, ФИ на ЛК и левокамерна хипертофия, рехоспитализираните имат значимо по-висок относителен дял на: ЛББ ( $p=0,002$ ), намалена ФИ $<40\%$  ( $p=0,002$ ) и са без данни за левокамерна хипертофия ( $p=0,04$ ). Сигнификантна зависимост между рехоспитализациите за СН на 24-ти месец и клиничните характеристики на хоспитализираните за ОХЗСН се установява с други усложнения (плеврален излив,  $p=0,042$ ), вида на проводните нарушения и ФИ на ЛК (намалена ФИ $<40\%$ ,  $p=0,002$ ). Няма статистически значима зависимост между включените в проучването сърдечни и несърдечни съпътстващи заболявания и честотата на рехоспитализациите за ОХЗСН за периода на проследяване. Няма сигнификантна зависимост между стойностите на биомаркерите NT-proBNP, IL-18 и показателите: ФИ на ЛК, ФК по NYHA. Серумното ниво на Cystatin C и eGFRMDRD Cystatin C са по-прецизни маркери за оценка стадия на бъбречното увреждане, като предсказващата стойност на Cystatin C и eGFR Cystatin C по отношение хода на СН се повишава при паралелно изследване на NT-pro BNP. Серумните нива на IL-18 при болни с ОХЗСН са повишени, като се установява сигнификантна зависимост между количествените стойности на IL-18 и честотата на рехоспитализациите за СН до шестия месец. Дефинирана е прагова стойност на IL-18 (219 pg/mL), над която честотата на рехоспитализациите за ОХЗСН през първите шест месеца нараства сигнификантно до 6 пъти, което е собствен оригинален принос. Стойности на IL-18 $<219$  pg/mL са с висока отрицателна предиктивна стойност по отношение на рехоспитализации за ОХЗСН за шестмесечен период.

Konstantin Kostov. COMORBIDITY, RISK PROFILE AND BIOMARKERS IN HOSPITALIZED PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE . Author's summary of dissertation for conferment the educational and scientific degree doctor of the scientific specialty cardiology

INTRODUCTION : Heart failure (HF) is a syndrome which is a consequence from other disease: arterial hypertension (AH), ischemic heart disease (IHD), heart valve abnormality, tachyarrhythmias, bradyarrhythmias, cardiomyopathies (idiopathic, hypertrophic, restrictive), thyrotoxicosis, etc. There is growing evidence about IHD's role in that process because most of the patients are elderly, whereas heart valve abnormalities decrease their incidence. Noteworthy with increasing age, apoptosis has greater significance and the number of cardiomyocytes is decreased, therefore the heart's pump potential is limited favoring HF development. The aging of the population and longer life expectancy leads to increased cases of HF worldwide. According to Gottdiener J. S. et al., congestive heart failure's (CHF) frequency increases with advancing age and it is higher in men than women. Asymptomatic HF is told to be precursor of symptomatic HF and it is related to high mortality. The symptoms are very important but they must be confirmed from objective data of HF. The symptoms and the severity of cardiac dysfunction have mild association each other, but they have great significance in terms of prognosis,

especially if they persist and they are at the base of classification of New York Heart Association (NYHA). European society of cardiology (ESC) recommends differentiating patients with HF on the basis of left ventricular ejection fraction, because of different etiology, demographic characteristics, comorbidity and response to the applied therapy. In clinical practice patients with HF are often polymorbid, comorbidity is divided into two groups: non-cardiac and cardiac. Chamberlain A. M. et al., described that polymorbidity is common in patients with HF and most of these patients (86%) have two or more chronic conditions. That is why a more detailed study on the concomitant diseases is needed in both patient groups: heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) and heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). According to ESC guidelines of the therapy of HF from 2016 patients must be subjected to screening for cardiovascular and non-cardiovascular comorbidities. If such comorbidities are found, they must be managed in order to improve symptoms, general condition and the clinical outcome in the corresponding comorbidity without exacerbating heart failure. The increasing frequency and constantly high morbidity and mortality from CHF are assumed that risk factors (RF) remain unaffected by current treatment options for HF. Based on the current understandings in CHF the immune system is activated. This proves the role of inflammation in CHF. The inflammation is proposed to play a more complex role and it can also have an adaptive and cardioprotective effect. ESC data shows that a number of prognostic markers of death and/or hospitalizations for HF are identified in patients with CHF, but their clinical application is limited and the exact risk stratification of HF remains a challenge. Several multifactor risk scores have been developed for different populations of HF patients in recent decades. Multifactor risk scores can help in the prognosis of death in patients with HF but remain less useful in predicting future HF hospitalizations. HF is a challenge with numerous RF leading to CHF, patients' polymorbidity, high mortality, deteriorating quality of life, lasting morphological changes, mechanisms of progression of HF including apoptosis and with relatively high treatment costs (about 2% of total healthcare costs). AIMS: To study risk profile and the influence of comorbidity on the progression of heart failure in hospitalized patients with exacerbated chronic congestive heart failure (ECCHF) with preserved, mid-range and reduced left ventricular ejection fraction and assessment of three biomarkers: natriuretic peptides, interleukin-18 as predictors of rehospitalizations and cardiovascular mortality in patients with HF and Cystatin C for specifying of renal injury in the course of HF. To investigate demographic data, clinical manifestation and comorbidity in patients with HF and ECCHF hospitalized in University hospital "D-r Georgi Stranski" Pleven for the period of 2016-2018 and to evaluate concomitant diseases and their impact on rehospitalizations and progression of HF. To analyze cardiac and non-cardiac comorbidity and its impact on the mortality in patients with HFrEF, HFmrEF and HFpEF (categories according to left ventricular

ejection fraction assessment by echocardiography). To estimate the predictive value of NT-proBNP and interleukin-18 for future unfavorable events in hospitalized patients with HF and examination of Cystatin C for specifying of early renal injury in the course of HF. Prospective follow-up of the patients for two years in order to stratify the risk for rehospitalizations and cardiovascular mortality in patients with HF and formation of risk groups among the investigated subjects. MATERIAL AND METHODS: The current study is a prospective one. The examined clinical contingent includes 337 patients hospitalized in Second clinic of cardiology in university hospital "D-r Georgi Stranski" Pleven for the

period of 2016-2018. All patients are followed-up prospectively for 24 months. The scientific project was approved by the ethics commission of Medical University- Pleven. All participants were informed beforehand with the aims and methods of the study and they signed informed consent. Study inclusion criteria: exacerbated chronic congestive heart failure (ECCHF) from II to IV F.C. NYHA. When we analyze HF progression we divided patients on subgroups with HFrEF, HFmrEF and HFpEF, as well patients' diastolic dysfunction according to the echocardiographic assessment of left ventricular EF and on subgroups according to patients' comorbidities. Study exclusion criteria: known autoimmune disease, collagenoses, malignant disease, advanced renal disease (creatinine levels more than 250  $\mu\text{mol/l}$  and hemodialysis), bacterial endocarditis, pulmonary thromboembolism, informed consent refusal. We registered exclusion criterias in 9 from 337 patients, which reduced the examined contingent to 328. In 90 subjects was investigated a constellation from biomarkers (78 patients from the studied group and 12 controls). The examined contingent includes 328 patients were hospitalized in university hospital "D-r Georgi Stranski" Pleven for the period of 2016-2018 who are followed- up prospectively for a period of 24 months, 186 (56.7%) men and 142 (43.3%) women. All patients with ECCHF included in the study were treated by standard protocol as: 94% have taken ACE-inhibitors and ARBs; 85% have taken beta- blockers; 96% were treated with diuretics; patients with atrial fibrillation have taken adequate anticoagulants therapy with vitamin K antagonists or non-vitamin K oral anticoagulants (NOAC). All patients have taken medicaments for treatment and control of the concomitant diseases. METHODS: Documentary method, INSTRUMENTAL TESTS: Electrocardiography (ECG), Roentgenography of heart and lungs - for assessment of pulmonary congestion, configuration and heart borders, Transthoracic echocardiography – for assessment of left ventricular (LV) ejection fraction (EF) and categorization of the patients according to the classification of European Cardiology Society 2016. A questionnaire was developed and all data of patients were prospectively filled as well all results from ECG, echocardiography, laboratory, the three studied biomarkers, data from the period of monitoring and the disease outcome. Laboratory methods: Glomerular filtration rate (GFR) is known to be the most accurate indicator of renal function. Normal GFR varies by age, gender, weight and decreases with advancing of age. GFR is calculated by using values of serum creatinine levels or Cystatin C, in combination with age, race and gender, applying the established formula (eGFR). GFR based on Cystatin C is more accurate indicator for renal function. In the current study MDRDeGFR Calculator was used for serum creatinine levels in all patients and MDRDeGFR Calculator for Cystatin C in 78 patients. EXAMINATION OF BIOMARKERS ( in 78 patients with HF ), NATRIURETIC PEPTIDES (NT-PROBNP ) The enzyme-linked immunosorbent essay (ELISA) was used for quantitative measurement of human NT-proBNP. IL-18 Platinum ELISA was used for quantitative measurement of human IL-18. CYSTATIN C was examined by turbidimetric method via automatic analisator SPAplus. STATISTICAL METHODS The research data was processed with the programs IBM SPSS statistics 25.0 and MedCalc Version 14.8.1. The level of significance which rejects the null hypothesis was determined as  $p < 0,05$  and statistical methods were applied. RESULTS: Subjects with HF are polymorbid (more than half of the hospitalized patients with HF are with three and more concomitant cardiac diseases). IHD and AH are leading reasons for CHF in the examined contingent. Patients with CHF are with high percentage of non-cardiac comorbidities (25.3% have two and 23.2% have three concomitant non-cardiac

diseases). The most frequent non-cardiac comorbidities in patients with HF are: T2DM, COPD, anemia and gout. Regarding the non-cardiac comorbidity in our contingent with HFpEF, we estimated statistically significant difference between men and women in the frequency of the thyroid pathology, anemia and CKF. The anemia ( $p < 0,001$ ) and the thyroid pathology ( $p = 0,01$ ) are more frequent in women, whereas patients with CKF ( $p = 0,003$ ) predominate in men. The relative proportion of the survived patients at 12th and 24th month is significantly higher in patients without cardiac comorbidity. The mortality is significantly higher until the end of the second year in patients with HF with chronic IHD and previous MI and with patients with AF before hospitalization as well. The mortality until 12th month is significantly higher in patients with HF and type II Diabetes mellitus with duration more than 5 years and in patients with hyperuricemia and gout. We found a significant difference between rehospitalizations for HF at 3rd month and type of the conduction abnormalities, LV EF and left ventricular hypertrophy, the rehospitalized patients have significantly higher relative proportion of LBBB ( $p = 0,002$ ), reduced EF  $< 40\%$  ( $p = 0,002$ ) and without data for left ventricular hypertrophy ( $p = 0,04$ ). A significant relationship between rehospitalizations for HF at 24th month and clinical characteristics of hospitalized patients for ECCHF was found with other complications (pleural effusion,  $p = 0,042$ ) the type of conduction abnormalities and LV EF (reduced EF  $< 40\%$ ,  $p = 0,002$ ). There is no statistically significant relationship between the included in the study cardiac and non-cardiac comorbidities, and the frequency of rehospitalizations for ECCHF for the period of follow-up. There is no statistically significant relationship between the indicators' values of biomarkers: NT-proBNP, IL-18, and LV EF, and NYHA F.C. as well. The serum levels of Cystatin C and eGFR<sub>MDRD</sub> Cystatin C are more accurate markers for assessment of the renal injury stage, as the predicting value of Cystatin C and eGFR Cystatin C regarding the course of HF is increased with parallel examination of NT-proBNP. A significant association between the quantitative values of IL-18 and the frequency of the rehospitalizations for HF until 6th month was found. A cut-off point of IL-18 (219 pg/ml) was defined. The frequency of rehospitalizations for ECCHF during the first sixth months significantly increases up to six times with IL-18 values  $> 219$  pg/ml which is our original contribution. Values of IL-18  $< 219$  pg/ml are with high negative predictive properties regarding rehospitalizations for ECCHF for six months period.

ПУБЛИКАЦИИ СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД:

1. Nikolov AG, Blazhev AB, Tzekova ML, Kostov KM, Popovski NK. Serum Levels of Antibodies to Advanced Glycation End Products in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension. *Folia Medica* 2020; 62(2): 295-301; ISSN 1314-2143 (online) | ISSN 0204-8043 (print) **(SJR- 0.252)**

Abstract

Background and Aims: Proteins containing advanced glycation end products are highly immunogenic and anti-advanced glycation end products antibodies (anti-AGEs antibodies) are found in the sera of diabetics. Materials and methods: Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used for measuring levels of anti-advanced glycation end products antibodies in sera of 93 patients with type 2 diabetes mellitus and arterial

hypertension (mean age  $61.4 \pm 11.3$  years, diabetes duration  $9.88 \pm 3.12$  years; hypertension duration  $9.28 \pm 4.98$ ). These values were compared to serum anti-AGEs antibodies in 42 age and sex matched controls. Diabetics were divided in two groups according to presence or absence of microangiopathy, group 1 (n=67) and group 2 (n=26), respectively.

Results: Serum levels of anti-AGEs antibodies in patients with type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension were statistically significantly higher than those in the control group ( $1.39 \pm 0.39$  vs.  $1.05 \pm 0.32$ ), ( $p < 0.05$ ). Group 1 showed significantly higher levels of anti-AGEs antibodies than those of healthy controls ( $1.53 \pm 0.14$  vs.  $1.05 \pm 0.32$ ), ( $p < 0.01$ ). Anti-AGEs antibodies levels were higher in patients with microvascular complications than these in patients without complications. Anti-AGEs antibodies correlate with diastolic blood pressure ( $r = 0.26$ ,  $p = 0.05$ ) and body mass index ( $r = 0.37$ ,  $p = 0.03$ ). We found significantly higher percentage of positive patients for anti-AGEs antibodies (mean+2SD) in group 1 than in group 2.

Conclusion: Determining the levels of serum anti-AGEs antibodies can help physicians make early diagnosis and prognosis of the severity of late diabetic complications in hypertensive patients.

Key words: anti-advanced glycation end products antibodies, arterial hypertension, diabetic microvascular complications

2. Nikolov AG, Tzekova ML, Kostov KM, SERUM BIOMARKERS OF COLLAGEN TYPE I AND TYPE III TURNOVER IN HEART FAILURE – THE NEED FOR REAPPRAISAL. Acta Medica Croatica, 2020; 74(2): 145-153; ISSN PRINT 1330-0164; ISSN ONLINE 1848-8897 **(SJR- 0.116)**.

Cardiac extracellular matrix is a complex structure presented by a network of fibrillar collagen, fibronectin, laminin, fibrillin, elastin, glycoproteins and proteoglycans. Myocardial fibrillar collagens (collagen type I and type III) are the main proteins responsible for the structural integrity of the bordering cardiomyocytes. Increased accumulation of fibrillar collagen leading to fibrosis has been reported in pathological cardiovascular conditions like heart failure. Amino-terminal and carboxy-terminal propeptides of collagen type I and III are the two major collagen types playing a central role in this process. Derived products from their turnover have been determined in serum of patients with heart failure. Collagen type I and III propeptides reflect collagen synthesis and degradation. Their use as biomarkers with prognostic or diagnostic aim is an area of intensive studies. This review article summarizes the actual available literature data on serum markers of collagen type I and III turnover in heart failure and discusses their potential as circulating indicators of cardiac fibrosis. The use of collagen type I and III peptides for diagnosis, prognosis and monitoring of heart failure is thoroughly discussed too.

Key words: collagen, biomarkers, heart failure, myocardial fibrosis



3. Костов К., Цекова М., Николов А. Клинично значение на биомаркерите NTproBNP, Interleukin 18, CystatinC при сърдечна недостатъчност. Medical Magazine. 2018, 10, 22-24.

Резюме: През последните няколко години в научната медицинска литература се акцентира върху клиничната значимост на биомаркерите за оценка степента на риска от сърдечно-съдова смърт както при болни с хронична застойна сърдечна недостатъчност (ХЗСН), така и при болни, хоспитализирани с обострена застойна хронична сърдечна недостатъчност (ОЗ- ХСН). Някои биомаркери, като натриуретичните пептиди (BNP и NT-proBNP), освен като надеждни предсказващи фактори на бъдещи събития във всички етапи на сърдечната недостатъчност (СН), намират приложение и в оценката ефективността на лечението на СН. В проучването ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) при пациенти със стойности на BNP над 1730 pg/ml болничната смъртност е повече от 2 пъти по-висока, в сравнение със смъртността при болни със СН и стойности на BNP<430 pg/ml. Медикаментите, които подобряват преживяемостта при болните със СН, намаляват стойностите на натриуретичните пептиди. Натриуретичните пептиди на настоящия етап са златен стандарт в биохимичната диагностика на СН. Освен оценка на тежестта на СН и прогнозата на болните, обект на проучвания са и биомаркери за основните патогенетични механизми на настъпването и прогресирането на СН (неврохормонална активация, миокарден стрес, екстрацелуларно ремоделиране, коморбидност).

Ключови думи:сърдечна недостатъчност, обострена хронична сърдечна недостатъчност, риск, прогноза NT-ProBNP

## II. Публикации несвързани с дисертационния труд

1. A.Nikolov, A. Blazhev, M. Tzekova, K. Kostov, N. Popovski. LIPID INDICES, ELASTIN TURNOVER AND THE DEVELOPMENT OF MICROVASCULAR COMPLICATIONS – A STUDY IN DIABETIC PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION. Acta Medica Bulgarica 2019 Vol. XLVI, 1: 21-27 (SJR-0,138) ISSN: 0324-1750.

**Abstract.** Background and Aims: An important factor in the development of vascular wall lesions is the degradation of the elastic fiber major protein – elastin. Elastin peptides (EDP) derived from this degradation are present in the circulation and are a stimulus for the production of anti-elastin antibodies (AEAbs) IgM, IgG and IgA. The aim of this study was to investigate the possible association between AEAbs, lipid indices and the development of microvascular complications. Material and Methods: Sera of 93 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and arterial hypertension (AH) were investigated (mean age  $61,4 \pm 11,3$  years, diabetes duration  $9,88 \pm 3,12$  years; hypertension duration  $9,28 \pm 4,98$ ). ELISA was used for determination of anti-elastin antibodies. These levels were compared to serum AEAbs in 42 age- and sex-matched controls. Diabetic patients were divided in two groups according to the presence – Group 1 (n = 67) or absence –

Group 2 (n = 26) of microangiopathy. The lipid profile and lipid indices (log TG/HDL, LDL/HDL, TC/HDL and TG/HDL) were also studied. Results: Patients with T2DM and AH showed statistically significant higher levels of serum AEAbs IgA than healthy controls – 0,338 (0,133÷0,452) vs. 0,006 (0,052÷0,068) (KW = 19,54; P < 0.0001). Group 1 showed statistically significant higher levels of AEAbs IgA than patients without microangiopathy – 0,353 (0,173÷0,471) vs. 0,235 (0,098÷0,377) (W = 3,36; p = 0.05) and healthy controls – 0,353 (0,173÷0,471) vs. 0,006 (0,052÷0,068) (W = 20,37; p < 0,0001) (0.37 ± 0,03 vs. 0.06÷0.01) (p = 0.0001). Patients from Group 2 showed significantly higher levels of AEAbs IgA than controls 0,235 (0,098÷0,377) vs. 0,006 (0,052÷0,068) (KW = 8,54; P = 0.003). AEAbs IgA showed correlation with insulin dose (r = -0.35); (p = 0.01), SBP (r = 0.31); (p = 0.001), HbA1c (r = 0.21); (p = 0.04), BMI (r = 0.22); (p = 0.01). AEAbs IgA correlated with log TG/HDL (r = 0.28); (p = 0.001), LDL/HDL (r = 0.22); (p = 0.01) TC/HDL (r = 0.22); (p = 0.01) and with TG/HDL (r = 0.15); (p = 0.05). Conclusion: Our study proved a relationship between elevation of AEAb IgA, high lipid indices and the development of microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension.

Key words: diabetes mellitus, arterial hypertension, anti-elastin antibodies (IgG, IgM, IgA), microangiopathy, lipid indices

2. Asparuh G. Nikolov, Maria L. Tzekova, Alexander M. Blazhev, Konstantin M. Kostov, Nikola K. Popovski, Teodor V. Drenovski. Serum Levels of Angiotensin II and Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase-3 in Patients with Heart Failure and Essential Hypertension. Journal of Biomedical and Clinical Research. Vol.12 Number 1, Supplement 2, 2019, 39 (ISSN: 1313-9053)

*Summary* Angiotensin II (AII), the central product of the renin-angiotensin system is well-known to cause potent increases in systemic and local blood pressure. Recent data have shown that the tissue inhibitor of metalloproteinases-3 (TIMP- 3) preserve arterial extracellular matrix (ECM) in response to AII. Arterial hypertension (AH) is a leading cause for heart failure with mid- range ejection fraction (HfmrEF). We aimed to measure the levels of AII and TIMP-3 in sera of patients with AH and HFmrEF and controls. We examined 56 patients with AH and HfmrEF (mean age 65.62±9.69), and 22 age and sex-matched healthy subjects (mean age 56.4±5.53). Forty-one patients had hypertension-mediated organ damage (heart damage-21, brain damage-6, kidney damage- 10, eye damage-4), and 15 were without organ damage. The patients were divided into two subgroups: subjects with left ventricular hypertrophy (n=32); (HFmrEF+LVH), and subjects without left ventricular hypertrophy (n=24); (HFmrEF-LVH). ELISA was used for measuring AII and TIMP-3. Patients with HFmrEF-LVH showed higher levels of TIMP- 3 – 7.747 (1.219÷16.725) than HFmrEF+LVH – 4.693 (2.062÷10.463); (KW=0.48; p=0.48) and healthy controls – 6.460 (1.007÷12.520); (p>0.050), but not significantly. Patients with HFmrEF+LVH showed statistically significantly higher levels of AII: 8.533 (1.477÷13.009) than HFmrEF-LVH 1.333 (0.477,6.932) and healthy controls – 1.539 (0.274,5.218); (KW=3.48; p=0.04). AII correlated with TIMP-3 (r=-0.50; p=0.001), hypertensive cerebrovascular damage (r=0.57; p=0.001), DBP (r=0.30; p=0.050), stage of AH (r=0.47; p=0.001); CK-MB (r=0.42; p=0.002) and uric acid (r=0.35; p=0.020). TIMP3 correlated with the grade of AH (r=0.85; p=0.020), and the

stage of AH ( $r=-0.52$ ;  $p=0.050$ ). Our data suggest an association between changes in serum levels of AII and TIMP-3. In summary, we provide evidence that AII/TIMP3 interaction plays a role in the development and progression of LVH in patients with heart failure with mid- range ejection fraction.

Key words: Angiotensin II, Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase-3, Heart Failure, Essential Hypertension.

3. Nikolov A, Tzekova M, Kostov , A. Kostadinovska A., Blazheva S. ASSOCIATION BETWEEN THE ANGIOTENSIN II/ANGIOTENSIN (1-7) IMBALANCE AND LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY IN PATIENTS WITH HEART FAILURE. ANGIOTENSIN RATIO AND LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY IN HEART FAILURE. ACTA MEDICA BULGARICA, 3,2021, VOL. XLVII,;12-18, ISSN: 3241750. (IF - 0,204).

Abstract. Introduction: Angiotensin II (AngII) and angiotensin-(1-7) [Ang-(1-7)] are key components of the renin angiotensin system (RAS). They exhibit counter-regulatory effects in the systemic circulation, as well as in tissues important for cardiovascular regulation. Aim: To investigate the association between the AngII/Ang-(1-7) balance and left ventricular hypertrophy (LVH) in patients with heart failure and mid-range ejection fraction (HFmrEF). Material and methods: 56 patients with HFmrEF were included, with a mean age of  $65.62 \pm 9.69$  years and 22 age- and sex-matched healthy subjects, their mean age -  $56.4 \pm 5.53$  years. The patients were divided in two subgroups: subjects with left ventricular hypertrophy ( $n = 32$ ); (HFmrEF+LVH) and subjects without left ventricular hypertrophy ( $n = 24$ ); (HFmrEF- LVH). AngII and Ang-(1-7) levels were measured with an ELISA kit. Results: Patients with HFmrEF+LVH showed significantly higher levels of AngII:  $8.53 \text{ pg/mL}$  ( $1.47 \div 13.0$ ) than HFmrEF-LVH -  $1.33 \text{ pg/mL}$  ( $0.47 \div 6.93$ ) and healthy controls -  $1.53 \text{ pg/mL}$  ( $0.27 \div 5.21$ ); (KW = 3.48;  $p = 0.04$ ). There was no significant difference between Ang-(1-7) levels in all patients compared to controls ( $p > 0.05$ ). AngII/Ang-(1-7) ratio was significantly higher in all patients than controls:  $3.81$  ( $2.03 \div 6.66$ ) vs.  $1.5$  ( $0.93 \div 2.06$ ) (KW = 18.68;  $p < 0.001$ ). Patients with HFmrEF+LVH showed statistically higher AngII/Ang-(1-7) ratio compared with controls ( $4.7$  vs.  $1.5$ ). Moreover, subjects with LVH showed the highest AngII/Ang-(1-7) ratio among all participants in the study. The AngII/Ang-(1-7) ratio correlated with LVH ( $r = -0.39$ ;  $p = 0.03$ ), DBP ( $r = 0.25$ ;  $p = 0.04$ ), HDL ( $r = 0.33$ ;  $p = 0.01$ ), SBP ( $r = 0.34$ ;  $p = 0.01$ ). Conclusion: Our study showed an association between AngII/Ang-(1-7) ratio, blood pressure and LVH. The imbalance between Ang-II and Ang-(1-7) could contribute to the mechanisms determining LVH in HFmrEF. Further studies are warranted to clarify whether evaluation of serum Ang-II/ Ang-(1-7) ratio could predict LVH development in patients with HFmrEF.

Key words: heart failure, arterial hypertension, angiotensin, left ventricular hypertrophy, renin angiotensin system

4. Nikolov A, Tzekova M, Kostov , A. Kostadinovska A., Blazheva S. Association between atherogenic index of plasma and left ventricular hypertrophy in patients with chronic

heart failure with mid- range ejection fraction. Original scientific article. *Medicina flumensis*, 2022, Vol. 58, No. 1, p. 61-71. doi: 10.21860/medflum2022\_271160.

**Abstract.** Aim: The aim of the present study was to investigate whether an association between lipid indices- atherogenic index of plasma (AIP), Castelli Risk Index I (CRI-I), Castelli Risk Index II (CRI-II) and triglyceride index (TGL-index) and the development of left ventricular hypertrophy exists in patients with heart failure with mid-range ejection fraction (HFmrEF). Material and methods: The study involved 56 patients with HFmrEF and normal lipid profile, median age 64 (47-84) and 22 healthy subjects, median age 58 (51-69). The patients were divided in two subgroups: subjects with left ventricular hypertrophy (n=32); (HFmrEF+LVH) and subjects without left ventricular hypertrophy (n=24); (HFmrEF-LVH). The lipid profile was measured by laboratory, while lipid indices were calculated, using the established formulas. Results: There was not statistically significant difference between the lipid indices in patients with heart failure with mid-range ejection fraction compared to healthy controls ( $p>0.05$ ). HFmrEF+LVH patients showed statistically significantly higher values of atherogenic index of plasma than HFmrEF-LVH patients: 0.16 (0.05÷0.37) vs. 0.04 (0.01÷0.11); (KW=5.80;  $p=0.02$ ). TC/HDL, LDL/HDL and TG/HDL values were not significantly higher in HFmrEF+LVH than HFmrEF-LVH patients: 4.8 (3.98÷5.75) vs. 4.49 (3.58÷5.63); 2.91 (2.1÷4.0) vs. 2.9 (2.5÷4.25) and 1.36 (1.11÷2.08) vs. 1.13 (0.9÷1.53), respectively ( $p>0.05$ ). No significant gender differences between lipid indices were found. Atherogenic index of plasma showed correlation with LVH ( $r=0.45$ ;  $p=0.01$ ) and interventricular septum thickness ( $r=0.55$ ;  $p=0.002$ ). Conclusion: Our findings show an association between atherogenic index of plasma and LVH in patients with HFmrEF with normal lipid profile. Further studies are warranted to confirm whether determination of AIP may be used for monitoring development and progression of left ventricular hypertrophy in heart failure with mid-range ejection fraction.

Key words: heart failure; hypertrophy, left ventricular; lipids

5.Giugliano, R.P., Ruff, C.T., Braunwald, E., ...Waseem, M., Grammer, M. ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. **Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation.** *New England Journal of Medicine*, 2013, 369(22), pp. 2093–2104. Citations 4,347

Abstract

**Background:** Edoxaban is a direct oral factor Xa inhibitor with proven antithrombotic effects. The longterm efficacy and safety of edoxaban as compared with warfarin in patients with atrial fibrillation is not known.

**Methods:** We conducted a randomized, double-blind, double-dummy trial comparing two once-daily regimens of edoxaban with warfarin in 21,105 patients with moderate-to-high-risk atrial fibrillation (median follow-up, 2.8 years). The primary efficacy end point was stroke or systemic embolism. Each edoxaban regimen was tested for noninferiority to warfarin during the treatment period. The principal safety end point was major bleeding.

**Results:** The annualized rate of the primary end point during treatment was 1.50% with warfarin (median time in the therapeutic range, 68.4%), as compared with 1.18% with high-dose edoxaban (hazard ratio, 0.79; 97.5% confidence interval [CI], 0.63 to 0.99; P<0.001 for noninferiority) and 1.61% with low-dose edoxaban (hazard ratio, 1.07; 97.5% CI, 0.87 to 1.31; P=0.005 for noninferiority). In the intention-to-treat analysis, there was a trend favoring high-dose edoxaban versus warfarin (hazard ratio, 0.87; 97.5% CI, 0.73 to 1.04; P=0.08) and an unfavorable trend with low-dose edoxaban versus warfarin (hazard ratio, 1.13; 97.5% CI, 0.96 to 1.34; P=0.10). The annualized rate of major bleeding was 3.43% with warfarin versus 2.75% with high-dose edoxaban (hazard ratio, 0.80; 95% CI, 0.71 to 0.91; P<0.001) and 1.61% with low-dose edoxaban (hazard ratio, 0.47; 95% CI, 0.41 to 0.55; P<0.001). The corresponding annualized rates of death from cardiovascular causes were 3.17% versus 2.74% (hazard ratio, 0.86; 95% CI, 0.77 to 0.97; P=0.01), and 2.71% (hazard ratio, 0.85; 95% CI, 0.76 to 0.96; P=0.008), and the corresponding rates of the key secondary end point (a composite of stroke, systemic embolism, or death from cardiovascular causes) were 4.43% versus 3.85% (hazard ratio, 0.87; 95% CI, 0.78 to 0.96; P=0.005), and 4.23% (hazard ratio, 0.95; 95% CI, 0.86 to 1.05; P=0.32).

**Conclusions:** Both once-daily regimens of edoxaban were noninferior to warfarin with respect to the prevention of stroke or systemic embolism and were associated with significantly lower rates of bleeding and death from cardiovascular causes. (Funded by Daiichi Sankyo Pharma Development; ENGAGE AF-TIMI 48 ClinicalTrials.gov number, NCT00781391.).

6. Paul M Ridker, M.D., Brendan M. Everett, M.D., Tom Thuren, M.D., Jean G. MacFadyen, B.A., William H. Chang, Ph.D., Christie Ballantyne, M.D., Francisco Fonseca, M.D., Jose Nicolau, M.D., Wolfgang Koenig, M.D., Stefan D. Anker, M.D., John J.P. Kastelein, M.D., Jan H. Cornel, M.D., et al., for the CANTOS Trial Group\* List of authors. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. N Engl J Med 2017; 377:1119-1131. Citations 4,327

Abstract

---

## BACKGROUND

Experimental and clinical data suggest that reducing inflammation without affecting lipid levels may reduce the risk of cardiovascular disease. Yet, the inflammatory hypothesis of atherothrombosis has remained unproved.

## METHODS

We conducted a randomized, double-blind trial of canakinumab, a therapeutic monoclonal antibody targeting interleukin-1 $\beta$ , involving 10,061 patients with previous myocardial infarction and a high-sensitivity C-reactive protein level of 2 mg or more per liter. The trial compared three doses of canakinumab (50 mg, 150 mg, and 300 mg, administered subcutaneously every 3 months) with placebo. The primary efficacy end point was nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or cardiovascular death.

## RESULTS

At 48 months, the median reduction from baseline in the high-sensitivity C-reactive protein level was 26 percentage points greater in the group that received the 50-mg dose of canakinumab, 37 percentage points greater in the 150-mg group, and 41 percentage points greater in the 300-mg group than in the placebo group. Canakinumab did not reduce lipid levels from baseline. At a median follow-up of 3.7 years, the incidence rate for the primary end point was 4.50 events per 100 person-years in the placebo group, 4.11 events per 100 person-years in the 50-mg group, 3.86 events per 100 person-years in the 150-mg group, and 3.90 events per 100 person-years in the 300-mg group. The hazard ratios as compared with placebo were as follows: in the 50-mg group, 0.93 (95% confidence interval [CI], 0.80 to 1.07; P=0.30); in the 150-mg group, 0.85 (95% CI, 0.74 to 0.98; P=0.021); and in the 300-mg group, 0.86 (95% CI, 0.75 to 0.99; P=0.031). The 150-mg dose, but not the other doses, met the prespecified multiplicity-adjusted threshold for statistical significance for the primary end point and the secondary end point that additionally included hospitalization for unstable angina that led to urgent revascularization (hazard ratio vs. placebo, 0.83; 95% CI, 0.73 to 0.95; P=0.005). Canakinumab was associated with a higher incidence of fatal infection than was placebo. There was no significant difference in all-cause mortality (hazard ratio for all canakinumab doses vs. placebo, 0.94; 95% CI, 0.83 to 1.06; P=0.31).

## CONCLUSIONS

Antiinflammatory therapy targeting the interleukin-1 $\beta$  innate immunity pathway with canakinumab at a dose of 150 mg every 3 months led to a significantly lower rate of recurrent cardiovascular events than placebo, independent of lipid-level lowering. (Funded by Novartis; CANTOS ClinicalTrials.gov number, NCT01327846. opens in new tab.)

7. ASSOCIATION BETWEEN SERUM ANGIOTENSIN II TO ANGIOTENSIN-(1-7) RATIO AND HIGH DENSITY LIPOPROTEIN IN CHRONIC HEART FAILURE  
A. Nikolov, M. Tzekova, K. Kostov, A. Kostadinovska, S. Blazheva, *Atherosclerosis* 331 (2021) e-56 ee293. ISSN: 1567-5688 (IF-3.968).

**Background and Aims:** Studies suggest up-regulation of different components on renin-angiotensin system (RAS) and atherosclerosis. Relatively little is known about lipids' interaction with RAS in heart failure (HF). Angiotensin II (AngII) and angiotensin-(1-7) [Ang-(1-7)] are key RAS components. The aim of our study was to investigate a possible association between AngII, Ang-(1-7) and serum lipids in chronic heart failure.

**Methods:** 56 patients with chronic HF with midrange ejection fraction (HFmrEF) were examined, mean age 65.62 $\pm$ 9.69 years, and 22 age and sex- matched healthy subjects, mean age 56.4 $\pm$ 5.53 years. Patients were divided in two subgroups: subjects with left ventricular hypertrophy (n/432), (HFmrEF+LVH), and subjects without left ventricular hypertrophy (n/424), (HFmrEF-LVH). ELISA was used for measuring AngII and Ang-(1-7) levels.

**Results:** AngII serum levels were significantly higher in patients compared to controls: 8.952 pg/mL (1.680 $\div$ 13.923) vs. 1.539 pg/mL (0.585 $\div$ 7.141) (p/40.03). Patients with HFmrEF+LVH showed statistically significant higher levels of AngII: 8.533 pg/mL

(1.477÷13.009) than HFmrEF-LVH 1.333 pg/mL (0.477÷6.932) and healthy controls 1.539 pg/mL (0.274÷5.218); (KW1/43.48; p1/40.04). There was not statistically significant difference between Ang-(1-7) levels in patients compared to controls (p>0.05). AngII/ Ang-(1-7) ratio was statistically significantly higher in patients than controls: 3.81 (2.03÷6.66) vs. 1.5 (0.93÷2.06) (KW1/418.68; p<0.001). AngII/ Ang-(1-7) ratio showed correlation with DBP (r1/40.25; p1/40.04), LVH (r1/4- 0.39; p1/40.03), HDL (r1/40.33; p1/40.01) and SBP (r1/40.34; p1/40.01). Linear regression was performed.

Conclusions: Our data show an association between AngII/Ang-(1-7) ratio and HDL in HF. A possible relationship is suggested between RAS and HDL in HF. Further studies are needed to clarify the mechanisms underlying RAS interaction with dyslipidemia in HF.

Key words: renin-angiotensin system, atherosclerosis, heart failure, Angiotensin II, angiotensin-(1-7)

8. A. Nikolov , M. Tzekova , K. Kostov , N. Popovski . CIRCULATING SERUM MARKERS OF COLLAGEN TYPE III SYNTHESIS IN HIGH ATHEROGENIC RISK PATIENTS WITH HEART FAILURE AND CORONARY ARTERY DISEASE. *Atherosclerosis*,315 (2020),(108-281):241, ISSN:1567-5688 (IF-3.968)

Background and Aims: Current study aimed to investigate whether circulating levels of serum collagen III and I propeptides: N-terminal propeptide of collagen type III (PIIINP), N-terminal propeptide of collagen type I (PINP) and C-terminal propeptide of collagen type I (PICP) warrant further study as candidate biochemical markers for development of left ventricular hypertrophy in high atherogenic risk patients with coronary artery disease (CAD) and heart failure (HF).

Methods: 22 high atherogenic risk patients with heart failure with mid- range ejection fraction (HFmrEF) and coronary artery disease (CAD) were examined, mean age 65.62±9.69 years, and 12 age and sex-matched healthy subjects, mean age 56.4±5.53 years. Patients were divided in two subgroups: subjects with left ventricular hypertrophy (n1/414), (HFmrEF+- CAD+LVH), and subjects without left ventricular hypertrophy (n1/48), (HFmrEF+CAD-LVH). Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used for measuring circulating serum levels of collagen type I and III propeptides- PIIINP, PINP, and PICP.

Results: Serum levels of PIIINP in patients with HFmrEF+CAD+LVH were significantly higher than PIIINP in patients with HFmrEF+CAD-LVH (150,3±31,0 vs. 120,6±29,5 mg/L) (F1/46,47; p1/40,016) and healthy controls (108,5±27,3 mg/L) (p<0,01). There were no statistically significant differences between serum levels of PINP and PICP (10,9±3,8 vs. 10,5±2,9 mg/L) (p>0,05) and (10,4±3,3 vs. 10,1±2,5 mg/L) (p>0,05) respectively.

9. A. Nikolov , M. Tzekova , K. Kostov , A. Blazhev , N. Popovski ASSOCIATION BETWEEN SERUM ANTI-ELASTIN IGA ANTIBODIES LEVELS AND HYPERTENSION TREATMENT AND CONTROL IN DIABETIC PATIENTS . *Atherosclerosis*,315 (2020),(108-281):246, ISSN:1567-5688 (IF-3.968)

**Background and Aims:** Elastin peptides (EDP) derived from elastin degradation are present in the circulation and they are a stimulus for production of anti-elastin antibodies (AEAbs) IgM, IgG and IgA. The aim of this study was to investigate for a possible association between AEAbs and: (1) control of arterial hypertension in diabetic patients; (2) development of microvascular complications.

**Methods:** Sera of 93 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and arterial hypertension (AH) were investigated (mean age  $61,4 \pm 11,3$  years, diabetes duration  $9,88 \pm 3,12$  years; hypertension duration  $9,28 \pm 4,98$ ). These values were compared to serum AEAbs in 42 age and sex matched controls. Diabetics were divided in two groups according to presence- Group 1 (n/467) or absence- Group 2 (n/426) of microangiopathy. **Results:** Patients with microvascular complications showed significantly higher levels of AEAbs IgA than Group 2-  $0,353 (0,173 \div 0,471)$  vs.  $0,235 (0,098 \div 0,377)$  (KW/43,36; p/40.05) and controls  $0,353 (0,173 \div 0,471)$  vs.  $0,006 (0,052 \div 0,068)$  (KW/420,37; p<0,0001). AEAbs IgA showed correlation with insulin dose (r/4-0.35); (p/40.01), systolic blood pressure (r/40.31); (p/40.001), HbA1c (r/40.21); (p/40.04), BMI (r/40.22); (p/40.01). All diabetic patients (n/493) were divided in two subgroups depending of data of blood pressure control. Levels of AEAbs IgA were statistically significantly higher in diabetics with inadequate blood pressure control (n/461) ( $140/90$  mmHg) than these with adequate control (n/432) ( $130-139/80-85$ mmHg):  $0.381 (0,218 \div 0,480)$  vs.  $0,191 (0,131 \div 0,344)$  (KW/44,69; p/40,03).

**Conclusions:** Our study shows that elevation of AEAb IgA in diabetics with arterial hypertension may indicate increased elastin degradation and development of vascular complications. We suggest that AEAb IgA are associated with hypertension control in diabetic patients.

10. Asparuh Nikolov, M Tzekova, K Kostov, A Blazhev, N Popovski. Association Between Timp-3/Angiotensin II Profile and Cardiac Remodeling in Patients with Essential Hypertension and Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction. American Journal of Biomedical Science & Research 2019; Volume 4, Issue 1: 28-31 ISSN 2642-1747

#### Abstract

**Background and Aims:** Arterial hypertension (AH) is a leading cause for heart failure with mid-range ejection fraction (HfmrEF). The aim of our study was to:

1. Measure levels of tissue inhibitor of matrix metalloprotease-3 (TIMP-3) and Angiotensin II (AII) in sera of patients with AH and HFmrEF. 2. In sera of controls. **Material and Methods:** 56 patients with AH and HfmrEF were examined, mean age  $65.62 \pm 9.69$ ; and 22 age and sex matched healthy subjects, mean age  $56.4 \pm 5.53$ . 41 of patients were with hypertension mediated organ damage and 15 were without. Patients were divided in two subgroups- subjects with left ventricular hypertrophy (n=32); (HFmrEF+LVH) and subjects without left ventricular hypertrophy (n=24); (HFmrEF-LVH). ELISA was used for measuring AII and TIMP-3.

**Results:** Patients with HFmrEF-LVH showed higher levels of TIMP-3:  $7.747 (1.219-16.725)$  than HFmrEF+LVH  $4.693 (2.062-0.463)$ ; (KW=0.48; p=0.48) and healthy controls  $6.460 (1.007-12.520)$ ; (p>0.05), but not significantly. TIMP3 showed correlation



with grade of AH ( $r=0.85$ ;  $p=0.02$ ) and stage of AH ( $r=-0.52$ ;  $p=0.05$ ); and PLVW ( $r=-0.40$ ;  $p=0.03$ ). Patients with HFmrEF+LVH showed statistically significantly higher levels of AII: 8.533 (1.477-13.009) than HFmrEF-LVH 1.333 (0.477-6.932) and healthy controls 1.539 (0.274-5.218); (KW=3.48;  $p=0.04$ ). AII correlated with TIMP-3 ( $r=-0.50$ ;  $p=0.0001$ ), hypertensive cerebrovascular damage ( $r=0.57$ ;  $p=0.0009$ ), DBP ( $r=0.30$ ;  $p=0.05$ ), stage with AH ( $r=0.47$ ;  $p=0.001$ ); CK-MB ( $r=0.42$ ;  $p=0.002$ ) and UA ( $r=0.35$ ;  $p=0.02$ ).

Conclusion: Our data suggest an association between changes in levels of TIMP-3/Angiotensin II profile and cardiac remodeling. Determination of serum TIMP-3/Angiotensin II profile may be a useful method for monitoring of development and progression of LVH.

Key words: Angiotensin II, matrix metalloprotease-3, Arterial hypertension, heart failure

11. Asparuh Nikolov, Maria Tzekova, Alexander Blazhev, Konstantin Kostov, Ana Kostadinovska and Nikolay Garev. Levels of Serum Matrix Metalloprotease-12 and Tissue Inhibitor of Matrix Metalloprotease-3 in Patients with Essential Hypertension and Heart Failure with Mid- Range Ejection Fraction. Research article. iMedPub Journals [www.imedpub.com](http://www.imedpub.com) Cardiovascular investigation, 2018, vol. 2: 2-23.

#### Abstract

IBackground: The aim of our study was to: determine levels of matrix metalloprotease-12 (MMP-12) and tissue inhibitor of matrix metalloprotease – (TIMP-3) in patients with arterial hypertension and heart failure with mid- range ejection fraction HFmrff and to compare their levels with health controls.

Methods: 56 patients with AH and HFmrEF were examined mean age 65,62±9,69 (group 1) and healthy subjects or controls (n=12) mean age 56,4±5,53 (Group 2). 42 of patients were with hypertensive mediated organ damage and 15 were without. ELISA was used for measuring MMP-12 and TIMP-3.

Results: Our results show correlation between serum TIMP-3 and MMP-12 levels and grade of arterial hypertension in patients with HFmrEF. TIMP-3 and MMP-12 might be eventually used as markers for control of AH. We suggest that MMP-12 and TIMP-3 are associated with development and progression of hypertensive mediated organ damage.

Keywords: arterial hypertension, heart failure, extracellular matrix

12. A. Nikolov, M. Tzekova, K. Kostov, A. Kostadinovska, S. Blazheva. ATHEROGENIC INDICES, ANGIOTENSIN IMBALANCE AND THE DEVELOPMENT OF LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY IN CHRONIC HEART FAILURE. *Atherosclerosis* 331 (2021) e-56 ee286. ISSN: 1567-5688 (IF-3.968).

Background and Aims: Atherogenic indices are used to predict coronary artery disease risk. Angiotensin II (AngII) and angiotensin-(1-7) [Ang-(1-7)] are key renin angiotensin system (RAS) components. Increased AngII to Ang-(1-7) ratios may lead to AngII over-activation and aggravate atherosclerosis progression. The aim of our

study was to investigate a possible association between atherogenic indices, AngII and Ang-(1-7) in chronic heart failure (CHF).

Methods: 56 patients with CHF with midrange ejection fraction (HFmrEF) were examined, mean age 65.62±9.69 years, and 22 age and sex-matched healthy subjects, mean age 56.4±5.53 years. Patients were divided in two subgroups: subjects with left ventricular hypertrophy (n1/432), (HFmrEF+LVH), and subjects without left ventricular hypertrophy (n1/424), (HFmrEF-LVH). ELISA was used for measuring AngII and Ang-(1-7) levels. The lipid profile and atherogenic indices (log TG/HDL, LDL/HDL, TC/HDL and TG/HDL) were also studied.

Results: Patients with HFmrEF+LVH showed significantly higher levels of AngII: 8.533 pg/mL (1.477÷13.009) than HFmrEF-LVH 1.333 pg/mL (0.477÷6.932) and healthy controls 1.539 pg/mL (0.274÷5.218); (KW1/43.48; p1/40.04). There was not statistically significant difference between Ang-(1-7) levels in patients compared to controls (p>0.05). AngII/Ang-(1-7) ratio was statistically significantly higher in patients than controls: 3.81 (2.03÷6.66) vs. 1.5 (0.93÷2.06) (KW1/418.68; p<0.001). Atherogenic indices logTG/HDL and TC/HDL were significantly higher in patients than controls (p<0.05). LVH showed correlation with logTG/HDL (r1/40.32; p1/40.03) and AngII/Ang-(1-7) (r1/4-0.39; p1/40.03).

Conclusions: Our data show an association between atherogenic index of plasma, AngII/Ang-(1-7) ratio and LVH in CHF. A possible lipid interaction with RAS, favoring LVH is suggested. Further studies are needed to clarify mechanisms by which RAS cross-talk LVH and atherosclerosis.

Key words: atherosclerosis, heart failure, angiotensin

13. Asparuh G. Nikolov, Maria L. Tzekova, Alexander M. Blazhev, Konstantin M. Kostov, Nikola K. Popovski, Teodor V. Drenovski. Serum Levels of Angiotensin II and Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase-3 in Patients with Heart Failure and Essential Hypertension. Journal of Biomedical and Clinical Research. Vol.12 Number 1, Supplement 2, 2019, 39 (ISSN: 1313-9053)

*Summary* Angiotensin II (AII), the central product of the renin-angiotensin system is well-known to cause potent increases in systemic and local blood pressure. Recent data have shown that the tissue inhibitor of metalloproteinases-3 (TIMP-3) preserve arterial extracellular matrix (ECM) in response to AII. Arterial hypertension (AH) is a leading cause for heart failure with mid-range ejection fraction (HfmrEF). We aimed to measure the levels of AII and TIMP-3 in sera of patients with AH and HFmrEF and controls. We examined 56 patients with AH and HfmrEF (mean age 65.62±9.69), and 22 age and sex-matched healthy subjects (mean age 56.4±5.53). Forty-one patients had hypertension-mediated organ damage (heart damage-21, brain damage-6, kidney damage-10, eye damage-4), and 15 were without organ damage. The patients were divided into two subgroups: subjects with left ventricular hypertrophy (n=32); (HFmrEF+LVH), and subjects without left ventricular hypertrophy (n=24); (HFmrEF-LVH). ELISA was used for measuring AII and TIMP-3. Patients with HFmrEF-LVH showed higher levels of TIMP-3 – 7.747 (1.219÷16.725) than HFmrEF+LVH – 4.693 (2.062÷10.463); (KW=0.48; p=0.48) and healthy controls – 6.460 (1.007÷12.520); (p>0.050), but not significantly. Patients with HFmrEF+LVH showed statistically significantly higher levels of AII: 8.533 (1.477÷13.009) than HFmrEF-LVH 1.333 (0.477÷6.932) and healthy controls – 1.539 (0.274÷5.218); (KW=3.48;

p=0.04). AII correlated with TIMP-3 ( $r=-0.50$ ;  $p=0.001$ ), hypertensive cerebrovascular damage ( $r=0.57$ ;  $p=0.001$ ), DBP ( $r=0.30$ ;  $p=0.050$ ), stage of AH ( $r=0.47$ ;  $p=0.001$ ); СК-МВ ( $r=0.42$ ;  $p=0.002$ ) and uric acid ( $r=0.35$ ;  $p=0.020$ ). TIMP3 correlated with the grade of AH ( $r=0.85$ ;  $p=0.020$ ), and the stage of AH ( $r=-0.52$ ;  $p=0.050$ ). Our data suggest an association between changes in serum levels of AII and TIMP-3. In summary, we provide evidence that AII/TIMP3 interaction plays a role in the development and progression of LVH in patients with heart failure with mid-range ejection fraction.

**14.** Николов А., Цекова М., Костов К., Атанасова М., Блажев А., Лозанов Л. Метаболитен синдром. Съвременна дефиниция и честота. Medical Magazine. 2018;52: 55. ISSN 1314-9709.

Резюме: Термините "метаболитен синдром", "синдром на инсулинова резистентност", "синдром Х" се използват за определяне на констелация от взаимно свързани рискови фактори за развитие на захарен диабет и сърдечно-съдови заболявания. Тези рискови фактори най-общо включват: 1. Дисгликемия 2. Дислипидемия 3. Артериална хипертония 4. Висцерален тип затлъстяване. Медицинската наука обикновено определя синдрома като "съвкупност" от симптоми и признаци, свързани със съответния болестен процес, съставлявайки заедно картината на дадено заболяване. Специфичните симптоми и признаци обикновено се причиняват от единна подлежаща патология, и тяхната комбинация генерира риск, който се различава от сумата на отделни те части. Нужни са допълнителни проучвания за изясняване на: 1) Дали пациенти със значителен РФ за ССЗ, трябва да бъдат оценени за наличието на други РФ за развитие на ССЗ. 2) Дали пациенти с променливи близки до cut point за норма трябва да получат консултация за промяна на начина на живот. 3) Окачествяването на пациентите с термина "метаболитен синдром" може да създаде впечатлението, че той обозначава по-висок риск от неговите отделни компоненти- РФ за ССЗ, или, че подлежащата патология е ясна. 4) Дали всички РФ за ССЗ трябва да бъдат индивидуално и агресивно третирани.

Ключови думи: метаболитен синдром, захарен диабет, сърдечно-съдови заболявания. рискови фактори, дислипидемия, артериална хипертония

**15.** Николов А., Цекова М., Костов К., Лозанов Л., Дреновски Т. Съвременни акценти в лечението на артериалната хипертония при пациенти със захарен диабет. МЕДИНФО. 2018;04:26-30. ISSN: 2603-4158.

Резюме: Понастоящем съществуват лимитирани количества сведения за определяне на точните стойности на АН при пациенти с диабет. Няма RCTs, които изрично да са: Документирали това дали лечение- то, до цел систолично кръвно налягане <140 mmHg срещу по-високи стойности, подобрява клиничните резултати при пациенти с хипертония и диабет. Директно оценени клинични резултати, свързани със СААН<130 mmHg. Въпреки това два висококачествени систематични прегледа на RCTs подкрепят поддържането на СААН<140 mmHg. Има много малко или недостъпни RCT доказателства, подкрепящи специфичен праг за ДАН за начало на

фармакологична терапия. Няколко RCT, включващи HOT (Hypertension Optimal Treatment), UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) и ABCD (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes) проучвания, са често цитирани за подкрепа на целта за по-ниско ДАН ( $\leq 85$  или  $80$  mmHg) за възрастни с хипертония и диабет. Въпреки това тези проучвания са проведени, когато диагностичните критерии за диабет са били по-консервативни, в сравнение с това, което са днес – нива на глюкоза на гладно  $>140$  mg/dL ( $7.8$  mmol/l), докато днес е приета  $>126$  mg/dL ( $7.0$  mmol/l). При възрастни пациенти със ЗД и АХ антихипертензивното лечение трябва да започне при стойности на кръвното налягане от  $130/80$  mmHg или по-високо. DBP: Целта на лечението е понижаване на кръвното налягане под  $130/80$  mmHg. При възрастни пациенти със ЗД и АХ с наличие на В-NR албуминурия трябва да се преценира предписването на ACE-инхибитори или АРБ блокери.

Ключови думи: артериална хипертония, захарен диабет, ACE-инхибитори

16. Цекова М., Костов К., Николов А. Медицински стандарти за кардиопревенция. Medical Magazine. 2018;55: 14-18. ISSN 1314-9709.

В кардиопревенцията се акцентира както върху постигане на прицелните стойности на LDL-C в отделните рискови групи, така и върху поддържане на оптимални стойности на артериалното налягане и върху общите препоръки за здравословен начин на живот. Основно място в съвременната стратегия за кардиопревенция заемат и промяна в начина на живот, здравословно хранене, поддържане на нормално телесно тегло и ежедневна двигателна активност. При клинично здрави хора СС риск е резултат от множество фактори, което е основание за тотален подход в превенцията. SCORE, скалата с която се оценява 10-годишният риск за фатално ССЗ се препоръчва като база за терапевтичен подход. Препоръчва се валидираният локален SCORE при хора над 40-годишна възраст. При индивиди с висок и много висок риск е необходимо незабавна корекция на РФ. При по-млади хора, които са с нисък абсолютен риск, може да е на лице много висок релативен риск - използва се скала за релативен риск и се определя тяхната "рискова възраст. Най-важната група, която трябва да се тества за фамилна хиперхолестеролемия и трябва да се третира със статини, са хората  $<50$  г. с фамилна анамнеза за ранна ИБС (с родственик от първа линия с ранно ССЗ: мъже  $<55$  години и жени  $<65$  години). Възрастта е доминиращият сърдечно-съдов РФ и повече от по-възрастните хора на възраст на и над 65 години са с висок или (много висок) риск. Особено при хората в напреднала възраст, контролът на РФ е спорен. Препоръките за контрол на РФ при хората в напреднала възраст не са толкова стриктни и трябва внимателно да се проследяват лечението и страничните ефекти. Благоприятните резултати от контрола на РФ при хората в напреднала възраст не са категорично доказани.

Ключови думи: хиперхолестеролемия, фамилна хиперхолестеролемия, сърдечно съдов риск, статини

17. М. Цекова, К. Костов, А. Николов. Съвременно лечение на дислипидемиите. МЕДИНФО, бр.5, 2019, стр. 50-53. ISSN: 2603-4158.

Резюме: Най-подходящ подход за откриване на ФХ е каскадният скрининг на членове на семейството на вече диагностицирани случаи. Тези случаи могат да бъдат открити чрез опортюнистични или прицелни сис- тематични скрининги, насочвани от фамилната история за преждевременно развитие на КАБ, и хипер-холестеролемия сред пациенти на възраст <55/60 години при мъже/ жени с КАБ в болнични условия; DLCN критериите трябва да се използват за поставяне на клинична диагноза. Универсален скрининг при деца често е бил предлаган, но засега е приложен само в Словения при деца на възраст 5 години. За да са максимално ефективни каскадните скрининги, те трябва да са систематични, централно координирани в специализиран център и проведени, използвайки комбинация от липидни плазмени профили и генетични тестове. В случай че причинената мутация е непозната или няма възможност за генетични изследвания, скринингът може да бъде проведен само чрез липидните плазмени профили. Каскадните тестове при семейства с позната причинена мутация са провеждани значително успешно в Холандия в последните 15 години с помощта на обучени изследователи в сферата на генетиката. Главната цел на терапията е LDL холестеролът и намаляване- то на сърдечно-съдовата и общата смъртност, правопропорционално на степента на редуцирането на LDL. Всеки 1 mmol/L намаление се асоциира със съответните 22% на- маление на сърдечно-съдова смърт- ност и 12% намаление на общата смъртност за 5 години. Всички нелекувани с ФХ над 40-годишна възраст трябва да попаднат в групата на пациентите с много висок кардиоваскуларен риск, тъй като те са били с високи нива на LDL холесте- рол още от самото раждане.

Ключови думи: холестерол, фамилна хиперхолестеролемия, каскаден скрининг

18. М. Цекова, К. Костов, А. Николов. Двойна антитромбоцитна терапия при коронарна болест. PRO MEDIC, 2019, год.. 1, бр.1, стр. 3-8. . ISSN: 1024-8919.

Резюме: На базата на голям брой клинични проучвания, през последните години в клиничната практика навлязоха нови антиагреганти, настъпиха промени относно продължителността на лечението с двойна антиагрегантна терапия след миокарден инфаркт, модифицираха се индикациите за приложение на двойната антиагрегантна терапия и пероралните антикоагуланти при пациенти с МИ и предсърдно мъждене. Изборът на антитромбозните медикаменти, както и комбинациите и продължителността на двойната антитромбоцитна терапия зависят от клиничната ситуация ( стабилна коронарна болест, остър коронарен синдром), спешността и вида на процедурата, степента на исхемичния риск и степента на хеморагичния риск при конкретния пациент.

Ключови думи: антиагреганти, риск, остър коронарен синдром

19. А. Николов, М. Цекова, К. Костов. Актуални препоръки за оценка на риска и диагноза на фамилна хиперхолестеролемия. МЕДИНФО, 2019, бр.1, стр.6-8. ISSN: 2603-4158.

Резюме: Диагнозът на фамилната хиперхолестеролемия (ФХ) се основава на пет основни критерия: Фамилна история; Клинични данни за преждевременна коронарна артериална болест (КАБ); Преглед и изследване за ксантоми и корнеален аркус; Много висок LDL холестерол при няколко изследвания; При мутации доказани от медицински генетици.

Вторичните причини за хиперлипидемия трябва да бъдат отхвърлени чрез изследване на чернодробни ензими, бъбречна функция и хормони на щитовидната жлеза. В допълнение към построяването на фамилно родословно дърво, е нужен и систематичен преглед за наличие на сухожилни и туберозни ксантоми и корнеален аркус. Сонографската оценка на ахилесовото сухожилие повишава възможността за откриване на ксантоми. Въпреки че тоталният серумен холестерол е  $\geq 8$  mmol/L ( $\geq 6$  mmol/L при деца), нивата на триглицеридите и HDL са по принцип незабележими. Наличието на триглицеридемия не изключва диагнозата ФХ. Другите причини за хипертриглицеридемия обаче трябва да бъдат оценени и лекувани при необходимост. Критериите на DLCN (Dutch Lipid Clinic Network) са препоръчителни, за да се установи клиничната диагноза за ФХ. Сред субекти с дефинитивна или вероятна диагноза ФХ, и по-специално тези със сигурна клинична диагноза за ксантома и/или висок холестерол в комбинация с фамилна история за преждеременно коронарно артериално заболяване, молекулярно-генетично изследване е препоръчително. При наличие на мутация, причиняваща ФХ от генетичните изследвания, е редно да се предложат такива изследвания на всички роднини от първа линия.

Ключови думи: фамилна хиперхолестеролемия, вторична хиперлипидемия

20. М. Цекова, К. Костов. Антиаритмични медикаменти при предсърдно мъждене (препоръки на ESC от 2016 г). МЕДИНФО, бр. 9, 2019, стр. 8-13. ISSN: 2603-4158.

Резюме: В Ръководството на Европейското кардиологично дружество за Поведение при пациенти с предсърдно мъждене (ПМ) от 2016 г. се препоръчва при всички пациенти с ПМ да се направят: клинична преценка, електрокардиограма (ЕКГ) и ехокардиография за оценка на подлежащи сърдечно-съдови заболявания. Терапията за контрол на ритъма при ПМ е показана за подобряване симптомите на пациента. За да се осигури поддържането на синусов ритъм повлияването на сърдечно-съдовите рискови фактори (РФ) и избягването на тригерите на ПМ са важна терапевтична цел при пациентите за контрол на ритъма. Изборът на антиаритмичната медикаментозна терапия (AAD) трябва да бъде внимателно оценен, като се вземе предвид наличието на съпътстващи заболявания, сърдечно-съдовия риск и потенциал за сериозни проаритмия, екстракардиална токсични ефекти, предпочитанията на пациента и тежестта на симптомите. Дронедарон, флекаинид, пропafenон или соталол се препоръчват за профилактика на рецидивиращо симптоматично ПМ при пациенти с нормална функция на лявата камера и без патологична левокамерна хипертрофия. Дронедарон се препоръчва за

профилактика на рецидивиращо симптоматично ПМ при пациенти със стабилна коронарна болест на сърцето и без сърдечна недостатъчност. Амиодарон се препоръчва за профилактика на рецидивиращо симптоматично ПМ при пациенти със сърдечна недостатъчност. Амиодарон е по-ефективен в превенцията на рецидиви на ПМ в сравнение с други ААД, но екстракардиалните токсични ефекти са чести и се увеличават с времето. Поради тази причина, първо трябва да се обсъдят други ААД. Пациенти на ААД терапия трябва периодично да се оценяват, за да се потвърди тяхната поносимост към провежданото лечение. Препоръчва се интегриран подход и проследяване на всички пациенти с ПМ, с цел да се приспособи лечението според предпочитанията на пациента, да се подобри придържането на пациента към терапията и да се намалят хоспитализациите и смъртността. Препоръчва се също съвместна работа в мултидисциплинарен екип за комплексна грижа при хронично предсърдно мъждене, мониториране на придържането към терапията и ефективността ѝ.

Ключови думи: предсърдно мъждене, инсулт, антиаритмични медикаменти

21. М. Цекова, К. Костов, А. Николов. Артериална хипертония – моно или комбинирана терапия? (Европейски препоръки за лечение на артериална хипертония-2018 година) MEDICAL MAGAZINE, 2019, бр. 67, 10-12. ISSN 1314-9709.

Резюме: Артериалната хипертония (АХ) е водеща причина за заболяемост и смъртност, свързана с: исхемична болест на сърцето (ИБС), инсулт, сърдечна недостатъчност (СН), предсърдно мъждене (ПМ), хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) и когнитивен дефицит. В новото ръководство за диагностика и лечение на АХ на Европейското кардиологично дружество (ESC) от 2018 г., дефиницията на АХ е според стойностите на артериалното налягане (АН) измерено в офиса, в амбулаторията и в домашни условия. Не придържането към медикаментозната терапия – основна причина за по-голяма част от случаите на лош контрол на АН. В препоръките на ESC за лечение на АХ от 2018 г. се определят прицелни стойности на АН при лекувани пациенти - <130/80 mm Hg при повечето пациенти (но не < 120/70 mm Hg). Препоръчителна стартова терапия с двойна медикаментозна комбинация при повечето пациенти „комбинация в 1 хапче“ за подобряване на контрола върху АН. Утвърждава се стратегия „Single pill – treatment“ за подобряване на придържането към терапията при повечето пациенти;

Ключови думи: артериална хипертония, лечение, препоръки

22. М. Цекова, К. Костов. Лечение на артериалната хипертония с диуретици. МЕДИНФО, 2019, бр.9, стр.14-16. ISSN: 2603-415.

Резюме: Артериалната хипертония (АХ) е водеща причина за заболяемост и смъртност, свързана с: исхемична болест на сърцето (ИБС), инсулт, сърдечна недостатъчност (СН), предсърдно мъждене (ПМ), хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) и когнитивен дефицит. АХ е причина за над 10 млн. смъртни случаи годишно.

Препоръчва се опростен терапевтичен алгоритъм: инхибитори на ангиотензин конвертирация ензим (АСЕI) или ангиотензин рецепторен блокер (ARB) в комбинация с калциев антагонист (ССВ) и/или тиазиден /тиазидоподобен диуретик като основна терапия при повечето пациенти. Тазидните диуретици се прилагат самостоятелно или в комбинация при голяма част от пациентите с усложнена или неусложнена АХ. Диуретиците се комбинират много добре с АСЕ инхибитори, блокери на ангиотензин - 2 рецепторите и бета блокери . Негативни страни: активират катехоламиновата продукция, могат да нарушат изойонията (K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>), влошават бъбречната функция и активират РААС, увеличават холестерола и нуждата от инсулин, както и пикочната киселина, креатинина, метаболитната алкалоза. Алдостероновите антагонисти (aldosterone, eplerenone) също снижават АН и са показани при пациенти с АХ и преживян МИ, особено при левокамерна дисфункция и ФИ<sub>2</sub>≤40%.

Ключови думи: артериална хипертония, инхибитори на ангиотензин конвертирация ензим (АСЕI) или ангиотензин рецепторен блокер (ARB), тиазиден /тиазидоподобен диуретик.

23. А. Николов, М. Цекова, К. Костов, Н. Поповски. Диагностични и предиктивни свойства на копептин при сърдечно-съдови заболявания- актуален преглед. Medical Magazine 2019; 67: 22-24 (ISSN 1314-9709).

Резюме: Копептинът е гликозиран пептид, получен от разграждането на прекурсора на аргинин-вазопресин. За разлика от аргинин-вазопресина, копептинът е стабилна молекула и може лесно да бъде детектирана с помощта на бърз анализ. Серумната концентрация на копептина се увеличава при артериална хипертония, хронично бъбречно заболяване, сърдечна недостатъчност, исхемична болест на сърцето. Диагностичната и прогностична стойност на копептина при различни сърдечно-съдови заболявания (остър коронарен синдром, стабилна коронарна болест, застойна сърдечна недостатъчност и остър исхемичен инсулт) понастоящем е обект на множество проучвания.

Ключови думи: копептин, остър коронарен синдром, стабилна коронарна болест, застойна сърдечна недостатъчност

24. Николов А., Блажев А., Цекова М., Костов К. Галектин-3, миокардно ремоделиране и развитие на лявокамерна хипертрофия при болни със сърдечна недостатъчност. Medical Magazine, 81, 10.2020, 54-55, ISSN: 1314-9709.

Резюме:

Сърдечният екстрацелуларен матрикс (ЕЦМ) е една динамична, метаболитно активна структура, която играе независима и важна роля в прогресията на сърдечната недостатъчност. Сърдечният ЕЦМ включва мрежа от фибриларен колаген, базална мембрана и протеогликани. Миокардните фибрилари колагени (колаген тип I и тип III) осигуряват структурния интегритет на граничните кардиомиоцити, осигурявайки по този начин възможността миоцитното съкращение да се предаде в цялостна ЛК помпена функция. Оценката на кардиалната колагенова обмяна посредством определянето на биологични маркери е полезно средство за мониторирането на ремоделирането и фиброзата на



сърдечната тъкан, както в експериментални модели така и при клинични проучвания. Въпреки че съществува известно припокриване в свойствата на биомаркерите, те могат да бъдат класифицирани според техните характеристики в следните категории: Миокардно ремоделиране - Галектин-3, ST2; Неврохормонална активация - MR-pro-ADM (средно регионален прорадимодулин), Коцептин; Миокарден стрес/увреда - BNP и NT-proBNP, Тропонини, включително и hsТропонини; Коморбидитет - Цистатин С и бета-трейс протеин (ВТР). Галектин-3 участва във възпалителния път след увреждане и камерно ремоделиране чрез възстановяване на тъканите, пролиферация на миофибробласти и фиброгенеза. Доказано е, че инжектирането на Галектин-3 в перикарда на мишки с генетичен нокаут предизвиква значително увеличаване на колагеновото отлагане.

Ключови думи: екстрацелуларен матрикс, биомаркери, Галектин-3, ST2, MR-pro-ADM

25. Костов К., М. Цекова, А. Николов. Сърдечна недостатъчност – проблем на 21-ви век. Обзор. Medical Magazine, 94, 11.2021, 54-60, ISSN: 1314-9709.

Резюме:

Застаряването на населението и по-голямата продължителност на живота довеждат до повишаване честотата на СН в световен мащаб. СН е сърдечносъдово състояние, което засяга 1 от 5 човека през техния живот. Сърдечната недостатъчност (СН) е синдром, който е последица най-често на: артериална хипертония (АХ), исхемична болест на сърцето (ИБС), сърдечен порок, тахиаритмии, брадиаритмии, кардиомиопатии (идиопатична дилатативна кардиомиопатия, хипертрофична, рестриктивна), тиретоксикоза и други. В последните десетилетия значително нараства ролята на ИБС, включително и поради увеличаване броя на хората над 65 години. СН е комплексен клиничен синдром, който е краен резултат на много различни патофизиологични процеси. Създадени са редица патофизиологични модели за развитието и прогресията на СН. Първоначално СН се възприема основно като хемодинамичен феномен поради понижена сърдечна функция и повишено налягане на пълнене на сърцето. В по-новите схващания основно място заема неврохормоналният модел, който предполага маладаптивна активация на различни неврохормонални пътища като основен механизъм за развитието на СН. Според Undestad T. и съавт. хроничната сърдечна недостатъчност (ХСН) се характеризира с активиране на имунната система и възпалението. При болните с ХСН се повишат нивата на цитокините както в циркулацията така и в декомпенсиралото сърце. Според Angerman S.E въпреки, че застойната сърдечна недостатъчност (ЗСН) е синдром, който традиционно се възприема като хемодинамично нарушение, често има слаба корелация между измерената помпена функция на сърцето чрез ФИ и симптомите на ЗСН при някои пациенти. Измерването на NT-pro-BNP подобрява прогностичната оценка за сърдечно-съдова смъртност и обостряне на СН в сравнение с конвенционалните РФ. Подлежащата патофизиология при СНзФИ и СНмФИ е хетерогенна, те са свързани с различни фенотипове и с разнообразни сърдечносъдови състояния (напр. ПМ, АХ, КБ, пулмонална хипертония) и несърдечносъдови болести (ЗД, хронична бъбречна недостатъчност (ХБН), анемия,

железен дефицит, ХОББ и затлъстяване. В клиничната практика пациентите със СН често са полиморбидни. Коморбидността има отношение към прогнозата при болните със СН. Триадата от АХ, дислипидемия и ЗД са основна част от повишената сърдечносъдова заболеваемост в нашето съвремие и тези заболявания са свързани с повишена продукция на свободни радикали, нарушения във функцията на ендотела и последващо развитие на атеросклероза с краен резултат по-висока честота на коронарната и периферната артериална болест, а така също и на ЗСН.

Ключови думи: сърдечна недостатъчност, левокамерна фракция на изтласкаване, коморбидност.

26. Костов К., М. Цекова, А. Николов. Лечение на артериална хипертония при болни с исхемична болест на сърцето. *Medical Magazine*, 87, 04.2021, 4-6, ISSN: 1314-9709.

Резюме: Наличието на множество рискови фактори (РФ) при възрастни с АХ е свързано с висок абсолютен риск за сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) и хронична бъбречна недостатъчност (ХБН), например при възрастни от САЩ с АХ, между 2009 г. и 2012 г.: 41.7% са имали 10-годишен риск >20%, 40.9% са имали риск от 10% до 20% и само 18.4% са имали риск <10%. При пациенти с АХ и коронарна болест в ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension от 2018 г. се препоръчва комбинирана терапия в 1 таблетка с АСЕ-И или АРБ + бета-блокатор или калциев антагонист, или калциев антагонист + диуретик или ББ, или ББ + диуретик. В настоящите ръководства за лечение на АХ се препоръчва стартова терапия с двойна медикаментозна комбинация, като комбинирането на два медикамента в една таблетка („Single pill – treatment“) е удачна стратегия за подобряване придържането към терапията от страна на пациентите. При пациентите с АХ статините допълнително намаляват риска от инфаркт с около 1/3 и от инсулт – близо 1/4. Уместно е да се прилагат при лица с умерен и висок риск и при пациенти с ИБС. Аспиринът (Ацетил-салицилова киселина) се препоръчва само за вторична профилактика. Аспирин не се препоръчва при лица без доказано сърдечно-съдово заболяване.

Ключови думи: артериална хипертония, исхемична болест на сърцето, бета блокери

27. Костов К., М. Цекова, А. Николов. Лечение на артериална хипертония при пациенти със сърдечна недостатъчност. *МЕДИНФО*, 2021, бр.5, стр.74-76. ISSN: 2603-4158.

Резюме: При анализ на данните от проследяването на 5 143 пациенти (на възраст от 40 до 89-годишна възраст от Framingham Heart Study) в продължение на 20 години, се установява с математически регресионен модел, че рискът за възникване на СН е два пъти по-висок при мъжете с АХ и три пъти по-висок при жените с АХ в сравнение с пациентите с нормално артериално налягане (АН). В ръководството на Европейското кардиологично дружество за лечение на АХ от 2018 г. при болните

с АХ и СН се препоръчва да се започне терапия с тройна комбинация (иницираща терапия): инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ-И) или ангиотензин рецепто- рен блокер (АРБ) + диуретик (или бри- мков диуретик) + бета блокер, като се следва определен алгоритъм и втора стъпка е четворна комбинация: АСЕ-И или АРБ + диуретик (или бримков диуретик) + бета блокер + минерал рецепторен антагонист (МРА) Болните с АХ и СН трябва да спазват подходящ хигиенно диетичен режим, с ограничаване приема на готварска сол и умерена двигателна активност, както и стриктно да се придържат към назначената им медикаментозна терапия. Препоръчва се „комбинация в едно хапче" (single pill) за подобряване на контрола върху АН. Доказано е, че комбинираната антихипертензивна терапия и прилагането на стратегията „single pill-treatment” е свързана с по-висок процент на придържане към терапията от страна на пациентите.

Ключови думи: артериална хипертония, сърдечна недостатъчност, терап

28. Костадиновска А., К. Костов, М. Цекова, А. Николов. Биомаркери за бъбречна увреда и функция при кардиоренални синдроми - актуален преглед и бъдещи аспекти. Medical Magazine, 87, 04.2021, 36-39, ISSN: 1314-9709.

Резюме: Сърдечната недостатъчност (СН) е клиничен синдром с непрекъснато нарастваща социална значимост, по- ради големият брой пациенти, кои- то засяга. Коморбидитетът, особено увредата на бъбречната структура и/или функция, затруднява до голя- ма степен лечението на тези болни. Поради тази причина кардиоренал- ните синдроми (КРС) се свързват с повишена честота на заболявае- мост и смъртност. Добре известно е, че лечението на пациентите със СН, които развиват и бъбречна недоста- тъчност е затруднено. При сърдечна недостатъчност, а също така и при бъбречни заболя- вания, биомаркерите имат не само прогностични свойства. Тези показатели са полезни както за идентифициране на сърдечна дисфункция при ренални заболявания, така и за откриване на бъбречна увреда при СН. Все още обаче липсват доста- тъчно данни и има относително малък напредък по отношение ролята на новите биомаркери в диагнозата, прогнозата и оценката на терапията на КРС. Нови биомаркери са: 1. Серумен цистацин Ц (CysC) - маркер за скорост на гломерулна филтрация (GFR) и интегритет . 2. Неутрофил желатиназа-свързан липокалцин НГАЛ (Липокалцин) - маркер за тубуларна увреда. Неутрофил желатиназа-свързан липокалцин НГАЛ представлява молекула от семейството на липокалцините. 3. Kidney injury molecule-1 (КИМ-1) - маркер за тубуларна увреда КИМ-1 е протеин, който се намира в голяма концентрация в луминалната страна на тубула. Точната му функция е все още неизвестна, но е съобщено, че повишените нива на КИМ-1 в урината са свързани с повишена честота на хоспитализации по повод СН в общата популация пациенти 4.β-2-микроглобулин - маркер за тубуларна увреда β-2-микроглобулинът е молекула, която има пълна гломерулна филтрация и тубулна реабсорбция. 5. Протеини, свързващи мастните киселини - маркер за тубуларна увреда . Свързващите протеини на мастните киселини (ФАВР) играят важна роля в регулацията на енергийния метаболизъм в бъбречните тубули. 6. Уринарни натриуретични пептиди - маркер за тубуларна увреда. Натриуретичните пептиди имат важна роля в

диагностиката на СН и могат да се използват и за оценка на терапевтична ефективност.

Изследванията трябва да бъдат насочени върху разработването на специфични уринарни или серумни маркери за откриване на различни видове бъбречно увреждане, респективно тип КРС, времето на появата на тези лезии и стратификацията на риска

Ключови думи: биомаркери, кардиоренален синдром, сърдечна недостатъчност.

29. Костадиновска А., К. Костов, М. Цекова, А. Николов Роля на ангиотензин (1-7) в патогенезата на сърдечната недостатъчност, миокардното ремоделиране и възможен бъдещ терапевтичен потенциал. *Medical Magazine*, 85, 02.2021, 38-39, ISSN: 1314-9709.

Резюме: Ангиотензин (1-7) [Ang-(1-7)] е пептид от RAS-системата, който се образува от Ang I или от Ang II. Ангиотензин 1-7 притежава антагонистични ефекти срещу действията на други компоненти на RAS, като AngII, изпълнявайки ролята на кардиопротекторен пептид с вазодилаторни и антипролиферативни свойства. Ang II и Ang-(1-7) проявяват контрамодулиращи ефекти както в системната циркулация, така и в тъканите, имащи отношение към сърдечно-съдовата регулация. Добре известно е, че Ang II стимулира клетъчната пролиферация и вазоконстрикцията, докато Ang-(1-7) има антипролиферативен ефект върху кардиомиоцитите и съдовите гладкомускулни клетки. Ang-(1-7) притежава вазодилаторни свойства. Балансът между тези два пептида може би е ключов за регулацията на множество сърдечно-съдови процеси. За регулирането и балансирането на нивата на тези два пептида имат значение както ACE2, така и пролил олигопептидаза (POP), защото те посредничат за директното превръщане на Ang II в Ang-(1-7). С оглед на своите характеристики хептапептидът Ang-(1-7) има потенциал в близко бъдеще да бъде използван и като фармакотерапевтична възможност в лечението на сърдечно-съдовите заболявания.

Ключови думи: ангиотензин I, ангиотензин II, ангиотензин 1-7, сърдечна недостатъчност

30. Костов К., М. Цекова, А. Николов. Сърдечна та недостатъчност: социално значим проблем. *МЕДИНФО*, 2022, бр.1, стр.62-68. ISSN: 2603-4158.

Резюме:

В Европа понастоящем честотата на диагностицираната СН при възрастните е 1-2%. Честотата на СН се увеличава с възрастта: от 1% при хората на възраст <55 години до >10% при хората на 70 и над 70-годишна възраст. СН не е самостоятелно заболяване, а е клиничен синдром, в резултат на нарушения в сърдечната структура и сърдечната функция. Според ESC разграничаването на пациентите със СН въз основа на фракцията на изтласкване (ФИ) на лявата камера (ЛК) е важно поради различните подлежащи етиологии, демографски особености, коморбидности и отговори към приложената терапия. Въпреки че е често срещана диагно-

СНзФИ остава предизвикател-ство. В няколко консенсуса диагнозата СНзФИ се основава единствено на ехокардиографски изследвания и на нивата на натриуретичните пептиди, като и двата показателя са с ниска сензитивност. Съответно ESC предлага ревизиран алгоритъм, който подкрепя нов стъпков диагностичен подход. Подлежащата патофизиология при СНзФИ и СНмФИ е хетерогенна, те са свързани с различни фенотипове и с разнообразни сърдечно-съдови състояния. В сравнение с пациентите със СН- нФИ, хоспитализациите и смъртните случаи при пациенти със СНмФИ/СНзФИ по-често са свързани с несърдечносъдови причини .В клиничната практика пациентите със СН често са полиморбидни. Коморбидността има отношение към прогнозата при болните със СН. Според Европейско ръководство за лечение на СН от 2016 г. пациентите трябва да бъдат подложени на скрининг за сърдечно-съдови и несърдечносъдови коморбидности, които ако са налице, трябва да бъдат овладяни с намеси, за които е доказано, че подобряват симптоматиката, самочувствието или клиничния изход при съответната коморбидност без да обострят СН.

Ключови думи: сърдечна недостатъчност, коморбидност, прогноза

31. Костов К. Антикоагулантна терапия при предсърдно мъждене. МЕДИНФО, 2022,бр.5, стр.62-67, ISSN: 2603-4158.

Резюме: При пациентите с предсърдно мъждене (ПМ) е компрометирано качеството на живот независимо от съпътстващото кардиоваскуларно състояние. ПМ е асоциирано с висока сърдечно-съдова заболеваемост и увеличена смъртност, дължаща се на внезапна смърт, сърдечна недостатъчност (СН) и инсулт. 10-40% от пациентите с ПМ се хоспитализират всяка година. Левокамерната (ЛК) дисфункция се среща при 20-30% от всички пациенти с ПМ. ПМ причинява или задълбочава ЛК дисфункция при много пациенти с ПМ, докато други имат напълно запазена ЛК функция въпреки дълготрайното ПМ. 20-30% от всички инсулти се дължат на ПМ. Нараства броя на пациенти с инсулт, които са диагностицирани с „тихо“, пароксизмално ПМ.

Ключови думи: предсърдно мъждене, рискови фактори, инсулт, перорални антикоагуланти

32. Костов К. Приложение на Бета блокери в клиничната практика. MEDIC PRINT, 2022, 4, стр.68-71, ISSN: 0788-6454.

Резюме: Бета-блокери са сред най-често използваните в клиничната практика медикаменти за лечение на сърдечно-съдовите заболявания, поради техните антиаритмични, антиишемични и антихипертонични свойства. Техното фармакологично действие е конкурентно свързване с бета-адренергичните рецептори по време на активиране на симпатиковата нервна система, като има съществена разлика в действието на различните бета блокери.

Ключови думи: бета-блокери, аритмии, артериална хипертензия, остър миокарден инфаркт, стабилна коронарна болест.

Abstract: Beta-blockers have been commonly used in the treatment of cardiovascular diseases for their antiarrhythmic, antiischaemic and anti-hypertensive properties. Their pharmacological effect is competitive binding to the beta- adrenoceptors during activation of the sympathetic system. There are important differences between different beta-blocker drugs

Key words: Beta-blockers, arrhythmias, arterial hypertension, acute myocardial infarction, stable coronary artery disease.

33. Николов А., Цекова М., Костов К. Нови кардиологични биомаркери при сърдечна недостатъчност- от теория към практическо приложение. Medical Magazine. 2018, 10,18-21.

Резюме: Въпреки че съществува известно припокриване в свойствата на биомаркерите, те могат да бъдат класифицирани според техните характеристики в следните категории: 1) Миокардно ремоделиране. 2) Неврохормонална активация. 3) Миокарден стрес/увреда и 4) Коморбидитет. Галектин-3 участва във възпалителния път след увреждане и камерно ремоделиране чрез възстановяване на тъканите, пролиферация на миофибробласти и фиброгенеза. Инсталирането на галектин-3 в перикарда предизвиква значително увеличаване на отлагането на колаген тип 40 при мишки с генетичен нокаут на га- лектин-3 са резистентни на повишено напрежение на НЛ и прогресия на вентрикуларната дисфункция. Галектин-3 е повишен при пациенти с остра или хронична сърдечна недостатъчност. Съществуват данни, че ST2 генът се индуцира в условията на патологично кардиомиоцитно разтягане или при сърдечна фиброза. ST2 е тясно свързан с хипертрофия на ЛК, фиброза и ремоделиране чрез взаимодействието си с интерлевкин-33 (IL-33), протеин с антифибротични и антиремодиращи свойства. Увеличаването на ST2 концентрациите (напр. >35 ng/mL) е свързано значимо с неблагоприятна прогноза при СН, и в сравнение с BNP или NT- proBNP, ST2, не се засяга от възрастта, бъбречната функция или ИТМ. Съществуват данни, че ST2 генът се индуцира в условията на патологично кардиомиоцитно разтягане или при сърдечна фиброза. ST2 е тясно свързан с хипертрофия на ЛК, фиброза и ремоделиране чрез взаимодействието си с интерлевкин-33 (IL-33), протеин с антифибротични и антиремодиращи свойства. Увеличаването на ST2 концентрациите (напр. >35 ng/mL) е свързано значимо с неблагоприятна прогноза при СН, и в сравнение с BNP или NT- proBNP, ST2, не се засяга от възрастта, бъбречната функция или ИТМ. При мултивариационен модел, включващ традиционните маркери за оценка на риска при пациенти с остра СН, ST2, има независима и адитивна прогностична информация отвъд NT-proBNP (HR=9.3), независимо от левокамерната изтласкваща фракция (LVEF).

Ключови думи: биомаркери, галектин -2, NT- proBNP, ST2

34. М. Цекова, К. Костов. Алгоритъм за диагноза на остра сърдечна недостатъчност. (Препоръки на Европейското кардиологично дружество). МЕДИНФО, 2019, бр.7, стр.6-9.

Резюме: Острата сърдечна недостатъчност (ОСН) е изява на сърдечна недостатъчност (СН) с остро начало или влошаване на симптомите на съществуваща СН. ОСН е е животозастрашаващо състояние, което изисква спешно клинична оценка и болнично лечение. ОСН може да бъде първа изява на СН (de novo) или да бъде изява на остра декомпенсация при съществуваща хронична сърдечна недостатъчност (ХСН), т.е. обострена хронична сърдечна недостатъчност (ОХСН), която се среща по-често в клиничната практика. ОХСН може да бъде изява на първична сърдечна дисфункция или да се провокира от различни фактори при пациенти с ХСН. Най-честите сърдечни нарушения, които довеждат до ОСН са: миокардна дисфункция (исхемично, възпалително или токсично увреждане на миокарда), остра клапна инсуфициенция, перикардна тампонада. Декомпенсацията на ХСН може да се изяви без преципитиращи фактори, но по-често се установяват един или повече провикращи фактори, като инфекция, неконтролирана артериална хипертония (АХ), ритъмни нарушения или непридържане към провежданото лечение на ХСН. В ръководството на ESC от 2016 година се предлага класификация на ОСН базирана върху клиничната изява и клиничните белези на синдрома според: наличието или липсата на признаци на застой (“wet” vs “dry”) (“влажен“ срещу „сух“) наличието или липсата на периферна хипоперфузия (“cold” vs “warm”) („студен“ срещу „топъл“).

Ключови думи: остра сърдечна недостатъчност, хронична сърдечна недостатъчност

35. Николов А., Цекова М., Костов К., Серумни маркери на сърдечния екстрацелуларен матрикс (кардиална колагенова обмяна) при болни с есенциална хипертония и сърдечна недостатъчност с гранично потисната фракция на изтласкване, Medical Magazine, 74, 03.2020, 72-77, ISSN: 1314-9709.

Резюме: Есенциалната хипертония е една от най-често срещаните причини за сърдечна недостатъчност(СН). Добре известно е, че в изследването на клетъчната и молекулярна биология на СН, фокусът е насочен към кардиомиоцитната дисфункция. Миокардните фибрилари колагени (колаген тип I и колаген тип II) са основните типове колагени, които изграждат кардиалния екстрацелуларен матрикс. Биомаркерите, които проследяват тяхната обмяна са: N-терминален пропептид на колаген тип III (PINNP) – маркер за колагенова тип III синтеза; C-терминален пропептид на на колаген тип I (PICP) - маркер за колагенова тип I синтеза.

Ключови думи: есенциална хипертония, сърдечна недостатъчност, колаген