

## БИОМАРКЕРИ ЗА РЕХОСПИТАЛИЗАЦИЯ ПРИ ОСТРА ДЕКОМПЕНСИРАНА СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

**А. Боризанова-Петкова<sup>1</sup>, Е. Кинова<sup>1</sup>, Р. Савова<sup>1</sup>, Д. Марков<sup>1</sup>, Б. Кръстев<sup>1</sup>, В. Колева<sup>2</sup>, А. Гудев<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Клиника по кардиология, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“, Медицински университет – София

<sup>2</sup>Аджибадем Сити Клиник болница Токуда – София

## BIOMARKERS FOR PREDICTING REHOSPITALIZATION IN ACUTE DECOMPENSATED HEART FAILURE

**A. Borizanova-Petkova<sup>1</sup>, E. Kinova<sup>1</sup>, R. Savova<sup>1</sup>, D. Markov<sup>1</sup>, B. Krastev<sup>1</sup>, V. Koleva<sup>2</sup>, A. Goudev<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Clinic of Cardiology, UMHAT “Tsaritsa Yoanna – ISUL”, Medical University – Sofia“

<sup>2</sup>Acibadem City clinic Tokuda Hospital

### Резюме.

Острата декомпенсирана сърдечна недостатъчност (ОДСН) остава водеща причина за хоспитализация и значим предиктор за неблагоприятна прогноза въпреки приложението на съвременна медикаментозна терапия. Целта на настоящото ретроспективно кохортно проучване е да се идентифицират лабораторни биомаркери, асоциирани с повишен риск от повторна хоспитализация при пациенти с ОДСН. Анализирани са 100 пациенти, проследени за период от 24 месеца след изписване в еуволемично състояние и на оптимална терапия. Изследвани са NT-proBNP, hs-тропонин, хемоглобин, серумен натрий, FIB-4 индекс и съотношение CRP/албумин. Чрез Cox пропорционален хазарден модел са установени независими прогностични фактори, като най-силна асоциация показва NT-proBNP (HR = 2.000; p = 0.045). Значима предиктивна стойност имат също hs-тропонин, хемоглобин, натрий и FIB-4 индекс (p < 0.05). Kaplan-Meier анализът показва най-неблагоприятна преживяемост без събитие при пациенти със сърдечна недостатъчност с ниска фракция на изтласкване. Данните подчертават значимостта на мултипараметричния подход при оценка на риска в клиничната практика и необходимостта от персонализирано проследяване и терапевтична стратегия при високорискови пациенти с ОДСН.

### Ключови думи:

остра декомпенсирана сърдечна недостатъчност, сърдечна недостатъчност, биомаркери

### Адрес

### за кореспонденция:

д-р Ангелина Боризанова-Петкова, Клиника по кардиология, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“, ул. „Бяло море“ № 8, 1527 София, e-mail: borizanowa@abv.bg

### Abstract.

Acute decompensated heart failure (ADHF) remains a leading cause of hospital admission and is associated with poor clinical outcomes, despite the implementation of guideline-directed medical therapy. This retrospective cohort study aimed to identify laboratory biomarkers predictive of rehospitalization in patients admitted with ADHF to a tertiary cardiac intensive care unit. A total of 100 patients were included and followed for 24 months after discharge in a euvolemic state on optimized heart failure therapy. Laboratory parameters assessed prior to discharge included NT-proBNP, high-sensitivity troponin I (hs-Tn I), hemoglobin, serum sodium, FIB-4 index, and C-reactive protein/albumin ratio. Cox proportional hazards modeling identified several independent predictors of rehospitalization, with NT-proBNP demonstrating the strongest association (HR = 2.000; p = 0.045). Additional significant predictors included elevated hs-TnI, reduced hemoglobin, hyponatremia, and increased FIB-4 index (all p < 0.05). Kaplan-Meier survival analysis revealed the poorest event-free survival among patients with HFrEF. These findings highlight the clinical value of a multiparametric risk assessment approach at discharge, to guide individualized monitoring and therapeutic strategies in patients with ADHF.

### Key words:

acute decompensated heart failure, heart failure, biomarkers

### Address

### for correspondence:

Angelina Borizanova-Petkova, MD, Clinic of Cardiology, UMHAT “Tsaritsa Yoanna – ISUL”, Medical University – Sofia, 8, Byalo more Str., BG – 1527 Sofia, e-mail: borizanowa@abv.bg

## ВЪВЕДЕНИЕ

Острата декомпенсирана сърдечна недостатъчност (ОДСН) е честа терминална изява на сърдечно-съдови заболявания, свързана с хемодинамични нарушения, увреждане на таргетни органи и чести неочаквани хоспитализации [1-3]. Пациентите с ОДСН имат висок риск от краткосрочна смъртност и повторен прием, което води до значителни разходи и утежняване на здравната система [4, 5]. Заболяването често е съпроводено и с увреждане на бъбреци, черен дроб, мозък или бели дробове, което допринася за неблагоприятния изход [6, 7].

За прогнозиране на повторна хоспитализация са предложени различни рискови скали, базирани на фактори като нива на натриуретични пептиди, продължителност на престоя, предходни хоспитализации, остатъчна конгестия, бъбречна функция [8-11]. Въпреки наличието на тези прогностични модели рискът от повторна хоспитализация при пациентите с ОДСН все още остава недооценен в рутинната клинична практика.

**Целта** на настоящото проучване е да се установят биомаркери, които да предскажат кои пациенти са рискови за повторна хоспитализация в реалната клинична практика в интензивно кардиологично отделение на университетска многопрофилна болница. Това би било полезно с оглед на стриктен контрол и своевременно корекция на рисковите фактори.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Ретроспективна кохорта от 358 поредни пациенти, приети в Клиниката по кардиология на УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“ с диагноза СН в периода от януари до август 2023 г., бяха скринирани за участие в проучването. Общо 100 пациенти отговаряха на критериите за включване – с диагноза ОДСН, приети в Интензивно кардиологично отделение. Пациенти с остър коронарен синдром, кървене, остра инфекция, значима аортна стеноза, тежка десностранна сърдечна недостатъчност, чернодробна цироза, онкологично заболяване и тежко бъбречно увреждане бяха изключени от проучването.

**Първичната крайна** цел на проучването беше първата хоспитализация по повод декомпенсация на сърдечна недостатъчност след изписването. Хоспитализация за СН беше дефинирана като непланиран болничен прием, свързан с клинично влошаване на симптомите на СН (задух, ортопнея, периферни отоци, белодробна конгестия), изискващ интравенозно диуретично лечение и/или промяна в терапевтичния режим. Данните за хоспитализациите бяха събирани проспективно по време на проследяването чрез редовни контролни визити,

## INTRODUCTION

Acute decompensated heart failure (ADHF) is a common terminal manifestation of cardiovascular diseases, associated with hemodynamic disturbances, target organ damage, and frequent unexpected hospitalizations [1-3]. Patients with ADHF have a high risk of short-term mortality and readmission, leading to significant costs and burden on the healthcare system [4, 5]. The condition is often accompanied by damage to the kidneys, liver, brain, or lungs, which contributes to the unfavourable outcome [6, 7].

Various risk scores have been proposed to predict hospital readmission, based on factors such as natriuretic peptide levels, length of hospital stay, previous hospitalizations, residual congestion, and renal function [8–11]. Despite the availability of these prognostic models, the risk of readmission in patients with ADHF remains underestimated in routine clinical practice. The aim of the present study is to identify biomarkers that can predict which patients are at risk for readmission in real-world clinical practice in a cardiac intensive care unit of a university multiprofile hospital. This would be beneficial in terms of strict monitoring and timely correction of risk factors.

## MATERIAL AND METHODS

A retrospective cohort of 358 consecutive patients admitted to the Cardiology Clinic of the University Multiprofile Hospital for Active Treatment “Queen Joanna – ISUL” with a diagnosis of heart failure during the period from January to August 2023 was screened for participation in the study. A total of 100 patients met the inclusion criteria – with a diagnosis of acute decompensated heart failure, admitted to the cardiac intensive care unit. Patients with acute coronary syndrome, bleeding, acute infection, significant aortic stenosis, severe right-sided heart failure, liver cirrhosis, oncological disease, and severe renal impairment were excluded. The primary endpoint of the study was the first hospitalization due to decompensated heart failure (HF) after discharge. HF hospitalization was defined as an unplanned hospital admission associated with clinical worsening of heart failure symptoms (dyspnea, orthopnea, peripheral edema, pulmonary congestion) requiring intravenous diuretic therapy and/or adjustment of the therapeutic regimen. Data on hospitalizations were collected prospectively during follow-up through regular clinic visits, telephone contacts, and review of

телефонни контакти и проверка на болничната документация. Всички пациенти бяха изписани в еуволемично състояние, на оптимална медикаментозна терапия според актуалните препоръки, и бяха проследени за период от 2 години по отношение на повторна хоспитализация. Еуволемичен статус при изписване беше дефиниран като отсъствие на клинични и инструментални белези на конгестия. Клиничната оценка включваше липса на ортопнея, хрипове, югуларна венозна дилатация и периферни отоци, стабилно телесно тегло през последните 48 часа и липса на нужда от корекция на диуретичната терапия. Инструменталната оценка включваше белодробен ултразвук ( $\leq 5$  В-линии в 8 стандартни зони) и ехокардиографска оценка на долна празна вена (диаметър  $< 21$  mm и респираторен колапс  $> 50\%$ ). Пациентите, които отговаряха на всички тези критерии, се определяха като еуволемични при изписване. Лабораторните изследвания включваха пълна кръвна картина, стандартна биохимия, високочувствителен тропонин, NT-proBNP и С-реактивен протеин (CRP), извършени при пациентите в еуволемично състояние преди изписване. На базата на получените лабораторни резултати бяха изчислени FIB-4 индекс (изчислява се на базата на четири показателя: възраст, стойности на ASAT и ALAT, както и брой тромбоцити) и съотношението CRP/албумин като допълнителни биомаркери, потенциално свързани с прогнозата.

Ехокардиографското изследване бе проведено по стандартен протокол чрез двуразмерна ехокардиография, с изчисляване на фракцията на изтласкване (ФИ) по метода на Симпсън, оценка на клапната функция, диастолната функция, пулмоналното налягане и наличието на пулмонална хипертония. Проследяването се осъществи чрез амбулаторни прегледи, а при част от пациентите (18%) – чрез телефонен контакт.

За обработка и анализ на данните беше използван статистически софтуер. Извършен бе дескриптивен анализ, чрез който се представят демографските и клиничните характеристики на изследваната популация. Категориалните променливи, включително разпределението по пол и наличието на коморбидитети, бяха сравнени между групите с помощта на хи-квадрат ( $\chi^2$ ) тест. За сравнение на количествени променливи с нормално разпределение беше използван ANOVA (анализ на вариацията).

За оценка на прогностичната стойност на отделните променливи спрямо времето до повторна хоспитализация бе приложен регресионен анализ по модела на Кокс (Cox proportional hazards regression analysis).

След постигане на клинична компенсация и изписване, пациентите бяха стратифицирани в три подгрупи в зависимост от ФИ – с редуцирана (HF<sub>r</sub>EF),

hospital records. All patients were discharged in a euvolemic state on optimal medical therapy according to current guidelines and were followed for a period of 2 years regarding rehospitalization.

Euvolemic status at discharge was defined as the absence of clinical and instrumental signs of congestion. Clinical assessment included absence of orthopnea, rales, jugular venous distention, and peripheral edema, stable body weight over the preceding 48 hours, and no need for adjustment of diuretic therapy. Instrumental assessment included lung ultrasound ( $\leq 5$  B-lines in 8 standard zones) and echocardiographic evaluation of the inferior vena cava (diameter  $< 21$  mm and respiratory collapse  $> 50\%$ ). Patients meeting all these criteria were classified as euvolemic at discharge.

Laboratory tests included complete blood count, standard biochemistry, high-sensitivity troponin, NT-proBNP, and C-reactive protein), performed in the euvolemic state before discharge. Based on the obtained laboratory results, the FIB-4 index (calculated based on four parameters: age, levels of aspartate aminotransferase – ASAT, alanine aminotransferase – ALAT, and platelet count) and the CRP/albumin ratio were calculated as additional biomarkers potentially related to prognosis.

Echocardiographic examination was performed according to a standard protocol using two-dimensional echocardiography, including ejection fraction calculation by the Simpson's method, and assessment of valvular function, diastolic function, pulmonary pressure, and the presence of pulmonary hypertension. Follow-up was conducted through outpatient visits, and in some cases, via telephone contact.

Statistical software was used for data processing and analysis. A descriptive analysis was performed to present the demographic and clinical characteristics of the study population. Categorical variables, including sex distribution and the presence of comorbidities, were compared between groups using the chi-square ( $\chi^2$ ) test. For comparison of continuous variables with normal distribution, analysis of variance (ANOVA) was used.

To assess the prognostic value of individual variables in relation to the time to readmission, Cox proportional hazards regression analysis was applied.

After achieving clinical compensation and discharge, patients were stratified into three subgroups according to ejection fraction – with reduced (HF<sub>r</sub>EF),

леко редуцирана (HFmrEF) и запазена фракция на изтласкване (HFpEF), съгласно актуалните препоръки на Европейското кардиологично дружество. Проведени бяха допълнителни сравнения между подгрупите с оглед на идентифициране на специфични биомаркери и клинични фактори, свързани с повишен риск от повторна хоспитализация.

С цел анализ на времето до първа рехоспитализация поради декомпенсирана сърдечна недостатъчност беше изготвена Kaplan-Meier крива на преживяемост без събитие. За събитие се прие **повторна хоспитализация с клинична картина на сърдечна декомпенсация**. Пациентите, които не бяха рехоспитализирани в рамките на периода на проследяване, бяха третирани като цензурирани случаи.

Анализът беше стратифициран според типа на сърдечната недостатъчност – HFrEF, HFmrEF и HFpEF.

Сравнението между трите групи беше извършено чрез log-rank тест с цел установяване на статистически значими различия в преживяемостта без рехоспитализация.

## РЕЗУЛТАТИ

Изследваната група пациенти бе разделена на 3 подгрупи в зависимост от ФИ: HFrEF (n = 32), HFmrEF (n = 23), HFpEF (n = 45). Демографските и клиничните характеристики са представени на табл. 1. Сред изследваните пациенти преобладава мъжкия пол в групите с HFrEF (n = 22; 68.8%) и HFmrEF (n = 13; 56.5%), докато женския пол преобладава в групата HFpEF (n = 33; 73.3%).

Статистически значима разлика има в разпределението на исхемичната болест на сърцето между групите, като преобладава при HFrEF, HFmrEF. Такава тенденция се наблюдава и в разпределението на дислипидемията. Пациентите с HFrEF се презентират с по-висока сърдечна честота спрямо останалите групи.

Лабораторните маркери в изследваните групи са представени на таблица 2.

Средната стойност на хемоглобина (Hgb) е значимо по-ниска при пациентите с HFpEF ( $127.0 \pm 20.5$  g/L), в сравнение с групите с HFrEF ( $135.4 \pm 21.2$  g/L) и HFmrEF ( $141.1 \pm 18.9$  g/L), като разликата е статистически значима ( $p = 0.022$ ).

Не се установиха статистически значими разлики между трите групи по отношение на стойностите на левкоцитите (Leuc;  $p = 0.577$ ), тромбоцитите (Plt;  $p = 0.792$ ), неутрофилно-лимфоцитно съотношение (NLR;  $p = 0.358$ ), серумния креатинин (Creat;  $p = 0.352$ ), креатининовия клирънс (Creat Cl;  $p = 0.986$ ), серумния натрий (Na;  $p = 0.092$ ), пикочната киселина ( $p = 0.343$ ), албумина (Alb;  $p = 0.705$ ), AST ( $p = 0.290$ ), ALT ( $p = 0.170$ ), CRP ( $p = 0.858$ ), hsTnI ( $p =$

mildly reduced (HFmrEF), and preserved ejection fraction (HFpEF), in accordance with current recommendations of the European Society of Cardiology. Additional comparisons were performed between the subgroups in order to identify specific biomarkers and clinical factors associated with increased risk of readmission.

To analyze the time to first readmission due to decompensated heart failure, a Kaplan-Meier event-free survival curve was constructed. The event was defined as readmission with clinical signs of heart failure decompensation. Patients who were not readmitted during the follow-up period were treated as censored cases.

The analysis was stratified according to the type of heart failure – HFrEF, HFmrEF, and HFpEF. Comparison between the three groups was performed using the log-rank test to determine statistically significant differences in event-free survival.

## RESULTS

The study population was divided into three groups according to ejection fraction: HFrEF (n = 32), HFmrEF (n = 23), and HFpEF (n = 45). The demographic and clinical characteristics are presented in Table 1. Among the studied patients, male sex predominated in the HFrEF group (n = 22; 68.8%) and the HFmrEF group (n = 13; 56.5%), whereas female sex predominated in the HFpEF group (n = 33; 73.3%).

A statistically significant difference was observed in the distribution of ischemic heart disease among the groups, with higher prevalence in patients with HFrEF and HFmrEF. A similar trend was noted in the distribution of dyslipidemia. Patients with HFrEF presented with higher heart rates compared to the other groups.

The laboratory markers in the studied groups are presented in Table 2.

The mean hemoglobin (Hgb) level was significantly lower in patients with HFpEF ( $127.0 \pm 20.5$  g/L) compared to those with HFrEF ( $135.4 \pm 21.2$  g/L) and HFmrEF ( $141.1 \pm 18.9$  g/L), with the difference reaching statistical significance ( $p = 0.022$ ).

No statistically significant differences were observed among the three groups in terms of leukocyte count (Leuc;  $p = 0.577$ ), platelet count (Plt;  $p = 0.792$ ), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR;  $p = 0.358$ ), serum creatinine (Creat;  $p = 0.352$ ), creatinine clearance (Creat Cl;  $p = 0.986$ ), serum sodium (Na;  $p = 0.092$ ), uric acid ( $p = 0.343$ ), albumin (Alb;  $p = 0.705$ ), AST ( $p = 0.290$ ), ALT ( $p = 0.170$ ), C-reactive protein (CRP;  $p = 0.858$ ), high-sensitivity troponin I (hsTnI;  $p = 0.802$ ), Fi-

Таблица 1. Демографски и клинични характеристики // Table 1. Demographic and clinical characteristics

Показател Parameter	HFrEF (n = 32)	HFmEF (n = 23)	HFpEF (n = 45)	p-стойност p-value
Възраст (год.) // Age (years)	68.9 ± 9.38	73.9 ± 9.9	78.5 ± 6.3	0.000
ИБС // IHD	n = 16 50%	n = 12 52.2%	n = 9 20%	0.006
ЗД // DM	n = 14 43.8%	n = 11 47.8%	n = 14 31.1%	0.327
ПМ // AF	n = 18 56.3%	n = 13 56.5%	n = 29 64.4%	0.714
ХБЗ // CKD	n = 16 50%	n = 12 52%	n = 26 57.8%	0.781
Дислипидемия	n = 16 50%	n = 12 52.2%	n = 9 20%	0.006
Систолично АН // Systolic BP (mm Hg)	134.7 ± 24.8	138.7 ± 19.5	140.4 ± 26.7	0.611
Диастолично АН // Diastolic BP (mm Hg)	80.5 ± 13.1	75.5 ± 8.5	80.2 ± 14.9	0.302
СЧ // HR (уд./min)	109.9 ± 32.7	88.5 ± 20.9	87.7 ± 20.5	0.000

**Използвани съкращения:** ИБС – исхемична болест на сърцето, ЗД – захарен диабет, ПМ – предсърдно мъждане, ХБЗ – хронично бъбречно заболяване, АН – артериално налягане, СЧ – сърдечна честота

**Abbreviations used:** IHD – ischemic heart disease, DM – diabetes mellitus, AF – atrial fibrillation, CKD – chronic kidney disease, BP – blood pressure, HR – heart rate

Всички непрекъснати променливи са представени като средна стойност ± стандартно отклонение, а категориите – като брой (n) и процент (%); p-стойността е изчислена за сравнение между трите групи. All continuous variables are presented as mean ± standard deviation, and categorical variables as number (n) and percentage (%); the p-value was calculated for comparison between the three groups.

Таблица 2. Лабораторни маркери // Table 2. Laboratory markers

Показател Indicator	HFrEF (n = 32)	HFmEF (n = 23)	HFpEF (n = 45)	p-стойност p-value
Hgb (g/L)	135.4 ± 21.2	141.1 ± 18.9	127.0 ± 20.5	0.022
Leuc (× 10 <sup>9</sup> /L)	10.1 ± 4.6	9.06 ± 2.5	23.9 ± 9.8	0.577
Plt (× 10 <sup>9</sup> /L)	227.7 ± 90.6	232.9 ± 10.6	218.2 ± 78.0	0.792
NLR	0.93 ± 0.11	0.97 ± 0.13	0.69 ± 0.12	0.358
Creat (μmol/L)	121.0 ± 69.8	104.6 ± 34.51	106.4 ± 36.5	0.352
CreatCl (mL/min)	58.2 ± 27.0	57.5 ± 15.4	57.4 ± 24.4	0.986
Na (mmol/L)	137.5 ± 5.01	140.0 ± 2.53	138.9 ± 4.3	0.092
Uric acid (μmol/L)	392.4 ± 149.9	450.0 ± 173.3	426.8 ± 130.8	0.343
Alb (g/L)	36.8 ± 4.1	37.5 ± 4.0	36.6 ± 4.2	0.705
AST (U/L)	32.2 ± 16.6	27.1 ± 16.7	27.1 ± 17.7	0.290
ALT (U/L)	30.7 ± 23.3	20.8 ± 11.3	20.4 ± 21.2	0.170
CRP (mg/L)	2.27 ± 2.6	1.93 ± 1.5	2.05 ± 2.5	0.858
NT-proBNP (pg/mL)	8242.8 ± 271.6	1952.8 ± 118.0	4771.3 ± 711.7	0.001
hsTnI (ng/L)	47.9 ± 7.5	63.2 ± 1.2	46.9 ± 1.0	0.802
Fib-4	2.17 ± 1.12	2.2 ± 1.33	2.5 ± 1.4	0.560
CRP/alb	0.06 ± 0.1	0.05 ± 0.04	0.05 ± 0.1	0.818

**Използвани съкращения // Abbreviations used:** Hgb – хемоглобин / hemoglobin; Leuc – левкоцити / leukocytes; Plt – тромбоцити / platelets; NLR – неутрофилно-лимфоцитно съотношение /neutrophil-lymphocyte ratio; Creat – креатинин // creatinine; CreatCl – креатининов клирънс // creatinine clearance; Na – натрий // sodium; Uric acid – пикочна киселина, Alb – албумин // albumin, AST – aspartate aminotransferase, ALT – alanine aminotransferase, CRP – C-реактивен протеин // C-reactive protein; NT-proBNP – N-терминален натрий-уретичен пептид // N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, hsTn I – високочувствителен тропонин I // high-sensitivity troponin I, Fib-4 – Fibrosis-4 score, CRP/alb – съотношение на CRP с албумин // CRP/albumin ratio

Данните са представени като средна стойност ± стандартно отклонение; p-стойността е изчислена за сравнение между трите групи. / Data are presented as mean ± standard deviation; p-value was calculated for comparison between the three groups

0.802), Fib-4 ( $p = 0.560$ ) и съотношението CRP/Alb ( $p = 0.818$ ).

Отбелязана бе статистически значима разлика в стойностите на NT-proBNP между групите – най-висока беше при пациентите с HFrEF ( $8242.8 \pm 271.6$  pg/mL), следвана от HFpEF ( $4771.3 \pm 711.7$  pg/mL) и най-ниска – при HFmrEF ( $1952.8 \pm 118.0$  pg/mL), с  $p = 0.001$ .

След стабилизиране на пациентите и преди дехоспитализация им беше извършена ехокардиографска оценка на сърдечната функция и наляганята на пълнене – табл. 3.

Средната ФИ показва значима разлика между групите – най-ниска при HFrEF ( $28.9 \pm 8.3\%$ ), междинна при HFmrEF ( $43.3 \pm 2.9\%$ ) и най-висока при HFpEF ( $53.5 \pm 5.5\%$ ) ( $p = 0.001$ ). Съотношението  $E/e'$ , използвано като индиректен показател за налягане на пълнене на лявата камера, не се различава съществено между групите (HFrEF:  $22.6 \pm 7.0$ ; HFmrEF:  $22.8 \pm 9.6$ ; HFpEF:  $22.6 \pm 8.2$ ;  $p = 0.45$ ).

Размерът на дясната камера (RV) е най-голям при HFrEF ( $36.3 \pm 6.1$  mm), намалява при HFmrEF ( $34.5 \pm 1.5$  mm) и е най-нисък при HFpEF ( $31.9 \pm 5.3$  mm), като разликата е статистически значима ( $p = 0.009$ ). Трикуспидалното регургитационно налягане (TrV) е значимо по-високо при HFpEF ( $41.2 \pm 5.7$  mmHg), в сравнение с HFmrEF ( $34.5 \pm 7.9$  mmHg) и HFrEF ( $33.5 \pm 8.4$  mmHg) ( $p = 0.024$ ). Диаметърът на долната куха вена (VCI) не показва съществени разлики между групите (HFrEF:  $19.6 \pm 5.7$  mm; HFmrEF:  $18.1 \pm 4.3$  mm; HFpEF:  $17.9 \pm 5.1$  mm;  $p = 0.320$ ).

В проведените Cox пропорционални хазарден анализи бяха изчислени както еднопроменливи (univariate, crude), така и многопроменливи (multivariate, adjusted) hazard ratios (HR) за всеки от изследваните прогностични фактори. В еднопроменливия анализ ефектът на отделните променливи върху риска от хоспитализация беше

brosis-4 index (Fib-4;  $p = 0.560$ ), and the CRP/albumin ratio ( $p = 0.818$ ).

A statistically significant difference in NT-proBNP levels was observed among the groups, with the highest levels recorded in patients with HFrEF ( $8242.8 \pm 271.6$  pg/mL), followed by HFpEF ( $4771.3 \pm 711.7$  pg/mL), and the lowest levels in those with HFmrEF ( $1952.8 \pm 118.0$  pg/mL), with  $p = 0.001$ .

Prior to discharge and following clinical stabilization, echocardiographic assessment of cardiac function and filling pressures was performed (Table 3).

The mean left ventricular ejection fraction (LVEF) demonstrated a significant difference among the groups, being lowest in HFrEF patients ( $28.9 \pm 8.3\%$ ), intermediate in HFmrEF ( $43.3 \pm 2.9\%$ ), and highest in HFpEF ( $53.5 \pm 5.5\%$ ) ( $p = 0.001$ ). The  $E/e'$  ratio, used as an indirect marker of left ventricular filling pressure, did not differ significantly between the groups (HFrEF:  $22.6 \pm 7.0$ ; HFmrEF:  $22.8 \pm 9.6$ ; HFpEF:  $22.6 \pm 8.2$ ;  $p = 0.45$ ).

Right ventricular (RV) dimension was largest in HFrEF ( $36.3 \pm 6.1$  mm), decreased in HFmrEF ( $34.5 \pm 1.5$  mm), and smallest in HFpEF ( $31.9 \pm 5.3$  mm), with the difference reaching statistical significance ( $p = 0.009$ ). Tricuspid regurgitation velocity (TRV) was significantly higher in HFpEF patients ( $41.2 \pm 5.7$  mm Hg) compared to HFmrEF ( $34.5 \pm 7.9$  mm Hg) and HFrEF ( $33.5 \pm 8.4$  mm Hg) groups ( $p = 0.024$ ). Inferior vena cava (IVC) diameter showed no significant differences among the groups (HFrEF:  $19.6 \pm 5.7$  mm; HFmrEF:  $18.1 \pm 4.3$  mm; HFpEF:  $17.9 \pm 5.1$  mm;  $p = 0.320$ ).

In the conducted Cox proportional hazards analyses, both univariate (crude) and multivariate (adjusted) hazard ratios (HR) were calculated for each of the investigated prognostic factors. In the univariate analysis, the effect of each variable on the risk of hospitalization was assessed individually, without the influence

Таблица 3. Ехокардиографски показатели // Table 3. Echocardiographic parameters

Показател Parameters	HFrEF (n = 32)	HFmrEF (n = 23)	HFpEF (n = 45)	p-стойност p-value
EF (%)	$28.9 \pm 8.3$	$43.3 \pm 2.9$	$53.5 \pm 5.5$	0.001
$E/e'$	$22.6 \pm 7.0$	$22.8 \pm 9.6$	$22.6 \pm 8.2$	0.45
RV (mm)	$36.3 \pm 6.1$	$34.5 \pm 1.5$	$31.9 \pm 5.3$	0.009
Trv (mm Hg)	$33.5 \pm 8.4$	$34.5 \pm 7.9$	$41.2 \pm 5.7$	0.024
VCI (mm)	$19.6 \pm 5.7$	$18.1 \pm 4.3$	$17.9 \pm 5.1$	0.320

**Използвани съкращения / Abbreviations used:** EF – фракция на изтласкване / ejection fraction;  $E/e'$  – съотношението между ранния диастолен трансмитрален поток и скоростта на ранното диастолично движение на митралния пръстен / ratio between early diastolic transmitral flow and early diastolic mitral annular velocity; RV – диаметъра на дясната камера / right ventricular diameter; Trv – трикуспидалния регургитационен градиент / tricuspid regurgitation gradient; VCI – диаметъра на долната празна вена / diameter of the inferior vena cava

Данните са представени като средна стойност  $\pm$  стандартно отклонение; p-стойностите са изчислени с помощта на еднофакторен дисперсионен анализ (ANOVA) за сравнение между трите групи // Data are presented as mean  $\pm$  standard deviation; p-values were calculated using one-way analysis of variance (ANOVA) for comparison between the three groups

измерен самостоятелно, без влияние на други ковариати. Многопроменливият анализ отчита ефекта на всички значими и клинично релевантни променливи едновременно, като предоставя оценка за независимото влияние на всяка променлива.

В настоящото изследване разликите между crude и adjusted HR бяха минимални, което показва, че влиянието на включените кофактори върху основните прогностични фактори е ограничено. Независимо от това, представянето на еднопроменливите и многопроменливите резултати позволява пълна прозрачност и показва, че идентифицираните фактори (тропонин, Nt-proBNP, хемоглобин, серумен натрий и Fib-4) остават статистически значими и независими прогностични предиктори за повишен риск от хоспитализация за сърдечна недостатъчност – табл. 4.

of other covariates. The multivariate analysis accounts for the effect of all significant and clinically relevant variables simultaneously, providing an estimate of the independent effect of each variable.

In the present study, the differences between crude and adjusted HRs were minimal, indicating that the influence of the included cofactors on the main prognostic factors was limited. Nevertheless, presenting both univariate and multivariate results ensures full transparency and demonstrates that the identified factors (troponin, NT-proBNP, hemoglobin, serum sodium, and Fib-4) remain statistically significant and independent predictors of increased risk for heart failure hospitalization (Table 4).

The Kaplan-Meier event-free survival curve (Fig. 1) demonstrated differences in the risk of rehospitalization among the groups, with the worst outcomes observed in patients with HFrEF and the longest event-free survival noted in those with HFmrEF.

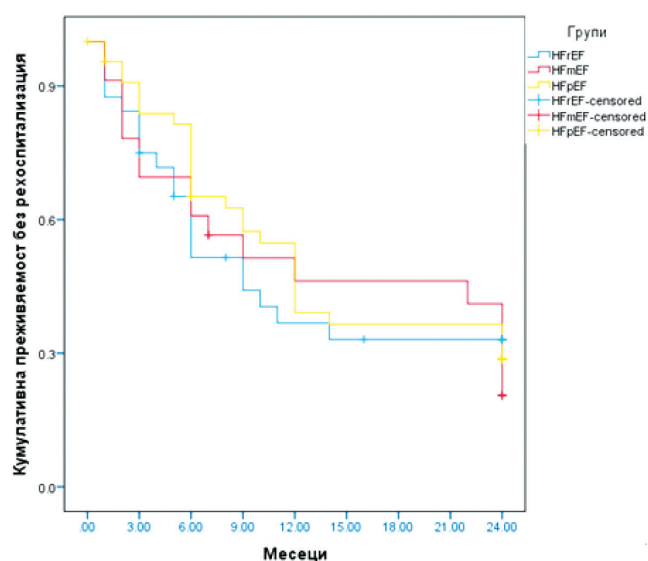
**Таблица 4. Независими предиктори на хоспитализация при сърдечна недостатъчност (еднопроменлив и многопроменлив анализ)**

**Table 4. Independent predictors of hospitalization for heart failure (univariate and multivariate analysis)**

Предиктор Predictor	HR (crude)	95% CI (crude)	p-value (crude)	HR (adjusted)	95% CI (adjusted)	p-value (adjusted)
hsTnI	1.001	0.999 – 1.003	0.383	1.044	1.013 – 1.076	0.005
NT-proBNP	1.000	1.000 – 1.000	0.077	2.000	1.999 – 2.000	0.045
Hgb	0.998	0.987 – 1.009	0.723	1.384	1.016 – 1.885	0.039
Na	0.963	0.906 – 1.023	0.224	1.294	1.099 – 1.876	0.028
Fib-4	1.042	0.873 – 1.244	0.649	1.346	1.158 – 1.755	0.008

**Съкращения:/Abbreviations:** hsTnI – високосензитивен тропонин I / high-sensitivity troponin I; NT-proBNP – N-терминален про-B-тип натриуретичен пептид / N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; Hgb – хемоглобин / hemoglobin; Na – серумен натрий / serum sodium; Fib-4 – fibrosis-4 индекс / index; HR – hazard ratio; CI – доверителен интервал / confidence interval; p-value – ниво на статистическа значимост / level of statistical significance

Получената Kaplan-Meier крива на преживяемост без хоспитализация (фиг. 1) демонстрира разлики в риска от рехоспитализация между групите, като най-неблагоприятен изход се наблюдава при пациентите с HFrEF, а най-продължителна преживяемост без събитие – при HFmrEF.



**Съкращения:/Abbreviations:** HFrEF – heart failure with reduced ejection fraction; сърдечна недостатъчност при ниска фракция на изтласкване; HFmEF – heart failure with mildly reduced ejection fraction; сърдечна недостатъчност при леко редуцирана фракция на изтласкване; HFpEF – heart failure with preserved ejection fraction; сърдечна недостатъчност при запазена фракция на изтласкване

**Фиг. 1.** Kaplan-Meier крива на преживяемост без хоспитализация

**Fig. 1.** Kaplan-Meier curve of hospitalization-free survival

## ОБСЪЖДАНЕ

Острата декомпенсирана сърдечна недостатъчност (ОДСН) представлява остро клинично състояние, налагащо спешна хоспитализация и свързано с висока смъртност и заболяемост в краткосрочен план [4-7]. Пациентите, преживели епизод на ОДСН, остават с повишен риск от повторна хоспитализация дори след клинична стабилизация и изписване [5-7]. Настоящото проучване анализира реална клинична популация от пациенти, хоспитализирани по повод ОДСН, които бяха проследени за рехоспитализация вследствие на нов епизод на декомпенсация. Важно е да се отбележи, че всички пациенти в изследването бяха изписани в еуволемично състояние и получаваха оптимална медикаментозна терапия съгласно актуалните препоръки на Европейското кардиологично дружество (ESC). Въпреки това в рамките на двугодишното проследяване значителна част от тях преживяха повторна декомпенсация, което подчертава ограниченията на стандартните терапевтични подходи и необходимостта от допълнителни прогностични маркери. Резултатите от настоящото проучване изтъкват значимата клинична, биохимична и ехокардиографска хетерогенност между различните фенотипи сърдечна недостатъчност, което има важно значение за стратификацията на риска и индивидуализиране на терапевтичния подход.

Наблюдава се ясно изразена полова дистрибуция между отделните фенотипи, като мъжкият пол преобладава при HFrfEF (68.8%) и HFmrEF (56.5%), докато жените доминират в групата с HFpEF (73.3%). Тази находка е в съответствие с международни данни, показващи, че HFrfEF и HFmrEF са по-чести при мъже, докато HFpEF е по-разпространена при жени [12, 13]. Причините за тази разлика вероятно са комплексни и включват различна честота на исхемична болест, структурни и хормонални различия, както и по-висока склонност на жените към микроваскуларно възпаление и диастолна дисфункция [12-14].

Съществени различия се наблюдават и в етиологията. Исхемичната болест на сърцето (ИБС) е значимо по-честа при HFrfEF и HFmrEF, докато при HFpEF преобладават не-исхемични механизми. Това съответства на литературни данни, асоцииращи HFrfEF с предходен миокарден инфаркт и коронарна болест [14]. Сходен модел се наблюдава и при дислипидемията – по-разпространена сред пациентите с HFrfEF и HFmrEF, отразявайки по-висок атеросклеротичен товар [15]. Пациентите с HFrfEF демонстрират и по-висока сърдечна честота, което може да се обясни с активирана симпатoadrenalна система и по-тежка хемодинамична нестабилност – известни прогностично неблагоприятни фактори [16].

## DISCUSSION

Acute decompensated heart failure (ADHF) represents an acute clinical condition necessitating urgent hospitalization and is associated with high short-term mortality and morbidity [4-7]. Patients who have experienced an episode of ADHF remain at increased risk of rehospitalization even after clinical stabilization and discharge [5-7]. The present study analyzed a real-world clinical population of patients hospitalized for ADHF, who were followed for rehospitalization due to a new decompensation episode. It is important to note that all patients in the study were discharged in a euvolemic state and received optimal medical therapy according to current recommendations of the European Society of Cardiology (ESC). Despite this, a significant proportion experienced recurrent decompensation during the two-year follow-up, highlighting the limitations of standard therapeutic approaches and the need for additional prognostic markers. The results of this study emphasize significant clinical, biochemical, and echocardiographic heterogeneity among different heart failure phenotypes, which is crucial for risk stratification and individualized therapeutic strategies.

A distinct sex distribution was observed between phenotypes, with a predominance of male sex in HFrfEF (68.8%) and HFmrEF (56.5%), whereas females predominated in the HFpEF group (73.3%). This finding aligns with international data showing that HFrfEF and HFmrEF are more prevalent in males, while HFpEF is more common in females [12, 13]. The reasons for this disparity are likely multifactorial, including differences in ischemic heart disease prevalence, structural and hormonal variations, and a higher propensity of women for microvascular inflammation and diastolic dysfunction [12-14].

Significant differences were also noted in etiology. Ischemic heart disease (IHD) was significantly more frequent in HFrfEF and HFmrEF, whereas non-ischemic mechanisms predominated in HFpEF. This corresponds with literature associating HFrfEF with prior myocardial infarction and coronary artery disease [14]. A similar pattern was observed for dyslipidemia, which was more prevalent among patients with HFrfEF and HFmrEF, reflecting a higher atherosclerotic burden [15]. Patients with HFrfEF also exhibited higher heart rates, potentially explained by sympathetic nervous system activation and greater hemodynamic instability – known adverse prognostic factors [16].

От ехокардиографска гледна точка интерес представлява липсата на значима разлика в съотношението  $E/e'$  между групите въпреки различията във фракцията на изтласкване (ФИ). Това предполага, че налягането на пълнене на лявата камера може да бъде повишено независимо от степента на систолна дисфункция (особено при HFpEF, където диастолната дисфункция е основен патофизиологичен механизъм) [15]. Размерът на дясната камера (RV) е най-голям при HFpEF, вероятно поради камерна дилатация и повишено белодробно налягане, докато при HFpEF се отчита най-малък RV диаметър, което съответства на по-слабо изразена ремоделация на дясното сърце [16]. От друга страна, диаметърът на долната куха вена не показва значими различия между групите, тъй като всички пациенти са били в състояние на деконгестия при изписване.

На биохимично ниво се установява статистически значима разлика в стойностите на хемоглобина, като пациентите с HFpEF показват по-ниски стойности ( $127.0 \pm 20.5$  g/L) в сравнение с HFrEF ( $135.4 \pm 21.2$  g/L) и HFmrEF ( $141.1 \pm 18.9$  g/L). Това вероятно отразява по-висока честота на анемия и съпътстващи заболявания като хронична бъбречна болест или системно възпаление при HFpEF. Наличието на анемия е доказано свързано с повишен риск от рехоспитализация и влошена функционална прогноза [17].

Въпреки това не се наблюдават съществени различия в широк спектър от други лабораторни показатели – левкоцити, тромбоцити, NLR, серумен креатинин, натрий, пикочна киселина, албумин, чернодробни ензими, CRP и Fib-4 индекс. Това предполага относителна биохимична хомогенност между фенотипите по отношение на системното възпаление, бъбречната и чернодробната функция.

Най-изразената биохимична разлика е при NT-proBNP – маркер за миокардно напрежение и обемно претоварване. Пациентите с HFpEF показват най-високи стойности ( $8242.8 \pm 271.6$  pg/mL), следвани от HFpEF и HFmrEF, което отразява различията в камерната функция и налягането на пълнене [18]. При пациентите с HFpEF наблюдавахме и по-висока сърдечна честота. Въпреки липсата на проучвания, които едновременно да корелират висока сърдечна честота и повишени NT-proBNP с тежестта на декомпенсацията, наличните данни показват, че по-високите стойности на NT-proBNP отразяват по-тежка сърдечна дисфункция. Това подкрепя идеята, че увеличената сърдечна честота може да служи като допълнителен маркер на неврохормонална активация и по-тежка декомпенсация при HFpEF. Средната ФИ показва очаквани различия между фенотипите, като потвърждава диагностичната стойност на класификацията, базирана на ФИ [14].

From an echocardiographic perspective, the lack of significant difference in  $E/e'$  ratio between groups, despite differences in ejection fraction (EF), is noteworthy. This suggests that left ventricular filling pressures may be elevated regardless of the degree of systolic dysfunction, particularly in HFpEF where diastolic dysfunction is a key pathophysiological mechanism [15]. Right ventricular (RV) size was largest in HFpEF, likely due to chamber dilation and elevated pulmonary pressures, while HFpEF showed the smallest RV diameter, consistent with less pronounced right heart remodeling [16]. Conversely, inferior vena cava (IVC) diameter showed no significant differences among groups, likely because all patients were in a state of decongestion at discharge.

Biochemically, a statistically significant difference was observed in hemoglobin levels, with HFpEF patients exhibiting lower values ( $127.0 \pm 20.5$  g/L) compared to HFrEF ( $135.4 \pm 21.2$  g/L) and HFmrEF ( $141.1 \pm 18.9$  g/L). This likely reflects a higher prevalence of anemia and comorbidities such as chronic kidney disease or systemic inflammation in HFpEF. The presence of anemia has been shown to be associated with increased risk of rehospitalization and poorer functional prognosis [17].

No significant differences were noted in a broad spectrum of other laboratory parameters – including leukocytes, platelets, NLR, serum creatinine, sodium, uric acid, albumin, liver enzymes, CRP, and Fib-4 index – suggesting relative biochemical homogeneity among phenotypes regarding systemic inflammation, renal, and hepatic function.

The most pronounced biochemical difference was observed in NT-proBNP levels – a marker of myocardial stress and volume overload. Patients with HFpEF demonstrated the highest values ( $8242.8 \pm 271.6$  pg/mL), followed by HFpEF and HFmrEF, reflecting differences in chamber function and filling pressures [18]. The mean EF showed expected differences among phenotypes, confirming the diagnostic utility of EF-based classification [14].

Furthermore, Cox proportional hazards analysis identified five independent predictors of increased rehospitalization risk: elevated NT-proBNP, high-sensitivity troponin I, low hemoglobin, hyponatremia, and elevated Fib-4 index. Notably, NT-proBNP showed the strongest effect, with elevated discharge levels doubling the risk of subsequent adverse events – underscoring its key role not only in diagnosis but also in prognosis of acute decompensated heart failure [18]. In

В допълнение, извършеният Cox пропорционален хазарден анализ идентифицира пет независими предиктора за повишен риск от рехоспитализация: повишени стойности на NT-proBNP, високочувствителен тропонин I, нисък хемоглобин, хипонатриемия и повишен Fib-4 индекс. Особено значим е NT-proBNP, като повишени стойности при изписване удвояват риска от последващо неблагоприятно събитие – резултат, който потвърждава неговата ключова роля не само в диагностиката, но и в прогностиката на острата декомпенсирана сърдечна недостатъчност [18].

Високочувствителният тропонин I също демонстрира прогностично значение, отразявайки подлежащи процеси на миокардно увреждане или исхемия. Ниските стойности на хемоглобин (анемия) са свързани с повишена смъртност и рехоспитализация, вероятно поради нарушена оксигенация на тъканите и повишено миокардно натоварване [17]. Хипонатриемията отразява активиране на неврохормоналните механизми и по-напреднал стадий на СН, докато повишеният Fib-4 индекс предполага наличие на чернодробна конгестия или фиброза – често подценяван аспект при пациенти с СН [19].

Резултатите подчертават значението на мултифакторната оценка, основана както на класически, така и на некардиални биомаркери, при предикция на неблагоприятния изход след епизод на декомпенсация. Те потвърждават нуждата от персонализиран подход при проследяването и лечението особено в периода след изписване.

Kaplan–Meier анализът на преживяемост без събитие показва значими разлики между групите, като пациентите с HFrEF демонстрират най-кратка преживяемост без рехоспитализация. Това е в съответствие с наличните данни от регистри, подчертаващи повишения риск от смъртност и рецидивиращи декомпенсации при този фенотип [15, 20]. От друга страна, HFmrEF се свързва с най-благоприятна прогноза – резултат, който съвпада с публикувани кохортни наблюдения [17, 20].

Обобщено, настоящото изследване потвърждава значимата хетерогенност на сърдечната недостатъчност и подчертава ролята на мултипараметричния и мултибиомаркерен подход при оценката на риска, особено в контекста на съвременната клинична практика, насочена към прецизиране на лечението и подобряване на дългосрочния изход.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рехоспитализацията след остра декомпенсирана сърдечна недостатъчност остава често срещано и значимо събитие, въпреки прилагането на съвременна медикаментозна терапия. Биомаркерите NT-

patients with HFrEF, we also observed a higher heart rate. Although there are no studies simultaneously correlating elevated heart rate and increased NT-proBNP with the severity of decompensation, the available data indicate that higher NT-proBNP levels reflect more severe cardiac dysfunction. This supports the idea that an increased heart rate may serve as an additional marker of neurohormonal activation and more severe decompensation in HFrEF.

High-sensitivity troponin I also demonstrated prognostic significance, reflecting underlying myocardial injury or ischemia. Low hemoglobin (anemia) was associated with increased mortality and rehospitalization, likely due to impaired tissue oxygenation and increased myocardial workload [17]. Hyponatremia reflects neurohormonal activation and more advanced heart failure stages, whereas elevated Fib-4 index suggests hepatic congestion or fibrosis – a frequently underrecognized aspect in heart failure patients [19].

These findings highlight the importance of a multifactorial evaluation, incorporating both classical and non-cardiac biomarkers, in predicting adverse outcomes following a decompensation episode. They reinforce the need for personalized follow-up and management, especially in the post-discharge period.

Kaplan–Meier event-free survival analysis demonstrated significant differences between groups, with HFrEF patients exhibiting the shortest event-free survival time. This aligns with existing registry data underscoring increased mortality risk and recurrent decompensations in this phenotype [15, 20]. Conversely, HFmrEF was associated with the most favourable prognosis, consistent with published cohort observations [17, 20].

In summary, the present study confirms the significant heterogeneity of heart failure and emphasizes the role of a multiparametric and multibiomarker approach in risk assessment, particularly in the context of contemporary clinical practice aimed at treatment optimization and improved long-term outcomes.

## CONCLUSION

Rehospitalization following acute decompensated heart failure remains a common and clinically significant event despite contemporary medical therapy.

proBNP, високочувствителен тропонин, нивата на хемоглобин, натрий и Fib-4 индекс показват значима прогностична стойност при оценка на риска от повторна хоспитализация при момента на изписване. Резултатите подчертават необходимостта от мултидисциплинарен подход и по-прецизна индивидуализация на лечението, особено при пациенти с неблагоприятни биомаркерни профили, за да се намали честотата на повторните декомпенсации и да се подобри клиничният изход.

Достъп до данните: Данните, използвани за подкрепа на резултатите от това проучване, са налични от съответния автор при поискване.

*Не е деклариран конфликт на интереси*

## Библиография

1. Joseph P, Leong D, McKee M et al. Reducing the global burden of cardiovascular disease, part 1: The epidemiology and risk factors. *Circ Res*. 2017;121:677–694. doi:10.1161/CIRCRESA-HA.117.308903
2. Filippatos G, Angermann CE, Cleland JGF et al. Global differences in characteristics, precipitants, and initial management of patients presenting with acute heart failure. *JAMA Cardiol*. 2020;5:401–410. doi:10.1001/jamacardio.2019.5108
3. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI et al. Heart disease and stroke statistics – 2023 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2023;147:e93–e621. doi:10.1161/CIR.0000000000001123
4. Suter LG, Li SX, Grady JN et al. National patterns of risk-standardized mortality and readmission after hospitalization for acute myocardial infarction, heart failure, and pneumonia: Update on publicly reported outcomes measures based on the 2013 release. *J Gen Intern Med*. 2014;29:1333–1340. doi:10.1007/s11606-014-2862-5
5. Bernheim SM, Grady JN, Lin Z et al. National patterns of risk-standardized mortality and readmission for acute myocardial infarction and heart failure: Update on publicly reported outcomes measures based on the 2010 release. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3:459–467. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.110.957613
6. Bishu K, Redfield MM. Acute heart failure with preserved ejection fraction: Unique patient characteristics and targets for therapy. *Curr Heart Fail Rep*. 2013;10:190–197. doi:10.1007/s11897-013-0149-5
7. Harjola VP, Mullens W, Banaszewski M et al. Organ dysfunction, injury and failure in acute heart failure: From pathophysiology to diagnosis and management. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:821–836. doi:10.1002/ehf.872
8. Chamberlain RS, Sond J, Mahendraraj K et al. Determining 30-day readmission risk for heart failure patients: the Readmission After Heart Failure scale. *Int J Gen Med*. 2018;11:127–141. doi:10.2147/IJGM.S150676.
9. Averbuch T, Zafari A, Islam S et al. Comparative performance of risk prediction indices for mortality or readmission following heart failure hospitalization. *ESC Heart Fail*. 2025;12(2):1227–1236. doi:10.1002/ehf2.15129.
10. Dean E, Ali O, Kennedy KF et al. CMS Readmission Risk Score predicts poor outcomes at hospitalization. *J Card Fail*. 2015;21(8 Suppl):S70. doi:10.1016/j.cardfail.2015.06.222

Biomarkers including NT-proBNP, high-sensitivity troponin, hemoglobin levels, sodium, and Fib-4 index demonstrate significant prognostic value in assessing risk of rehospitalization at discharge. The results emphasize the necessity of a multidisciplinary approach and more precise individualization of treatment, especially in patients with unfavourable biomarker profiles, to reduce recurrent decompensation rates and improve clinical outcomes.

Data Access: The data used to support the findings of this study are available from the

*No conflict of interest was declared*

11. Espersen C, Campbell RT, Claggett BL et al. Predictors of heart failure readmission and all-cause mortality in patients with acute heart failure. *Int J Cardiol*. 2024;406:132036. doi:10.1016/j.ijcard.2024.132036
12. Deng Y, Zhang J, Ling J et al. Sex differences in mortality and hospitalization in heart failure with preserved and mid-range ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Front Cardiovasc Med*. 2024;10:1257335. doi:10.3389/fcvm.2023.1257335.
13. Lam CSP, Arnott C, Beale AL et al. Sex differences in heart failure. *Eur Heart J*. 2019;40(47):3859–3868c. doi:10.1093/eurheartj/ehz835.
14. Vedin O, Lam CSP, Koh AS et al. Significance of ischemic heart disease in patients with heart failure and preserved, mid-range, and reduced ejection fraction: A nationwide cohort study. *Circ Heart Fail*. 2017;10(6):e003875. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003875.
15. Rywik TM, Doryńska A, Wiśniewska A et al. Epidemiology and clinical characteristics of hospitalized patients with heart failure with reduced, mildly reduced, and preserved ejection fraction. *Pol Arch Intern Med*. 2022;132:16227. doi:10.20452/pamw.16227
16. Li P, Zhao H, Zhang J et al. Similarities and differences between HFmrEF and HFpEF. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:678614. doi:10.3389/fcvm.2021.678614.
17. Marques I, Mendonça D, Teixeira L. One-year rehospitalisation and mortality after acute heart failure hospitalisation: a competing risk analysis. *Open Heart*. 2023;10:e002167. doi:10.1136/openhrt-2022-002167.
18. Ali S, Chobufo M, Gonuguntla K et al. Prognostic value of NT-proBNP and cardiac troponin levels in ambulatory patients with congestive heart failure – Insight from NHANES. *Eur Heart J*. 2023;44(Suppl\_2):ehad655.881. doi:10.1093/eurheartj/ehad655.881
19. Boeckmans J, Prochaska JH, Gieswinkel A et al. Clinical utility of the Fibrosis-4 index for predicting mortality in patients with heart failure with or without metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a prospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur*. 2024;48:101153. doi:10.1016/j.lanpe.2024.101153.
20. Steffen HJ, Behnes M, Schmitt A et al. Prior hospitalizations as a predictor of prognosis in heart failure with mildly reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol*. 2025;114:651–664. doi:10.1007/s00392-025-02612-9.