



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ  
Β' ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**Ο ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ  
ΤΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΞΕΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΜΕ  
ΜΕΙΩΜΕΝΟ ΚΛΑΣΜΑ ΕΞΩΘΗΣΗΣ**

**ΣΟΦΙΑ Α. ΓΙΑΝΝΙΤΣΗ  
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2021**







**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ  
Β' ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**Ο ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ  
ΤΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ  
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΞΕΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΜΕ  
ΜΕΙΩΜΕΝΟ ΚΛΑΣΜΑ ΕΞΩΘΗΣΗΣ**

**ΣΟΦΙΑ Α. ΓΙΑΝΝΙΤΣΗ  
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2021**



«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)»



Ημερομηνία αίτησης της κ. Γιαννίτση Σοφίας: 28-3-2011

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 711α/3-5-2011

**Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:**

Επιβλέπουσα:

Νάκα Αικατερίνη, Επίκουρη Καθηγήτρια Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη:

Μιχάλης Λάμπρος, Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Κωλέττης Θεόφιλος, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 12-7-2011

«Ο προγνωστικός ρόλος των δεικτών αγγειακής λειτουργίας σε ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης»

**ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 933<sup>α</sup>/28-7-2020**

1. Κωλέττης Θεόφιλος, Καθηγητής Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Μιχάλης Λάμπρος, Καθηγητής Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
3. Βλάχος Αντώνιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδοκαρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
4. Κατσούρας Χρήστος, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
5. Κοραντζόπουλος Παναγιώτη, Αναπληρωτής Καθηγητή Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
6. Νάκα Αικατερίνη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
7. Ντουνούση Ευαγγελία, Επίκουρη Καθηγήτρια Νεφρολογίας με έμφαση στις Μεταμοσχεύσεις του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

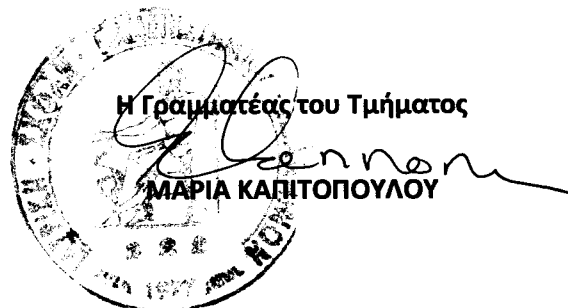
Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 14-7-2021

Ιωάννινα 8-11-2021

**ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**Άννα Μπατιστάτου**

Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας





## **Αφιερώσεις**

**Αφιερώνεται στους «δημιουργούς» μου, τον Απόστολο και τη Δάφνη  
και στο «δημιούργημά» μου, τη Βασιλική.**



## Πρόλογος

Η ολοκλήρωση αυτής της διατριβής σηματοδοτεί για μένα την επίτευξη ενός στόχου - την άφιξη στον προορισμό ενός ταξιδιού που από τα πρώτα φοιτητικά μου χρόνια σχεδιάζα και ονειρευόμουν. Σε αυτό λοιπόν το ταξίδι με συντρόφευσαν αρκετοί άνθρωποι, που στάθηκαν δίπλα μου από την αρχή - αυτοί που με ενέπνευσαν, που σχεδιάσαμε μαζί τη «ρότα», που με βοήθησαν στις δυσκολίες, μου έδωσαν κίνητρο να συνεχίσω και όλοι αυτοί μαζί στο τέλος με καμάρι με είδαν να προσεγγίζω το «λιμάνι». Αυτούς όλους τους ανθρώπους νιώθω την ανάγκη να ευχαριστήσω στις γραμμές που ακολουθούν.

Αρχικά, θα ήθελα να εκφράσω την απέραντη ευγνωμοσύνη μου στην Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Καρδιολογίας κα Αικατερίνη Κ. Νάκα, επιβλέπουσα της διδακτορικής διατριβής μου, η οποία μου έδωσε απλόχερα την ευκαιρία να ενταχθώ στην ομάδα των υποψήφιων διδασκάλων της και να περιπλανηθώ στα μαγικά μονοπάτια της έρευνας στην Ιατρική Επιστήμη. Την ευχαριστώ που ήταν δίπλα μου σε όλα τα στάδια αυτής της έρευνας, από το σχεδιασμό μέχρι την περάτωση και παρουσίαση αυτού του πονήματος. Ακόμη, θέλω να την ευχαριστήσω γιατί αποτέλεσε για εμένα πρότυπο γυναίκας στην Καρδιολογία.

Τον Καθηγητή Καρδιολογίας και Διευθυντή της Β' Καρδιολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων κο Λάμπρο Κ. Μιχάλη, μέλος της τριμελούς επιστημονικής επιτροπής μου, για την επιστημονική καθοδήγηση, την αρωγή και τις καίριες παρεμβάσεις και συμβουλές του σε όλα τα στάδια αυτής της μελέτης. Τον ευχαριστώ για την μεθοδικότητα που με δίδαξε.

Τον Καθηγητή Καρδιολογίας και Διευθυντή της Α' Καρδιολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων κο Θεόφιλο Μ. Κωλέττη, μέλος της τριμελούς επιστημονικής επιτροπής μου, ο οποίος βοήθησε με καθοριστικά σχόλια και πολύτιμες συμβουλές στην τελειοποίηση αυτής της προσπάθειας. Τον ευχαριστώ για τις ωραίες διαλέξεις στην «Καρδιολογία» των φοιτητικών μου ετών, που λειτούργησαν ως ερέθισμα για να ακολουθήσω το δρόμο της.

Ευχαριστώ τον Επιμελητή Β' Καρδιολογίας κο Άρη Μπεχλιούλη, γιατί στάθηκε πραγματικός σύμμαχος και συμπαραστάτης σε αυτή την προσπάθεια και κυρίως για την πολύτιμη βοήθειά του στη στατιστική ανάλυση και ερμηνεία των αποτελεσμάτων αυτής της εργασίας.

Ευχαριστώ τη συνάδελφο και φίλη Καρδιολόγο κα Μαρία Μπουγιακλή για τις ατέλειωτες ώρες που μοιραστήκαμε στο Μιχαηλίδειο Καρδιολογικό Κέντρο και την Καρδιολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων για την υλοποίηση αυτής της διδακτορικής διατριβής. Την ευχαριστώ για τις αγωνίες και τους κοινούς στόχους που μοιραστήκαμε.

Ευχαριστώ τους συναδέλφους Καρδιολόγους κο Γκίρδη Ιωάννη, κο Λάκκα Λάμπρο και κα Κότσια Άννα για την βοήθεια που μου παρείχαν στο στάδιο της ανάλυσης των αποτελεσμάτων των υπερήχων καρδιάς των ασθενών αυτής της μελέτης.

Ευχαριστώ την επιστήθια Γιαννιώτισσα φίλη μου κα Δόξα Αρλέτου, η οποία στάθηκε ανθρώπινα δίπλα μου όλα τα χρόνια της προσπάθειάς μου για την ολοκλήρωση της διδακτορικής μου διατριβής αποδεικνύοντας έμπρακτα τη φιλία της.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου, κο Γιαννίτση Απόστολο και κα Μουστάκα Δάφνη, που μου στάθηκαν ηθικά και υλικά, από την αρχή ως το τέλος αυτού του ταξιδιού. Και οπωσδήποτε την οικογένεια που δημιούργησα - τον σύζυγό μου Καρδιολόγο κο Ιωάννη Παρούτογλου και την κόρη μας Βασιλική, για τη συμπαράσταση και την υπομονή τους και για τις πολλές στιγμές που με στερήθηκαν όλα τα χρόνια των προσπαθειών και των μελετών μου.

Οφείλω να αναφέρω ότι η παρούσα έρευνα χρηματοδοτήθηκε εν μέρει από την Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία.

Γιαννίτση Α. Σοφία

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

### ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

<b>1.</b>	<b>Καρδιακή Ανεπάρκεια</b>	σ. 11
1.1	Ορισμός	σ. 11
1.2	Ορολογία και ταξινόμηση στην καρδιακή ανεπάρκεια	σ.12
1.2.1	Ταξινόμηση με βάση το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας	
1.2.2	Ταξινόμηση με βάση το χρονισμό διάγνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας	
1.2.3	Ταξινόμηση με βάση τη βαρύτητα των συμπτωμάτων της καρδιακής ανεπάρκειας - λειτουργική ικανότητα	
1.3	Διαγνωστικός αλγόριθμος χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας	σ.17
1.4	Επιδημιολογία, αιτιολογία και φυσική ιστορία της καρδιακής ανεπάρκειας.	σ.19
1.5	Πρόγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας	σ.20
1.6	Υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση και πρόγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας	σ.22
<b>2.</b>	<b>Οξεία Καρδιακή Ανεπάρκεια</b>	σ.27
2.1	Ορισμός - Επιδημιολογία	σ.27
2.2	Παθοφυσιολογία οξείας καρδιακής ανεπάρκειας	σ.29
2.3	Ταξινόμηση - Φαινότυποι ασθενών με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια	σ.38
2.4	Αίτια εμφάνισης de novo οξείας καρδιακής ανεπάρκειας - Αίτια απορρύθμισης χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας	σ.42
2.5	Διαγνωστικός αλγόριθμος οξείας καρδιακής ανεπάρκειας	σ.43
2.6	Βιοδείκτες και πρόγνωση στην οξεία καρδιακή ανεπάρκεια	σ.46

2.7	Υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες και πρόγνωση στην οξεία καρδιακή ανεπάρκεια	σ.60
2.8	Εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης και πρόγνωση στην οξεία καρδιακή ανεπάρκεια	σ.61
<b>3.</b>	<b>Λειτουργικότητα αγγειακού ενδοθηλίου</b>	σ.62
3.1	Αγγειακό ενδοθήλιο: ρόλος - ιδιότητες	σ.62
3.2	Αγγειακό ενδοθήλιο και χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια	σ.63
3.3	Ο ρόλος του αγγειακού ενδοθηλίου στην αιτιολογία και πρόοδο της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας	σ.65
3.4	Μέθοδοι εκτίμησης ενδοθηλιακής λειτουργίας. Έμφαση στη ροο - εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή της βραχιόνιας αρτηρίας (brachial Flow Mediated Dilatation - bFMD)	σ.66
3.5	Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και διάφοροι τύποι καρδιακής ανεπάρκειας	σ.70
3.6	Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και πρόγνωση ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια	σ.70
3.7	Επίδραση παρεμβάσεων στην ενδοθηλιακή λειτουργία σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια	σ.71
<b>4.</b>	<b>Δείκτες περιφερικής κυκλοφορίας</b>	σ.72
4.1	Βασικές αρχές δομής και λειτουργίας του αρτηριακού συστήματος	σ.72
4.2	Ανάλυση της κυματομορφής της αορτικής πίεσης	σ.73
4.3	Μηχανισμοί αρτηριακής σκληρίας	σ.75
4.4	Μέθοδοι εκτίμησης αρτηριακής σκληρίας	σ.76
4.4.1	Ταχύτητα σφυγμικού κύματος (Pulse Wave Velocity - PWV)	
4.4.2	Πίεση παλμού (Pulse Pressure - PP)	
4.4.3	Δείκτης ενίσχυσης ανακλώμενων κυμάτων (Pulse Wave Analysis - PWA, Augmentation Index - AIx)	

4.4.4	Ευενοδοτότητα μεγάλων και μικρών αρτηριών (Large Artery Elasticity Index - LAEI, Small Artery Elasticity Index - SAEI)	
4.5	Αρτηριακή σκληρία και πιθανοί ρόλοι αυτής στην παθοφυσιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας	σ.81
4.6	Προγνωστικός ρόλος δεικτών περιφερικής κυκλοφορίας σε ασθενείς με χρόνια και οξεία καρδιακή ανεπάρκεια	σ.86
<b>5.</b>	<b>Σφυροβραχιόνιος δείκτης (Ankle Brachial Index /ABI)</b>	σ.90
5.1	Περιφερική αρτηριακή νόσος και καρδιακή ανεπάρκεια	σ.90
5.2	Σφυροβραχιόνιος δείκτης - ορισμός και μεθοδολογία	σ.91
5.3	Σφυροβραχιόνιος δείκτης και καρδιακή ανεπάρκεια	σ.93

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

<b>6.</b>	<b>Σκοπός μελέτης</b>	σ.95
6.1	Σκοπός μελέτης	σ.95
<b>7.</b>	<b>Υλικό και Μέθοδος</b>	σ.96
7.1	Πληθυσμός μελέτης	σ.96
7.2	Κριτήρια ένταξης στη μελέτη και κριτήρια αποκλεισμού	σ.96
7.3	Πρωτόκολλο μελέτης	σ.98
7.3.1	Πλήρες ιατρικό ιστορικό ασθενούς	
7.3.2	Αντικειμενική εξέταση ασθενούς	
7.3.3	Ηλεκτροκαρδιογράφημα	
7.3.4	Απλή ακτινογραφία θώρακα	

7.3.5	Εξετάσεις στο περιφερικό αίμα	
7.3.6	Υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη	
7.3.7	Μελέτη δεικτών περιφερικής κυκλοφορίας	
7.3.7.1	Ταχύτητα σφυγμικού κύματος (Pulse Wave Velocity - PWV), Κεντρική πίεση παλμού (central Pulse Pressure - cPP), Δείκτης ενίσχυσης ανακλώμενων κυμάτων (Augmentation Index - AIx)	
7.3.7.2	Ευενοδοτότητα μεγάλων και μικρών αρτηριών (Large and Small Artery Elasticity Index - LAE/SAE)	
7.3.8	Μέτρηση σφυροβραχιόνιου δείκτη (Ankle/Brachial Index - ABI)	
7.3.9	Ενδοθηλιοεξαρτώμενη και μη ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή στη βραχιόνια αρτηρία (brachial Flow Mediated Dilation - bFMD/ brachial Nitrate Mediated Dilation - bNMD)	
7.3.10	Εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης - 6 Minute Walking Test (6MWT)	
7.4	Στατιστική ανάλυση	σ.120
<b>8.</b>	<b>Αποτελέσματα μελέτης</b>	σ.121
8.1	Βασικά χαρακτηριστικά πληθυσμού μελέτης	σ.121
8.2	Εργαστηριακός έλεγχος κατά τη βασική εκτίμηση των ασθενών	σ.123
8.3	Υπερηχοκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά κατά τη βασική εκτίμηση των ασθενών	σ.125
8.4	Αποτελέσματα μελέτης δεικτών αγγειακής λειτουργίας κατά τη βασική εκτίμηση των ασθενών	σ.127
8.5	Ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα κατά την εξάμηνη παρακολούθηση των ασθενών	σ.128
8.6	Μονοπαραγοντική ανάλυση συσχετίσεων των κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων με τα μείζονα ανεπιθύμητα συμβάντα στους 6 μήνες παρακολούθησης	σ.131
8.7	Μονοπαραγοντική ανάλυση συσχετίσεων αγγειακών και ηχωκαρδιογραφικών παραμέτρων με τα μείζονα ανεπιθύμητα συμβάντα στους 6 μήνες παρακολούθησης	σ.133



- 8.8 Πολυπαραγοντική ανάλυση συσχετίσεων των υπό μελέτη παραμέτρων με τα μείζονα ανεπιθύμητα συμβάντα στους 6 μήνες παρακολούθησης σ.135
- 8.9 Μονοπαραγοντική ανάλυση συσχετίσεων των κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων με τη θνητότητα στους 6 μήνες παρακολούθησης σ.136
- 8.10 Μονοπαραγοντική ανάλυση συσχετίσεων αγγειακών και ηχωκαρδιογραφικών παραμέτρων με τη θνητότητα στους 6 μήνες παρακολούθησης σ.138
- 8.11 Πολυπαραγοντική ανάλυση συσχετίσεων των υπό μελέτη παραμέτρων με τη θνητότητα στους 6 μήνες παρακολούθησης σ.139
- 8.12 Μονοπαραγοντική ανάλυση συσχετίσεων των κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων με τις επανανοσηλίες για καρδιακή ανεπάρκεια στους 6 μήνες παρακολούθησης σ.140
- 8.13 Μονοπαραγοντική ανάλυση συσχετίσεων αγγειακών και ηχωκαρδιογραφικών παραμέτρων με τις επανανοσηλίες για καρδιακή ανεπάρκεια στους 6 μήνες παρακολούθησης σ.142
- 8.14 Πολυπαραγοντική ανάλυση συσχετίσεων των υπό μελέτη παραμέτρων με τις επανανοσηλίες για καρδιακή ανεπάρκεια στους 6 μήνες παρακολούθησης σ.144
- 8.15 Μονοπαραγοντική ανάλυση συσχετίσεων των τιμών του νατριουρητικού πεπτιδίου BNP ορού με τις εκβάσεις στους 6 μήνες παρακολούθησης σ.144
- 8.16 Μονοπαραγοντική ανάλυση συσχετίσεων των τιμών της Galectin ορού με τις εκβάσεις στους 6 μήνες παρακολούθησης σ.145
- 9. Συσχετίσεις δεικτών περιφερικής κυκλοφορίας με καρδιαγγειακά συμβάντα στους 6 μήνες παρακολούθησης ασθενών με σύνδρομο οξείας καρδιακής ανεπάρκειας, ανάλογα με την ταξινόμησή τους σε HFrEF και HFpEF**  
σ.146
- 9.1 Συσχετίσεις δεικτών περιφερικής κυκλοφορίας με καρδιαγγειακά συμβάντα στους 6 μήνες παρακολούθησης ασθενών με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας – HFrEF σ.146

9.2	Συσχετίσεις δεικτών περιφερικής κυκλοφορίας με καρδιαγγειακά συμβάντα στους 6 μήνες παρακολούθησης ασθενών με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας – HFpEF	σ.147
<b>10.</b>	<b>Συζήτηση – Συμπεράσματα</b>	σ.148
10.1	Πρόγνωση ασθενών με σύνδρομο οξείας καρδιακής ανεπάρκειας κατά την εξάμηνη παρακολούθηση	σ.148
10.2	Προγνωστικός ρόλος των δεικτών αγγειακής λειτουργίας κατά την εξάμηνη παρακολούθηση ασθενών με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια	σ.148
10.3	Προγνωστικός ρόλος δεικτών περιφερικής κυκλοφορίας στους 6 μήνες παρακολούθησης, ανάλογα με τον τύπο της καρδιακής ανεπάρκειας HFpEF και HFrEF	σ.151
10.4	Προγνωστικός ρόλος των υπερηχοκαρδιογραφικών δεικτών κατά την εξάμηνη παρακολούθηση ασθενών με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια	σ.152
10.5	Προγνωστικός ρόλος των βιοχημικών δεικτών κατά την εξάμηνη παρακολούθηση ασθενών με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια	σ.155
10.6	Προγνωστικοί δείκτες θνητότητας κατά την εξάμηνη παρακολούθηση ασθενών με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια	σ.157
10.7	Προγνωστικοί δείκτες επανανοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας κατά την εξάμηνη παρακολούθηση ασθενών με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια	σ.157
10.8	Περιορισμοί της παρούσας μελέτης	σ.158
10.9	Συμπεράσματα	σ.159
<b>11.</b>	<b>Περίληψη</b>	σ.162
<b>12.</b>	<b>Summary</b>	σ.164
<b>13.</b>	<b>Παράρτημα 1</b>	σ.166

<b>14.</b>	<b>Παράρτημα 2</b>	σ.169
<b>15.</b>	<b>Παράρτημα 3</b>	σ.173
<b>16.</b>	<b>Βιβλιογραφία</b>	σ.188

## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## 1. ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

### 1.1 Ορισμός

Η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) είναι ένα κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από τυπικά συμπτώματα (πχ δύσπνοια, κόπωση και οιδήματα κάτω άκρων) και μπορεί να συνοδεύεται από σημεία (πχ αυξημένη σφαγιτιδική πίεση, υγρούς ρόγχους στην ακρόαση των πνευμόνων και περιφερικό οίδημα) - προκαλείται από δομικές ή/και λειτουργικές ανωμαλίες, και καταλήγει σε μειωμένη καρδιακή παροχή και/ή αυξημένες ενδοκαρδιακές πιέσεις σε ηρεμία ή κατά την κόπωση. (1)

Ο τρέχων ορισμός της καρδιακής ανεπάρκειας περιορίζεται στα στάδια κατά τα οποία τα κλινικά συμπτώματα είναι εμφανή. Πριν εκδηλώσουν κλινικά συμπτώματα, οι ασθενείς μπορεί να εμφανιστούν με ασυμπτωματική δομική ή λειτουργική καρδιακή ανωμαλία (συστολική ή διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας) - πρόδρομη φάση της καρδιακής ανεπάρκειας. Η αναγνώριση αυτών των προδρόμων είναι σημαντική επειδή σχετίζονται με φτωχές εκβάσεις και η έναρξη της θεραπείας σε πρώιμο στάδιο μπορεί να μειώσει τη θνητότητα σε ασθενείς με ασυμπτωματική συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.

Η ανάδειξη μιας υποκείμενης καρδιακής αιτίας είναι βασική για τη διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας. Συνήθως αφορά μυοκαρδιακή ανωμαλία που προκαλεί συστολική ή/και διαστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας. Παρόλα αυτά, οι ανωμαλίες των βαλβίδων, του περικαρδίου, του ενδοκαρδίου, του καρδιακού ρυθμού και της αγωγής του ηλεκτρικού ερεθίσματος, μπορούν επίσης να προκαλέσουν καρδιακή ανεπάρκεια. Η αναγνώριση του υποκείμενου καρδιακού προβλήματος είναι βασική για θεραπευτικούς λόγους, καθώς η ακριβής παθολογία καθορίζει την σωστή θεραπεία (πχ βαλβιδοπλαστική ή αντικατάσταση βαλβίδας για βαλβιδικές νόσους, ειδική φαρμακευτική θεραπεία καρδιακής ανεπάρκειας με μειωμένο κλάσμα εξώθησης, μείωση καρδιακής συχνότητας σε ταχυμυοκαρδιοπάθειες κτλ.).

## 1.2 Ορολογία και ταξινόμηση στην καρδιακή ανεπάρκεια

### 1.2.1 Ταξινόμηση με βάση το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας

Σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας, η βασική ονοματολογία που χρησιμοποιείται για την καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) είναι ιστορική και βασίζεται στο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (ΚΕΑΚ), (LVEF-Left Ventricle Ejection Fraction). Η καρδιακή ανεπάρκεια ενσωματώνει μια ευρεία γκάμα ασθενών, από εκείνους με καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (Heart Failure preserved Ejection Fraction-HFrEF) (τυπικά LVEF  $\geq 50\%$ ), μέχρι εκείνους με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (τυπικά LVEF  $< 40\%$ ) (Heart Failure reduced Ejection Fraction-HFrEF). Οι ασθενείς με LVEF 40-49% αντιπροσωπεύουν τη «γκρίζα ζώνη», η οποία ορίζεται ως καρδιακή ανεπάρκεια με ενδιάμεσο κλάσμα εξώθησης (Heart Failure mid-range Ejection Fraction-HFmrEF).

Η κατηγοριοποίηση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια με βάση το κλάσμα εξώθησης είναι σημαντική εξαιτίας διαφορετικών υποκείμενων αιτιολογιών, δημογραφικών χαρακτηριστικών, συννοσηροτήτων και απόκρισης στη θεραπεία.(2) Οι περισσότερες κλινικές μελέτες που έχουν δημοσιευτεί και αποδεικνύει μείωση θνητότητας και θνησιμότητας αφορούν ασθενείς με HFrEF.

Η διάγνωση της HFrEF αποτελεί μεγαλύτερη πρόκληση σε σχέση με τη HFmrEF. Στη HFrEF οι ασθενείς συνήθως δεν έχουν διατεταμένη αριστερή κοιλία - αντίθετα έχουν μια αύξηση του πάχους των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας και/ή αυξημένο μέγεθος αριστερού κόλπου σαν σημείο αυξημένων πιέσεων πλήρωσης. Οι περισσότεροι έχουν επιπλέον αποδεικτικά στοιχεία διαταραγμένης πλήρωσης αριστερής κοιλίας που ταξινομούν αυτούς τους ασθενείς στην κατηγορία της διαστολικής δυσλειτουργίας, η οποία θεωρείται πιθανή αιτία καρδιακής ανεπάρκειας. Παρ' όλα αυτά οι περισσότεροι ασθενείς με HFmrEF έχουν προηγουμένως διαστολική δυσλειτουργία, ενώ ήπιες διαταραχές στη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας έχουν παρατηρηθεί σε HFrEF.

Σε προηγούμενες κατευθυντήριες οδηγίες αναγνωριζόταν μια γκριζα ζώνη μεταξύ HFmrEF και HFrEF. Αυτοί οι ασθενείς έχουν LVEF που κυμαίνεται μεταξύ 40-49% , και αντιστοιχούν στην κατηγορία HFmrEF (Heart Failure with mid-range Ejection Fraction).(3) Αυτή η ξεχωριστή κατηγορία διεγείρει την έρευνα να διακρίνει τα χαρακτηριστικά, την παθοφυσιολογία και τη θεραπεία αυτής της ομάδας ασθενών. Οι ασθενείς με HFmrEF πιθανά έχουν ήπια συστολική δυσλειτουργία, αλλά χαρακτηριστικά διαστολικής δυσλειτουργίας.

Οι ασθενείς χωρίς διαγνωσμένη νόσο της αριστερής κοιλίας ίσως έχουν άλλες αιτίες από το καρδιαγγειακό σύστημα για να αναπτύξουν καρδιακή ανεπάρκεια (πχ πνευμονική υπέρταση, βαλβιδοπάθειες κτλ.). Οι ασθενείς με μη καρδιακής φύσης παθολογίες (πχ αναιμία, νόσο σε πνεύμονες, ήπαρ, νεφρά), μπορεί να εμφανίσουν συμπτωματολογία παρόμοια ή πανομοιότυπη με εκείνης της καρδιακής ανεπάρκειας και να περιπλέξουν ή να επιδεινώσουν το σύνδρομο αυτής.

**Πίνακας 1:** Ορισμός καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF), με ενδιάμεσο (HFmrEF) και μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFrEF) (1)

Τύπος ΚΑ		HFrEF	HFmrEF	HFpEF
ΚΡΙΤΗΡΙΑ	1	Συμπτώματα +/- σημεία	Συμπτώματα +/- σημεία	Συμπτώματα +/- σημεία
	2	LVEF <40%	LVEF 40-49%	LVEF ≥50%
	3	–	1. Αυξημένα επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων <sup>α</sup> 2. Τουλάχιστον 1 από τα κάτωθι: Α. σχετική δομική καρδιακή νόσος (υπερτροφία αριστερής κοιλίας και/ή αυξημένες διαστάσεις αριστερού κόλπου) Β. διαστολική δυσλειτουργία	1. Αυξημένα επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων <sup>α</sup> 2. Τουλάχιστον 1 από τα κάτωθι: Α. σχετική δομική καρδιακή νόσος (υπερτροφία αριστερής κοιλίας και/ή αυξημένες διαστάσεις αριστερού κόλπου) Β. διαστολική δυσλειτουργία

<sup>α</sup>BNP.35 pg/ml και/ή NT-proBNP.125 pg/mL

### 1.2.2 Ταξινόμηση με βάση το χρονισμό διάγνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας

Σύμφωνα με τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες, ο όρος ΚΑ χρησιμοποιείται για να περιγράψει ένα συμπτωματικό σύνδρομο, που βαθμολογεί την λειτουργική ικανότητα του ασθενούς με βάση την κλίμακα κατά NYHA (New York Heart Association), παρ' όλο που κάποιοι ασθενείς μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί με τη θεραπεία.

Πιο συγκεκριμένα:

- Ασθενής που έχει διαγνωσμένη ΚΑ για εύλογο χρονικό διάστημα ταξινομείται ως **χρόνια** καρδιακή ανεπάρκεια.
- Ασθενής με ΚΑ, θεραπευόμενος και του οποίου τα συμπτώματα και σημεία παραμένουν σταθερά για τουλάχιστον 1 μήνα καλείται ασθενής με **σταθερή** καρδιακή ανεπάρκεια.
- Αν η χρόνια ΚΑ επιδεινωθεί, ο ασθενής θεωρείται **απορυθμισμένη** καρδιακή ανεπάρκεια, και αυτή η απορρύθμιση μπορεί να συμβεί ξαφνικά ή σταδιακά αργά, και συνήθως καταλήγει σε νοσηλεία.

- **Νέας – έναρξης (de novo)** ΚΑ μπορεί επίσης να προκύψει οξέως (πχ σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου) ή υποξέως /σταδιακά (πχ σε διατακτική μυοκαρδιοπάθεια όπου συνήθως υπάρχει συμπτωματολογία εβδομάδες ή μήνες πριν τη διάγνωση).
- Σε **κίνδυνο για επανεμφάνιση απορρύθμισης** παραμένουν οι ασθενείς στους οποίους παρά το γεγονός ότι τα συμπτώματα και τα σημεία μπορεί να υποστρέψουν με τη θεραπεία, η υποκείμενη καρδιακή δυσλειτουργία ίσως όχι.
- **Σποραδικά**, οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν ΚΑ λόγω ενός προβλήματος που υποστρέφει απολύτως (πχ οξεία ιογενής μυοκαρδίτιδα, καρδιομυοπάθεια Takotsubo, ταχυμυοκαρδιοπάθεια). Άλλοι ασθενείς ιδιαίτερα εκείνοι με ιδιοπαθή διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, ίσως εμφανίσουν σημαντική ή και πλήρη επάνοδο της συστολικής λειτουργίας λόγω των μοντέρνων θεραπειών (αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης, β- αποκλειστές, ανταγωνιστές υποδοχέων αλατοκορτικοειδών, ιβαμπραδίνη και/ή θεραπείες επανασυγχρονισμού).

Η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια είναι ένας συχνά χρησιμοποιούμενος όρος που περιγράφει ασθενείς με οξεία ή χρόνια ΚΑ με αποδεδειγμένη υπερφόρτιση όγκου.

Πολλοί από τους όρους που αναλύθηκαν παραπάνω μπορεί να χρησιμοποιηθούν για τον ίδιο ασθενή σε διαφορετικές φάσεις ανάλογα με το στάδιο της νόσου.(1)

### 1.2.3 Ταξινόμηση με βάση τη βαρύτητα των συμπτωμάτων της καρδιακής ανεπάρκειας - λειτουργική ικανότητα

Τα τελευταία χρόνια η έρευνα της καρδιακής ανεπάρκειας έχει δώσει ιδιαίτερη έμφαση στην ανεύρεση και ανάδειξη ενός απλού και καινοτόμου εργαλείου που θα μπορούσε να βοηθήσει με τη διάγνωση, πρόγνωση και θεραπευτική αξιολόγηση της καρδιακής ανεπάρκειας.

Η λειτουργική ικανότητα πάντα εξετάζεται σαν μια πιθανή προγνωστική παράμετρος σε αυτές τις καταστάσεις. Ο λόγος είναι ότι η πρόγνωση αυτών των ασθενών σχετίζεται σημαντικά με την έκπτωση της λειτουργικής ικανότητας. Υπάρχουν τρεις κοινώς χρησιμοποιούμενες δοκιμασίες που μας δίνουν τη δυνατότητα να εκτιμήσουμε τη λειτουργική κατάσταση ενός ασθενούς με καρδιακή ανεπάρκεια: 1) η κατάταξη κατά NYHA (New York Heart Association), 2) η καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης CPET (Cardiopulmonary Exercise Test), που αποτελεί ακριβή και αντικειμενική μέθοδο εκτίμησης λειτουργικής ικανότητας και με τις αναλυτικές παραμέτρους που χρησιμοποιεί (μέγιστη κατανάλωση  $VO_2$  - peak  $VO_2$ ,  $VO_2$  στο αναερόβιο κατώφλι κτλ.) προσφέρει τη δυνατότητα να ερμηνευθεί η ακριβής αιτία δύσπνοιας και κόπωσης. Από την άλλη πλευρά, πρόκειται για μια ακριβή μέθοδο που απαιτεί ειδικό εξοπλισμό και καλά εκπαιδευμένο προσωπικό, δεν είναι διαθέσιμη σε κάθε νοσοκομείο και κάποιες φορές είτε οι ίδιοι οι ασθενείς δεν είναι πρόθυμοι να υποβληθούν σε μια περίπλοκη εξέταση είτε η κλινική τους κατάσταση δεν τους επιτρέπει



να υποβληθούν στη δοκιμασία. Τέλος 3) η εξάλεπτη δοκιμασία βάρδισης (6MWT – 6 Minute Walking Test), μια μέθοδος εκτίμησης της απόδοσης στην καθημερινή δραστηριότητα. Η εξάλεπτη δοκιμασία βάρδισης αποτελεί υπομεγίστη δοκιμασίες άσκησης η οποία είναι εύκολη, φθηνή και καλά ανεκτή από τον ασθενή. Αποτελεί εναλλακτική της CPET για τη διαστρωμάτωση κινδύνου σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.(4, 5)

Η λειτουργική ταξινόμηση κατά NYHA ( New York Heart Association) χρησιμοποιείται για να περιγράψει τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων και την κακή ανοχή στην άσκηση στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Παρ' όλα αυτά, η βαρύτητα των συμπτωμάτων σχετίζεται φτωχά με πολλά μέτρα λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας. Ενώ υπάρχει ξεκάθαρη συσχέτιση μεταξύ της βαρύτητας των συμπτωμάτων και της επιβίωσης, φαίνεται ότι οι ασθενείς με ήπια συμπτωματολογία έχουν ακόμη αυξημένο κίνδυνο για νοσηλεία και θάνατο. Κάποιες φορές ο όρος προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια χρησιμοποιείται για να χαρακτηρίσει ασθενείς με σοβαρή συμπτωματολογία, επανειλημμένες νοσηλείες και καρδιακή δυσλειτουργία (6).

**Πίνακας 2: Λειτουργική ταξινόμηση κατά New York Heart Association - NYHA (βασισμένη σε βαρύτητα συμπτωμάτων και φυσική δραστηριότητα) (1)**

<b>Κλάση I</b>	Κανένας περιορισμός στη φυσική δραστηριότητα. Η καθημερινή φυσική δραστηριότητα δεν προκαλεί δύσπνοια, κόπωση ή αίσθημα παλμών.
<b>Κλάση II</b>	Ήπιος περιορισμός στη φυσική δραστηριότητα. Κανένα σύμπτωμα στην ηρεμία, αλλά η καθημερινή φυσική δραστηριότητα καταλήγει σε δύσπνοια, κόπωση ή αίσθημα παλμών.
<b>Κλάση III</b>	Σοβαρός περιορισμός στη φυσική δραστηριότητα. Κανένα σύμπτωμα στην ηρεμία, αλλά και η πιο ήπια καθημερινή φυσική δραστηριότητα καταλήγει σε δύσπνοια, κόπωση ή αίσθημα παλμών.
<b>Κλάση IV</b>	Αδύνατο να εκτελέσει οποιαδήποτε φυσική δραστηριότητα χωρίς εμφάνιση δυσφορίας. Συμπτώματα στην ηρεμία ίσως εμφανιστούν. Οποιαδήποτε δραστηριότητα επιτείνει τη δυσφορία.

Το Αμερικάνικο Κολλέγιο Καρδιολογίας (ACCF/AHA) περιγράφει τα στάδια ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας με βάση τις δομικές αλλαγές και τα συμπτώματα. (2)

**Πίνακας 3: Στάδια καρδιακής ανεπάρκειας κατά ACC/AHA (2)**

<b>A</b>	Σε αυξημένο κίνδυνο για ΚΑ αλλά χωρίς δομική καρδιακή νόσο ή συμπτώματα ΚΑ.
<b>B</b>	Δομική καρδιακή νόσος αλλά χωρίς σημεία ή συμπτώματα ΚΑ.
<b>C</b>	Δομική καρδιακή νόσος με προηγούμενα ή τωρινά συμπτώματα ΚΑ.
<b>D</b>	Εμμένουσα ΚΑ που απαιτεί ειδικές παρεμβάσεις .

Έχει βρεθεί ότι η εξάλεπτη δοκιμασία βάρδισης σχετίζεται με τη λειτουργική κατάσταση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και σχετίζεται με καθιερωμένες παραμέτρους του CPET, ενώ προσθέτει επιπλέον προγνωστικές πληροφορίες. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ήπια - μέτρια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της λειτουργικής κατάταξης κατά NYHA και του 6MWT. Μια πρόσφατη ανασκόπηση κατέδειξε αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της λειτουργικής κατάταξης κατά NYHA II-IV και του 6MWT. (μέσες τιμές 400 μέτρα, 320 μέτρα και 225 μέτρα, αντίστοιχα για NYHA II,III και IV) , ενώ φάνηκε μια αλληλοεπικάλυψη μεταξύ NYHA I και II σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (μέση τιμή 400 μέτρα).(7) Παρ' όλο που το 6MWT και η CPET βασίζονται σε ξεχωριστές αρχές εκτίμησης λειτουργικής ικανότητας, έχει προταθεί ότι το 6MWT παρέχει παρόμοιες πληροφορίες με τη μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου (peak VO<sub>2</sub>) της CPET σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης. Αυτή η προγνωστική αξία φάνηκε να βελτιώνεται περαιτέρω συνδυάζοντας το 6MWT με άλλες μεταβλητές, όπως το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας ή ο καρδιακός δείκτης. Το 6MWT, ως υπομεγίστη δοκιμασία άσκησης ίσως παρέχει προγνωστικές πληροφορίες που μπορούν να συμπληρώσουν ή να υποκαταστήσουν της πληροφορίες που δίνει το peak VO<sub>2</sub> όταν η CPET δεν είναι διαθέσιμη. Από την άλλη, σε πολύ σοβαρά επηρεασμένους ασθενείς με προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια, στην οποία δεν μπορεί να επιτευχθεί μεγίστη άσκηση, το 6MWT μπορεί να λειτουργήσει σαν δείκτης μεγίστης άσκησης. (8)

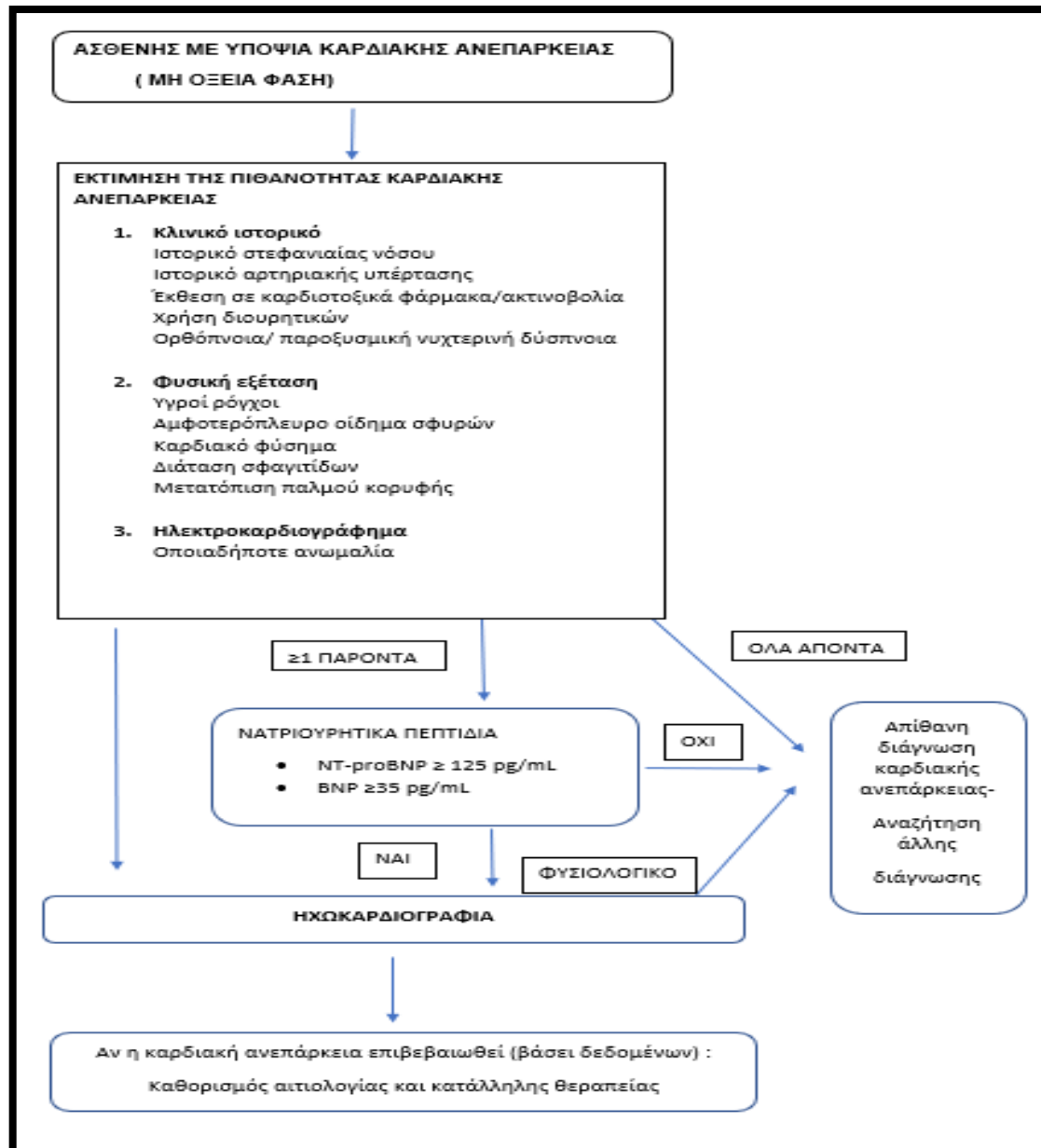
### 1.3 Διαγνωστικός αλγόριθμος χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας

Οι κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας προτείνουν σχηματικά έναν αλγόριθμο (Σχήμα 1) για τη διάγνωση της χρόνιας (μη οξείας) καρδιακής ανεπάρκειας. Για ασθενείς που προσέρχονται με συμπτώματα ή σημεία καρδιακής ανεπάρκειας (παρατίθενται στον Πίνακα 4 που ακολουθεί) για πρώτη φορά σε τακτικό καρδιολογικό ιατρείο και όχι επειγόντως, η πιθανότητα να πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια θα πρέπει να αξιολογείται αρχικά με βάση το προηγούμενο ατομικό ιστορικό (πχ στεφανιαία νόσος, αρτηριακή υπέρταση, χρήση διουρητικών), τα τρέχοντα συμπτώματα (πχ ορθόπνοια), τη φυσική εξέταση (πχ αμφοτερόπλευρο οίδημα, αυξημένη πίεση στις σφαγιτίδες φλέβες) και το ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας. Αν όλα τα στοιχεία είναι φυσιολογικά, η ύπαρξη καρδιακής ανεπάρκειας είναι σχεδόν απίθανη. Αν έστω και ένα στοιχείο είναι παθολογικό θα πρέπει να μετρώνται τα νατριουρητικά πεπτίδια αν είναι διαθέσιμα, για να υποδείξουν αυτούς που είναι υποψήφιοι για υπερηχοκαρδιογράφημα. (1)

**Πίνακας 4: Συμπτώματα και σημεία τυπικά για καρδιακή ανεπάρκεια (1)**

Συμπτώματα	Σημεία
<b>Τυπικά</b>	<b>Πιο ειδικά</b>
Δύσπνοια Ορθόπνοια Παροξυσμική νυχτερινή δύσπνοια Μειωμένη ανοχή στην άσκηση Αδυναμία, κόπωση, αυξημένος χρόνος ανάκαμψης μετά από άσκηση Οίδημα σφυρών	Αυξημένη πίεση σφαγιτίδων φλεβών Ηπατοσφαγιτιδικό αντανακλαστικό Τρίτος καρδιακός τόνος (καλπαστικός ρυθμός) Πλάγια μετατόπιση καρδιακής ώσης
<b>Λιγότερο τυπικά</b>	<b>Λιγότερο ειδικά</b>
Νυχτερινός βήχας Συριγμός Αίσθημα δυσφορίας Απώλεια όρεξης Σύγχυση (ιδίως σε ηλικιωμένους) Κατάθλιψη Αίσθημα παλμών Έλλειψη πνευματικής διαύγειας Συγκοπή Δύσπνοια κατά την κάμψη του κορμού	Πρόσληψη σωματικού βάρους (>2 κιλά/εβδομάδα) Απώλεια σωματικού βάρους (σε προχωρημένη ΚΑ) Απώλεια ιστών (καχεξία) Καρδιακό φύσημα Περιφερικά οιδήματα (σφυρών, ιερής χώρας, ανά σάρκα) Τρίζοντες πνευμόνων Μειωμένη είσοδος αέρα και μειωμένοι ήχοι στις πνευμονικές βάσεις (πλευριτική συλλογή) Ταχυκαρδία - Ακανόνιστες σφύξεις Ταχύπνοια Αναπνοή Cheyne-Stokes Ηπατομεγαλία Ασκίτης Κρύα άκρα Ολιγουρία Στενό εύρος πίεσης παλμού

**Σχήμα 1:** Διαγνωστικός Αλγόριθμος χρόνιας /μη Οξείας Καρδιακής Ανεπάρκειας (1)



## 1.4 Επιδημιολογία, αιτιολογία και φυσική ιστορία της καρδιακής ανεπάρκειας

Η επίπτωση της ΚΑ είναι περίπου 1-2% στον ενήλικο πληθυσμό στις αναπτυσσόμενες χώρες και φτάνει σε ποσοστό >10% σε άτομα ηλικίας >70 ετών. Μεταξύ ατόμων πάνω από 65 ετών που παρουσιάζονται στο τμήμα επειγόντων με δύσπνοια, ένας στους έξι θα πάσχει από μη διαγνωσθείσα καρδιακή ανεπάρκεια (κυρίως HFpEF). Ο κίνδυνος καρδιακής ανεπάρκειας στην ηλικία των 55 ετών είναι 33% για τους άνδρες και 28% για τις γυναίκες. Η μερίδα των ασθενών με HFpEF κυμαίνεται μεταξύ 22-73%, ανάλογα κάθε φορά με τον ορισμό που χρησιμοποιείται, το υπόβαθρο στο οποίο τίθεται η διάγνωση (πρωτογενής περίθαλψη, κλινική νοσοκομείου), την ηλικία και το φύλο του εξεταζόμενου πληθυσμού, αν έχει προηγηθεί οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και τη χρονολογία της δημοσίευσης.

Τα τρέχοντα δεδομένα από νοσηλευόμενους ασθενείς αποκαλύπτουν ότι η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας ίσως μειώνεται, περισσότερο για την HFpEF σε σχέση με τη HFrEF. Σε σχέση με τους ασθενείς με HFrEF, οι ασθενείς με HFpEF είναι μεγαλύτερης ηλικίας, συχνότερα γυναίκες και έχουν πιο συχνά αρτηριακή υπέρταση και κολπική μαρμαρυγή, ενώ πιο σπάνια έχουν ιστορικό οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών με HFpEF είναι κάπου στο ενδιάμεσο μεταξύ ασθενών με HFrEF και HFpEF, αλλά χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να χαρακτηριστεί αυτός ο πληθυσμός.

Πολλοί ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή ανεπάρκεια έχουν ιστορικό οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου ή επαναγγείωσης. Παρ'όλα αυτά, μια φυσιολογική στεφανιογραφία δεν αποκλείει την ύπαρξη μυοκαρδιακής ουλής (πχ σε μαγνητική τομογραφία καρδιάς) ή επηρεασμένη μικροκυκλοφορία των στεφανιαίων σαν εναλλακτική απόδειξη ισχαιμικής καρδιακής ανεπάρκειας. (3)

Η καρδιακή ανεπάρκεια εκτός από επίκτητη μπορεί να είναι και κληρονομούμενη όπως στις περιπτώσεις υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας, ιδιοπαθούς διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας ή αρρυθμογόνου δυσπλασίας της δεξιάς κοιλίας.(1, 9)

Τα πιο πρόσφατα δεδομένα από μια ευρωπαϊκή πιλοτική μελέτη καρδιακής ανεπάρκειας δείχνουν ότι η 12-μηνια θνητότητα από κάθε αιτία για νοσηλευόμενους και σταθερούς ασθενείς με ΚΑ κυμαίνεται μεταξύ 44% και 32% αντίστοιχα. Σε ασθενείς με ΚΑ (τόσο νοσηλευόμενους όσο και σταθερούς) οι περισσότεροι θάνατοι οφείλονται σε καρδιαγγειακές αιτίες κυρίως αιφνίδιο θάνατο και επιδεινούμενη ΚΑ. Η ολική θνητότητα είναι μεγαλύτερη στους ασθενείς με HFpEF σε σχέση με τους HFrEF. Οι νοσηλείες κυρίως οφείλονται σε μη καρδιολογικές αιτίες, ειδικά στους ασθενείς με HFpEF. Η νοσηλεία λόγω καρδιολογικού αιτίου δεν έχει αλλάξει για την περίοδο 2000-2010, ενώ οι εισαγωγές για μη καρδιολογικές αιτίες έχουν αυξηθεί.

## 1.5 Πρόγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας

Πολλοί προγνωστικοί δείκτες για επανανοσηλεία ή θάνατο έχουν αναγνωριστεί στους ασθενείς με ΚΑ, παρ'όλα αυτά η κλινική εφαρμογή τους και η ακριβής διαστρωμάτωση κινδύνου παραμένει πρόκληση. Στον Πίνακα 5 παρατίθενται οι κυριότεροι δείκτες κακής πρόγνωσης των ασθενών με ΚΑ.

**Πίνακας 5: Δείκτες κακής πρόγνωσης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (1)**

<b>Δημογραφικά στοιχεία</b>	Γήρας, άρρεν φύλο, χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση
<b>Βαρύτητα καρδιακής ανεπάρκειας</b>	ΝΥΗΑ III/IV, μεγάλη διάρκεια νόσησης από ΚΑ, μειωμένη μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου, υψηλή VE-VCO <sub>2</sub> στην καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης, αναπνοή Cheyne-Stokes, κακή απόδοση στην εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης, μειωμένη μυϊκή ισχύς, κακή ποιότητα ζωής
<b>Κλινική κατάσταση</b>	Υψηλές σφύξεις στην ηρεμία, χαμηλή αρτηριακή πίεση, κλινικά χαρακτηριστικά υπερφόρτισης όγκου (πνευμονική συμφόρηση και περιφερικό οίδημα, διάταση σφαγιτιδίων φλεβών, ηπατομεγαλία), κλινικά σημεία περιφερικής υποάρδευσης, απώλεια βάρους, αδυναμία
<b>Αναδιαμόρφωση μυοκαρδίου και βαρύτητα καρδιακής δυσλειτουργίας</b>	Χαμηλό LVEF, σοβαρή διαστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας, υψηλές πιέσεις πλήρωσης αριστερής κοιλίας, ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας, στένωση αορτικής βαλβίδας, υπερτροφία αριστερής κοιλίας, διάταση αριστερού κόλπου, δυσλειτουργία δεξιάς κοιλίας, πνευμονική υπέρταση, δυσσυγχρονισμός κοιλίων, μεγάλη υποκινησία/ακίνησία τοιχωμάτων, διευρυσμένα QRS διαστήματα, φλεγμονή ή διήθηση σε μαγνητική τομογραφία καρδιάς, ισχαιμία ή φτωχή βιωσιμότητα στην απεικόνιση
<b>Βιοδείκτες νευροορμονικής ενεργοποίησης</b>	Χαμηλό νάτριο, υψηλά νατριουρητικά πεπτιδία, υψηλή δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος, υψηλή αλδοστερόνη και κατεχολαμίνες, υψηλή τιμή ενδοθελίνης I, υψηλή τιμή ανδρομεδουλλίνης, υψηλή τιμή βασοπρεσίνης
<b>Άλλοι βιοδείκτες</b>	Δείκτες νεφρικής λειτουργίας, δείκτες φλεγμονής, δείκτες καρδιακού στρες, δείκτες μυοκαρδιακής βλάβης, μεταβολικοί δείκτες, κολλαγονικοί δείκτες, δείκτες βλάβης /δυσλειτουργίας οργάνου στόχου
<b>Γενετικός έλεγχος</b>	Συγκεκριμένες μεταλλάξεις σε κληρονομούμενες μυοκαρδιοπάθειες που σχετίζονται με υψηλό κίνδυνο αιφνίδιου θανάτου ή ταχείας προόδου ΚΑ
<b>Καρδιαγγειακές συννοσηρότητες</b>	Κολπική μαρμαρυγή, κοιλιακή αρρυθμία, μη επαναγγειούμενη στεφανιαία νόσος, προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, περιφερική αρτηριακή νόσος
<b>Μη καρδιαγγειακές συννοσηρότητες</b>	Διαβήτης, αναιμία, σιδηροπενία, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, νεφρική ανεπάρκεια, ηπατική δυσλειτουργία, υπνική άπνοια, νοητικές διαταραχές, κατάθλιψη
<b>Μη συμμόρφωση ασθενών</b>	Μη συμμόρφωση με τη θεραπεία της ΚΑ
<b>Κλινικά συμβάντα</b>	Νοσηλεία για ΚΑ, καρδιακή ανακοπή μη αναταχθείσα, εκφορτίσεις απινιδιστή

Αρκετά πολυπαραγοντικά σκορ υπολογισμού κινδύνου έχουν αναπτυχθεί για διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών με ΚΑ τα τελευταία χρόνια. Υπάρχουν πολλά παραδείγματα προγνωστικών σκορ τα οποία είναι εύκολα προσβάσιμα και προσιτά στην εφαρμογή, καθώς και η ισχύς αλλά και οι περιορισμοί των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν για την ανάπτυξή τους. Το κλινικό αισθητήριο παραμένει σημαντικό ώστε να θέσει σε πλαίσιο αυτά τα σκορ κινδύνου, αλλά μεθοδολογικά σωστά και έγκυρα σκορ ενδεχομένως να βοηθήσουν τον κλινικό ιατρό και τον ασθενή. Όπου είναι δυνατό τα προγνωστικά σκορ θα πρέπει να ενσωματώνονται στην κλινική πρακτική και να χρησιμοποιούνται με σκοπό να υπολογίσουν τον κίνδυνο των ασθενών, και μεταξύ των κλινικών ιατρών ώστε να χαρακτηρίζουν τον συνολικό κίνδυνο του ασθενούς. Μετά από συστηματική ανάλυση βρέθηκε ότι έχουν μέτρια μόνο ακρίβεια στην πρόβλεψη θανάτου, ενώ τα μοντέλα που δημιουργήθηκαν για να προβλέπουν το σύνθετο καταληκτικό σημείο «θάνατος ή επανανοσηλεία» ή μόνο «επανανοσηλεία» έχουν ακόμα φτωχότερη διακριτική ικανότητα.(10)

Πιο συγκεκριμένα, το MAGGIC σκορ αποτελεί προγνωστικό μοντέλο το οποίο έχει καλή ικανότητα ταξινόμησης του κινδύνου, με άλλα λόγια μπορεί να κατηγοριοποιεί τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σε διαφορετικά επίπεδα κινδύνου. Παρόλα αυτά η στάθμιση του μοντέλου δεν είναι τέλεια, γεγονός που οδηγεί σε ήπια υπερεκτίμηση του τριετούς κινδύνου για ασθενείς χαμηλού κινδύνου και ήπια υπερεκτίμηση κινδύνου στους ασθενείς υψηλού κινδύνου. Το μοντέλο MAGGIC και οι μελέτες που το στηρίζουν περιλάμβαναν μεγάλο αριθμό ασθενών, μακρύ χρόνο παρακολούθησης και μικρό αριθμό δεδομένων που έλειπαν από την καταγραφή των ασθενών.

Έχει ανακύψει επιτακτική ανάγκη να προκύψουν σκορ που να είναι σε θέση να εκτιμήσουν την πρόγνωση με ακρίβεια στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια εξαιτίας της μακροζωίας του πληθυσμού και του γεγονότος ότι η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας αυξάνει με την αύξηση της ηλικίας. Όταν οι κλινικοί ιατροί καλούνται να επιλέξουν προηγμένες θεραπείες καρδιακής ανεπάρκειας όπως αμφικολιακούς βηματοδότες- απινιδιστές, συσκευές υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας ή μεταμόσχευση καρδιάς, πρέπει να παρέχουν σημαντικό όγκο πληροφοριών που αφορούν την πρόγνωση κάθε ασθενούς. Παρόλα αυτά η πρόγνωση είναι δύσκολο να υπολογιστεί. Για το λόγο αυτό, τα εργαλεία υπολογισμού κινδύνου είναι απαραίτητα. Πολυπαραγοντικά μοντέλα υπολογισμού κινδύνου μπορούν να ενσωματώσουν πολλούς παράγοντες κινδύνου που εκπροσωπούν διαφορετικά παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά, παρέχοντας καλύτερη εκτίμηση. Πολλά μοντέλα εκτίμησης κινδύνου έχουν προταθεί, για παράδειγμα το Seattle Heart Failure Model, το Heart Failure Survival Score, και το σκορ HF-ACTION. Εντούτοις, αυτά τα προγνωστικά μοντέλα βασίζονται σε πληροφορίες που αφορούν χαρακτηριστικά ασθενών που δεν είναι πάντα άμεσα διαθέσιμα (πχ. αριθμός λεμφοκυττάρων, ουρικό οξύ και ολική χοληστερόλη για το Seattle Heart Failure Model, μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου για το Heart Failure Survival Score κτλ.). Αντίθετα, το MAGGIC σκορ για την εκτίμηση κινδύνου στην καρδιακή ανεπάρκεια, είναι πράγματι ελκυστικό διότι οι 13 μεταβλητές του μοντέλου είναι βασικά και καθολικά διαθέσιμες. Η κλινική χρήση του είναι επίσης εύκολη και η πρόσβαση σε αυτό απλή. Το σκορ MAGGIC είναι διαθέσιμο διαδικτυακά στην ιστοσελίδα [www.heartfailure.risk.org](http://www.heartfailure.risk.org) και παρέχει εκτίμηση θνητότητας

από κάθε αιτία σε 1 και 3 έτη για ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια τόσο με μειωμένο όσο και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας - εύκολα μεταφράζεται από τους κλινικούς και είναι χρήσιμο τόσο για τους ίδιους όσο και για τους ασθενείς. Επιπλέον, επιτρέπει δύο μεταβλητές να είναι άγνωστες, διευκολύνοντας έτσι τη χρήση του ακόμα και όταν κάποιες από τις 13 βασικές παραμέτρους λείπουν από την καταγραφή.(11)

## **1.6 Υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση και πρόγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας**

### **✓ Εκτίμηση συστολικής λειτουργίας αριστερής κοιλίας**

Για την εκτίμηση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας, από τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες, προτείνεται η τροποποιημένη μέθοδος Simpson' s. Ο τελοδιαστολικός όγκος αριστερής κοιλίας (LVEDV: Left ventricle end-diastolic volume) και ο τελοσυστολικός όγκος (LVESV: left ventricle end-systolic volume) μετρώνται από την κορυφαία τομή τεσσάρων και δύο κοιλοτήτων. Αυτή η μέθοδος βασίζεται σε ακριβή ιχνηλάτηση των ορίων του ενδοκαρδίου. Σε περιπτώσεις κακής ποιότητας εικόνας, τα σκιαγραφικά μέσα ηχωναντίθεσης (contrast media) πρέπει να χρησιμοποιούνται με σκοπό να βελτιωθεί η οριοθέτηση του ενδοκαρδίου. Η μέτρηση των τμηματικών διαταραχών κινητικότητας των καρδιακών τοιχωμάτων, ίσως χρειάζεται για ασθενείς με υποψία στεφανιαίας νόσου ή μυοκαρδίτιδας.

Η τρισδιάστατη (3D) ηχοκαρδιογραφία βελτιώνει την ποσοτικοποίηση των όγκων και του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας και έχει μεγαλύτερη ακρίβεια συγκριτικά με τιμές που προκύπτουν από τη μαγνητική τομογραφία καρδιάς (MRI). Οι τεχνικές Doppler επιτρέπουν τον υπολογισμό των αιμοδυναμικών μεταβλητών, όπως τον όγκο παλμού (Stroke Volume - SV και Stroke Volume Index - SVI), και την καρδιακή παροχή (Cardiac Output - CO), που βασίζονται στο ολοκλήρωμα ταχύτητας - χρόνου (Velocity Time Integral - VTI) στο χώρο εξόδου αριστερής κοιλίας.

Τα τελευταία χρόνια, οι παράμετροι του ιστικού Doppler (κύμα S) και οι τεχνικές παραμόρφωσης (strain και strain rate) έχουν αποδειχθεί αναπαραγωγίσιμες και εύχρηστες για κλινική χρήση, ειδικά για την ανίχνευση πολύ μικρών διαταραχών της συστολικής λειτουργίας σε προκλινικό στάδιο, όμως οι μετρήσεις ποικίλουν μεταξύ μελετητών και εκδόσεων λογισμικών.

### **✓ Εκτίμηση διαστολικής λειτουργίας αριστερής κοιλίας**

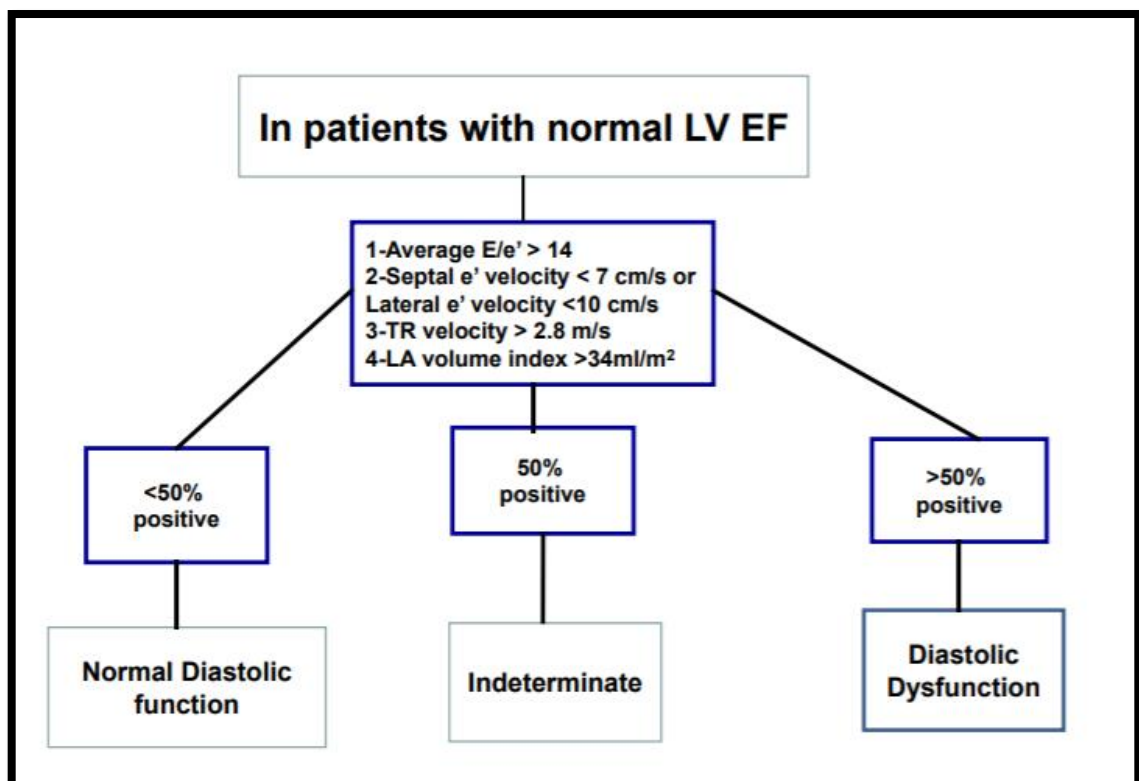
Η διαστολική δυσλειτουργία φαίνεται να είναι η υποκείμενη παθοφυσιολογική ανωμαλία σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF) και ενδεχομένως σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και ενδιάμεσο κλάσμα εξώθησης (HFmrEF), και έτσι η εκτίμησή της παίζει σημαντικό ρόλο στη



διάγνωση. Παρ'όλο που η ηχωκαρδιογραφία αποτελεί προς το παρόν τη μοναδική τεχνική απεικόνισης που μπορεί να επιτρέψει τη διάγνωση της διαστολικής δυσλειτουργίας, δεν υπάρχει κάποια ηχωκαρδιογραφική παράμετρος που από μόνη της να χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της διαστολικής δυσλειτουργίας. Για το λόγο αυτό προτείνεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες μια αναλυτική ηχωκαρδιογραφική μελέτη που θα περιλαμβάνει όλες τις μετρήσεις δυο διαστάσεων (2D) και όλες τις παραμέτρους του ιστικού Doppler.

Επιγραμματικά, μιας και ξεφεύγει από το σκοπό αυτής της διατριβής, η διαστολική δυσλειτουργία σε ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης εκτιμάται από 4 μεταβλητές: α) το χρόνο μέγιστης ταχύτητας κίνησης του μιτροειδικού δακτυλίου στη φάση της ταχείας πλήρωσης της αριστερής κοιλίας -  $e'$  (διαφραγματικό  $e' < 7$  cm/sec, πλάγιο  $e' < 10$  cm/sec), β) το λόγο  $E/e' > 14$ , όπου E : ο χρόνος της μέγιστης ταχύτητας στη φάση της ταχείας πλήρωσης, που αντανακλά την κλίση πίεσης μεταξύ αριστερού κόλπου και κοιλίας, γ) το δείκτη όγκου αριστερού κόλπου (Left Atrial Volume Index - LAVI)  $> 34$  ml/m<sup>2</sup> και δ) την μέγιστη ταχύτητα δια της τριγλώχινας βαλβίδας  $V_{max}$  TR  $> 2.8$  m/sec. Η διαστολική λειτουργία είναι φυσιολογική αν πάνω από μισές των προαναφερθέντων διαθέσιμων παραμέτρων είναι εντός των φυσιολογικών τιμών αναφοράς. Η μελέτη θεωρείται ημιτελής και μη διαγνωστική όσον αφορά το χαρακτηρισμό της διαστολικής δυσλειτουργίας αν οι μισές από τις παραμέτρους δεν κατέστη δυνατόν να μετρηθούν.(12) Τα ανωτέρω συνοψίζονται στο Σχήμα 2.

**Σχήμα 2:** Αλγόριθμος διάγνωσης διαστολικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (13)



Σε ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης, το πρότυπο της διαμιτροειδικής ροής συνήθως είναι αρκετό για να αναγνωρίσει ασθενείς με αυξημένες πιέσεις πλήρωσης στον αριστερό κόλπο και ο χρόνος επιβράδυνσης της ταχύτητας ροής μετά την ταχεία πλήρωση της αριστερής κοιλίας (DT- Deceleration Time) είναι σημαντικός δείκτης έκβασης.

Σε ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης ή φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης και μυοκαρδιακή νόσο, αν ο λόγος  $E/A \leq 0.8$  (όπου A: η μέγιστη ταχύτητα κατά τη διάρκεια της κοιλιακής συστολής) με τη μέγιστη ταχύτητα  $E \leq 50$  cm/sec, τότε η μέση πίεση στον αριστερό κόλπο (Left Atrial Pressure -LAP) είναι είτε φυσιολογική είτε μειωμένη και ο ασθενής έχει διαστολική δυσλειτουργία Grade I.

Σε ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης ή φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης και μυοκαρδιακή νόσο αν ο λόγος  $E/A \geq 2$ , τότε η μέση πίεση στον αριστερό κόλπο LAP είναι αυξημένη και ο ασθενής έχει διαστολική δυσλειτουργία Grade III. Ο χρόνος υποδιπλασιασμού ταχύτητας (Deceleration Time: DT) είναι συνήθως μικρός σε ασθενείς με HFpEF και περιοριστικό πρότυπο πλήρωσης ( $DT < 160$  m/sec). Παρ'όλα αυτά σε ασθενείς με HFpEF, ο DT μπορεί να είναι φυσιολογικός παρά τις αυξημένες πιέσεις του αριστερού κόλπου.

Σε ασθενείς με μειωμένο ή φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης και μυοκαρδιακή νόσο, αν  $E/A \leq 0.8$  με τη μέγιστη ταχύτητα  $E > 50$  cm/sec ή  $E/A > 0.8$  αλλά  $< 2$ , τότε χρειάζονται περισσότερες παράμετροι προκειμένου να χαρακτηριστεί το πρότυπο της διαστολικής λειτουργίας. Αυτές είναι η μέγιστη ταχύτητα δια της τριγλώχινας βαλβίδας ( $V_{max} TR$ ), ο λόγος  $E/e'$  και ο μέγιστος δείκτης όγκου στον αριστερό κόλπο (LAVI).

Οι οριακές τιμές των ανωτέρω είναι οι εξής: μέγιστη ταχύτητα δια της τριγλώχινας  $V_{max} TR > 2.8$  m/sec, μέσος λόγος  $E/e' > 14$ , και μέγιστος όγκος αριστερού κόλπου  $LAVI > 34$  mL/m<sup>2</sup>.

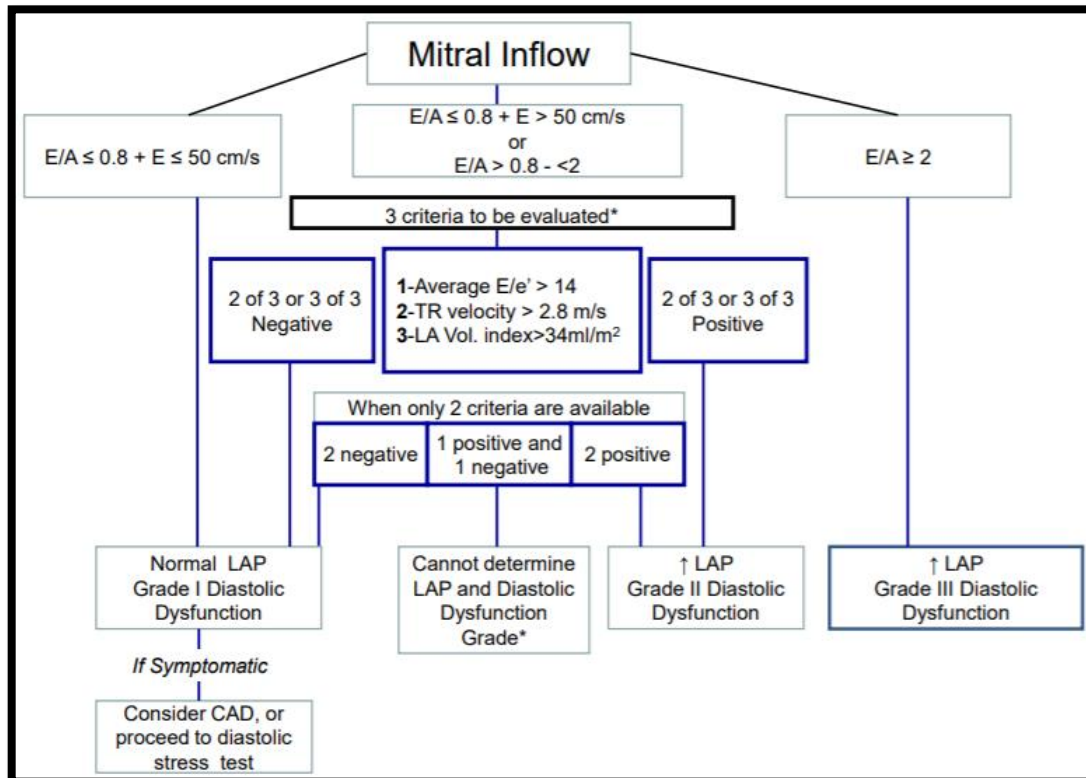
Αν δύο από τις παραμέτρους είναι διαθέσιμες και μάλιστα και οι δύο ξεπερνούν τις τιμές αναφοράς, τότε η LAP είναι αυξημένη και ο ασθενής πάσχει από διαστολική δυσλειτουργία Grade II.

Αν δύο από τις παραμέτρους είναι διαθέσιμες και μάλιστα και οι δύο δεν ξεπερνούν τις τιμές αναφοράς, τότε πίεση στον αριστερό κόλπο (LAP) είναι φυσιολογική και ο ασθενής έχει διαστολική δυσλειτουργία Grade I.

Αν δύο από τις παραμέτρους είναι διαθέσιμες και μάλιστα και οι δύο διαφωνούν όσον αφορά τα αποτελέσματα με βάση τις τιμές αναφοράς ή όταν μόνο μια παράμετρος είναι διαθέσιμη, η μελέτη αδυνατεί να υπολογίσει την πίεση στον αριστερό κόλπο (LAP) και θεωρείται μη διαγνωστική για αυτό το σκοπό. Σε ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης, η μελέτη της ροής διά των πνευμονικών φλεβών ο λόγος S/D (όπου S: συστολή, D: διαστολή) μπορεί να χρησιμοποιηθεί αν μια από τις τρεις παραμέτρους δεν είναι διαθέσιμη. Σε φυσιολογικούς ασθενείς το S είναι

μεγαλύτερο από το D, και αυτό γιατί ο αριστερός κόλπος γεμίζει κυρίως στη φάση της συστολής. Καθώς όμως οι πιέσεις πλήρωσης της αριστερής κοιλίας αυξάνονται κατά τη διαστολική δυσλειτουργία, όλο και περισσότερο η κοιλία πληρούται με αίμα κατά τη διάρκεια της πρωτοδιαστολής και κατά συνέπεια το κύμα D μεγαλώνει. Λόγος  $S/D < 1$  αντιστοιχεί σε αυξημένη πίεση του αριστερού κόλπου (LAP). Τα ανωτέρω συνοψίζονται στο Σχήμα 3.

**Σχήμα 3:** Αλγόριθμος διάγνωσης διαστολικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (13)



✓ **Εκτίμηση λειτουργικότητας δεξιάς κοιλίας και πίεσης στην πνευμονική αρτηρία.**

Μια υποχρεωτική παράμετρος κατά την ηχοκαρδιογραφική μελέτη είναι η εκτίμηση της δομής της δεξιάς κοιλίας, περιλαμβανομένων των διαστάσεων της δεξιάς κοιλίας και του δεξιού κόλπου, η εκτίμηση της συστολικής λειτουργικότητας της δεξιάς κοιλίας και της πίεσης στην πνευμονική αρτηρία. Μεταξύ των παραμέτρων που αντανακλούν τη λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας, οι ακόλουθες μετρήσεις είναι ιδιαίτερης σημασίας: α) η συστολική μετατόπιση του τριγωνικού δακτυλίου (TAPSE- tricuspid annular plane systolic excursion) - παθολογικό TAPSE <17mm και β) η παράμετρος  $s'$ : μέγιστη συστολική ιστική ταχύτητα στο πλάγιο τμήμα του τριγωνικού δακτυλίου  $s' < 9.5$  cm/s (tricuspid lateral annular plane systolic velocity – και καταδεικνύουν συστολική δυσλειτουργία δεξιάς κοιλίας.

Η συστολική πίεση στην πνευμονική αρτηρία (Pulmonary Artery Systolic Pressure - PASP) μπορεί να υπολογισθεί από μια καλή καταγραφή του μέγιστου παλινδρομούντος όγκου από την τριγλώχινα βαλβίδα και την κλίση πίεσης στην τριγλώχινα, μαζί με την εκτίμηση της πίεσης στο δεξιό κόλπο με βάση το μέγεθος της κάτω κοίλης φλέβας και την αναπνευστική της διακύμανση. Η εκτίμηση του μεγέθους της δεξιάς κοιλίας θα πρέπει στη ρουτίνα να υπολογίζεται με συμβατική δισδιάστατη ηχοκαρδιογραφία χρησιμοποιώντας πολλαπλά ακουστικά παράθυρα, και η τελική ηχοκαρδιογραφική έκθεση θα πρέπει να περιλαμβάνει τόσο ποσοτικές όσο και ποιοτικές παραμέτρους. Σε εργαστήρια με εμπειρία, η μέτρηση των όγκων της δεξιάς κοιλίας ίσως βοηθά τους κλινικούς διαγνωστικά και συστήνεται η χρήση τρισδιάστατης ηχοκαρδιογραφίας. Σε εξειδικευμένα κέντρα ίσως βοηθά επιπρόσθετα στην ποσοτικοποίηση της λειτουργικότητας της δεξιάς κοιλίας, η χρήση ηχοκαρδιογραφίας αντίχενυσης τοιχωματικών σημάτων (speckle tracking) σε τριών διαστάσεων ηχοκαρδιογραφία. (1)

### ✓ Υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες και πρόγνωση στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια.

Από μελέτες σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια έχει φανεί ότι συμβατικοί δείκτες Doppler και παράμετροι ιστικού Doppler - TDI σχετίζονται με τη λειτουργική κατάσταση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. (14) Ο λόγος E/e', που πιθανότατα αντανάκλα την υψηλή τελοδιαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας, έχει αποδειχθεί το καλύτερο μέτρο κατηγοριοποίησης των ασθενών σε λειτουργική κατάσταση NYHA III και IV και σχετίζεται επίσης με την καρδιακή θνητότητα και τη νοσηλεία για επιδεινούμενη καρδιακή ανεπάρκεια. (15) Στο συμπέρασμα ότι ο λόγος E/e' είναι ισχυρός προγνωστικός δείκτης για μελλοντικά καρδιακά συμβάντα σε σχέση με συμβατικές παραμέτρους συστολικής, διαστολικής και συνολικής απόδοσης της αριστεράς κοιλίας κατέληξε επίσης μια μελέτη των Acil T et al (16), στην οποία μελετήθηκαν 132 ασθενείς με χρόνια συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Ακόμη σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια ανεξαρτήτως κλάσματος εξώθησης, η αυξημένη διάμετρος της κάτω κοίλης φλέβας μπορεί να προβλέψει αυξημένο κίνδυνο για ανεπιθύμητα συμβάντα. (17)

## 2. ΟΞΕΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

### 2.1 Ορισμός - Επιδημιολογία

Οξεία καρδιακή ανεπάρκεια (ΟΚΑ) ορίζεται η ταχεία έναρξη ή επιδείνωση συμπτωμάτων και σημείων καρδιακής ανεπάρκειας που απαιτεί άμεση ιατρική εκτίμηση και θεραπεία και συνήθως οδηγεί σε νοσηλεία του ασθενούς. Η ΟΚΑ αποτελεί την πρώτη αιτία εισαγωγής στο νοσοκομείο για ηλικιωμένους ασθενείς στο δυτικό κόσμο και παρά τις εξελίξεις σε φαρμακευτική και επεμβατική θεραπεία, εμφανίζει ακόμη υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας. Για το λόγο αυτό η ΟΚΑ αποτελεί μείζον θέμα δημόσιας υγείας, ένα μεγάλο οικονομικό βάρος και μια πρόκληση για τη σύγχρονη έρευνα των καρδιαγγειακών νοσημάτων. (18) Πολλές μεγάλες σειρές καταγραφής (19) όπως η ADHERE (20) και η OPTIMIZE-HF (21) που έλαβαν χώρα στις ΗΠΑ, καθώς και οι EHFS I (22) και II (23) στην Ευρώπη παρέχουν επιδημιολογικά δεδομένα και πληροφορίες που μας βοηθούν να σκιαγραφήσουμε καλύτερα το προφίλ των ασθενών που εμφανίζονται με ΟΚΑ. Οι ασθενείς αυτοί είναι συνήθως >70 ετών και κατά 50% είναι άνδρες. Είναι σύνηθες από το ιστορικό τους να πάσχουν ήδη από χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια - οξεία απορρύθμιση χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, ενώ οι περιπτώσεις νέας εμφάνισης - de novo ΟΚΑ είναι περίπου 1 στα 4 ή 1 στα 3 περιστατικά. Το 50% των ασθενών με ΟΚΑ έχουν διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, και εμφανίζουν συννοσήλευμα συννοσηροτήτων - περίπου 40% εξ' αυτών έχουν ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, 25% - 35% έχουν νεφρική ανεπάρκεια και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, ενώ 15 - 30% εμφανίζουν αναιμία. Τα προαναφερθέντα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΟΚΑ συνοψίζονται στον Πίνακα 6. (19) Η θνησιμότητα αυτών των ασθενών στη διάρκεια της νοσηλείας τους κυμαίνεται από 4% ως 7%. Η μοναδική μελέτη καταγραφής που κατέδειξε μεγαλύτερα ποσοστά θνησιμότητας (11%) ήταν η ALARM-HF (24) και αυτό ενδεχομένως επειδή είχε συμπεριλάβει πολλούς ασθενείς με καρδιογενή καταπληξία. Ο Πίνακας 7 καταγράφει τις εκβάσεις των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια σε διάφορες μελέτες. Η μέση διάρκεια νοσηλείας για ασθενείς με ΟΚΑ είναι 4 – 11 ημέρες. Η θνητότητα μετά το εξιτήριο και για τους 3 πρώτους μήνες υπολογίζεται 7% ως 11%, ενώ στον 1<sup>ο</sup> χρόνο περίπου 36%. Λιγότεροι από τους μισούς ασθενείς με ΟΚΑ πεθαίνουν λόγω προόδου της καρδιακής ανεπάρκειας - όπως έχει φανεί από τη μελέτη EVEREST (25), 41% των ασθενών με ΟΚΑ πεθαίνουν λόγω επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας, 26% πεθαίνουν αιφνίδια, και 13% λόγω συννοσηροτήτων από μη καρδιαγγειακά αίτια. Ενώ τα ποσοστά ενδονοσοκομειακής θνησιμότητας είναι μεγαλύτερα για ασθενείς με ΟΚΑ και μειωμένο κλάσμα εξώθησης συγκριτικά με εκείνους με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, τα ποσοστά περίπου εξισώνονται μετά το εξιτήριο από το νοσοκομείο. Οι επανανοσηλείες για ΟΚΑ αποτελούν μεγάλο κοινωνικοοικονομικό πρόβλημα. Αναφέρεται ότι περίπου το ένα τέταρτο των ασθενών με ΟΚΑ θα επανεισαχθούν εντός 3 μηνών, ενώ τα δύο τρίτα εντός του έτους. Έχει φανεί ότι υπάρχει μια κατανομή με δύο κορυφές όσον αφορά τις επανανοσηλείες αυτών των ασθενών - η πρώτη περίπου μεταξύ 2<sup>ου</sup> και 3<sup>ου</sup> μήνα από το εξιτήριο, και η όψιμη κατά το τελικό στάδιο του συνδρόμου, και διαχωρίζονται από μια μακρά φάση πλατό με χαμηλά ποσοστά εισαγωγών.

**Πίνακας 6:** Χαρακτηριστικά ασθενών με ΟΚΑ από διάφορες καταγραφές (19)

	ADHERE	OPTIMIZE-HF	EHFS I	EHFS II	ESC-HF Pilot (AHF arm)	ALARM-HF
Ασθενείς, αριθμός	105.388	48.612	11.327	3.580	1.892	4.953
Ηλικία, μέση τιμή, έτη	72	73.1	71	69.9	70	66-70
Φύλο, άρρεν, %	48	48	53	61	63	62
Ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας, %	75	87	65	63	75	64
Αρτηριακή υπέρταση, %	72	71	53	62.5	61.8	70.2
Στεφανιαία νόσος, %	57	50	68	53.6	50.7	30.7
Σακχαρώδης διαβήτης, %	44	42	27	32.8	35.1	45.3
Κολπική μαρμαρυγή, %	31	31	43	38.7	43.7	24.4
Νεφρική δυσλειτουργία, %	30	30	17	16.8	26	21.4
Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, %	31	28		19.3		24.8
Αναιμία, %				14.7	31.4	14.4

**Πίνακας 7:** Οξεία καρδιακή ανεπάρκεια: έκβαση σε διάφορες μελέτες καταγραφής (19)

	ADHERE	OPTIMIZE-HF	EHFS I	EHFS II	ESC-HF Pilot (AHF arm)	ALARM-HF
Ασθενείς, αριθμός	105.388	48.612	11.327	3.580	1.892	4.953
Ενδονοσοκομειακή θνητότητα, %	4	4	6.9	6.7	3.8	11
Ημέρες νοσηλείας, μέση τιμή	4	4	11	9	8	6
Θνητότητα σε 30-90 ημέρες, %	11.2 (30 ημέρες)	9 (60-90 ημέρες)	6.6 (90 ημέρες)			
Θνητότητα σε 1 έτος, %	36					
Επανανοσηλεία (χρονική περίοδος από το εξιτήριο)	22.1 (30 ημέρες) 65.8 (1 έτος)	30 (60-90 ημέρες)	24 (90 ημέρες)			

## 2.2 Παθοφυσιολογία οξείας καρδιακής ανεπάρκειας

Η παθοφυσιολογία της ΟΚΑ είναι πολύπλοκη και όχι ακόμη πλήρως κατανοητή - για το λόγο αυτό η ΟΚΑ έχει λάβει το χαρακτηρισμό σύνδρομο. Με δεδομένη την ποικιλομορφία στην κλινική της εικόνα, τους πολλούς εμπλεκόμενους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς και το μεγάλο αριθμό εκλυτικών παραγόντων, η παθοφυσιολογία της ΟΚΑ αποτελεί τα τελευταία χρόνια αντικείμενο έρευνας στο πεδίο των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Σαν βάση στην παθοφυσιολογία της ΟΚΑ δεχόμαστε ότι εξαρχής η βλάβη αφορά την καρδιά (οξεία μυοκαρδιακή βλάβη και αναδιαμόρφωση) συνοδευόμενη από δυσλειτουργία στη συστηματική και πνευμονική κυκλοφορία (συμπεριλαμβανομένης της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας), με τελικό αντίκτυπο την οξεία και σοβαρή αιμοδυναμική επιβάρυνση. Ωστόσο η ακριβής προέλευση της ΟΚΑ δεν είναι γνωστή, αλλά πολλά γενικότερα φαινόμενα φαίνεται να συμμετέχουν σε αυτή, όπως η νευροορμονική ενεργοποίηση, η συστηματική φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες. Επιπλέον έχει φανεί πως σημαντικό ρόλο στο μηχανισμό της ΟΚΑ καταλαμβάνει και η δυσλειτουργία άλλων οργάνων όπως οι νεφροί και το ήπαρ. Τελικά δηλαδή, η οξεία καρδιακή ανεπάρκεια δεν είναι μια συγκεκριμένη νοσολογική οντότητα, αλλά η κοινή κλινική εικόνα διαφορετικών ετερογενών καρδιακών ανωμαλιών. (26)

**Σχήμα 4:** Παθοφυσιολογία της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας (26)



- **Αιμοδυναμική επιβάρυνση και προσαρμογή**

Η αρχική και κλασική μελέτη της καρδιακής ανεπάρκειας βασίστηκε στην ανάγκη του οργανισμού να διατηρήσει την καρδιακή παροχή που καλύπτει τις μεταβολικές του ανάγκες. Σε συνθήκες μυοκαρδιακής βλάβης (απώλεια συσπαστικότητας, εγγενή προβλήματα του μυοκαρδίου και ανεπάρκεια βαλβίδας), υπάρχει μείωση στο κλάσμα εξώθησης και αύξηση στους τελοδιαστολικούς όγκους και την τελοδιαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας, η οποία προκαλεί αύξηση στην κοιλιακή σύσπαση με σκοπό να εκμεταλλευτεί την καρδιακή εφεδρεία. Επιπλέον, ο μηχανισμός Frank-Starling ενεργοποιείται σχεδόν ταυτόχρονα με την ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος, καταλήγοντας σε μια αύξηση της συσπαστικότητας, που με τη σειρά της οδηγεί σε άμεση βελτίωση των αρχικών συνθηκών. Όταν η συνθήκη αυτή επιμένει, η προσαρμοστική απάντηση γίνεται ανάδρομα και οδηγεί σε αλλαγές στη μορφή και λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, ένα φαινόμενο γνωστό ως κοιλιακή αναδιαμόρφωση. Η αναδιαμόρφωση αλλάζει την ηλεκτρική σύζευξη και την κοιλιακή λειτουργία και τελικά οδηγεί σε ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας.

Αυτή η αιμοδυναμική εξήγηση είναι εύκολη και χρήσιμη, αλλά συνυφασμένη πρωτίστως με την δυσλειτουργία των κοιλιών και είναι απλοϊκή. Το μυοκάρδιο και οι δυο κοιλίες αλληλοεπιδρούν και θα πρέπει να θεωρούνται μια συνέχεια, στην οποία η υπερφόρτιση της μιας συνιστώσας επιβαρύνει τις υπόλοιπες. Η δεξιά κοιλία διαφέρει από την αριστερή σε πολλά σημεία. Η δεξιά κοιλία είναι λεπτότερη (8-11 mm έναντι 2-3 mm). Δομικά υπάρχει μια διαφορετική αναλογία α μυοσίνης στις μυϊκές ίνες και η απάντηση στο αδρενεργικό ερέθισμα και τη στεφανιαία άρδευση είναι διαφορετική. Αυτό παρέχει σημαντική προσαρμοστικότητα στη δεξιά κοιλία που την καθιστά ικανή να προσαρμόζεται εύκολα στις μεγάλες αλλαγές στον όγκο και τη φλεβική επιστροφή, η οποία συνεχώς προκύπτει από αλλαγές στην αρτηριακή πίεση, τη στάση του σώματος, τις αναπνευστικές κινήσεις και την απάντηση στη δοκιμασία Valsalva.

Η οξεία υπερφόρτιση της δεξιάς κοιλίας (πχ επιπωματισμός, πνευμονική θρομβοεμβολή, οξεία βαλβιδική νόσος) παρεμποδίζει την σωστή πλήρωση της αριστερής κοιλίας και καταλήγει σε μειωμένη καρδιακή παροχή. Αυτή η κατάσταση με τη σειρά της οδηγεί σε υποξαιμία και φτωχή άρδευση της δεξιάς κοιλίας, η οποία δυσλειτουργεί περαιτέρω και γεννά τον παθολογικό φαύλο κύκλο που μπορεί ταχέως να οδηγήσει σε θάνατο.

Ο ρυθμιστικός ρόλος της δεξιάς κοιλίας είναι σημαντικός. Στην πραγματικότητα, η δυσλειτουργία της αποκαλύφθηκε τα τελευταία χρόνια ως βασικός παθοφυσιολογικός και προγνωστικός παράγων, ειδικά σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης.



- **Νευροορμονική ενεργοποίηση**

Η αυξημένη αδρενεργική ενεργοποίηση και το σύστημα ρενίνης - αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης ως αντισταθμιστικοί ρυθμιστικοί μηχανισμοί σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια στα αρχικά στάδια της νόσου είναι χρήσιμοι διότι υποβοηθούν την καρδιακή παροχή μέσω ενίσχυσης της συσπαστικότητας, κατακράτησης νατρίου και νερού αλλά και περιφερικής αγγειοσύσπασης. Όμως, η παρατεταμένη και εκτεταμένη νευροορμονική ενεργοποίηση έχει αρνητικές επιδράσεις σε χρόνια βάση, παίζει κεντρικό ρόλο στην πρόοδο της καρδιακής ανεπάρκειας αλλά και στις βλάβες άλλων οργάνων στόχων κυρίως μέσω του πολλαπλασιασμού των ινοβλαστών, της εναπόθεσης εξωκυττάριας ουσίας και του οξειδωτικού στρες. Περιλαμβάνει το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, το σύστημα ρενίνης - αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης, την αργινίνη - βαζοπρεσσίνη, την ενδοθηλίνη 1, την ανδρομεδουλλίνη και τα νατριουρητικά πεπτίδια.

Η ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος βοηθά στην αύξηση της συσπαστικότητας, της καρδιακής συχνότητας και της αγγειοσύσπασης μέσω απελευθέρωσης νορεπινεφρίνης, ενώ προάγει και την έκκριση ρενίνης. Παρ' όλα αυτά σε υψηλές συγκεντρώσεις η νορεπινεφρίνη συνδέεται με πτωχή πρόγνωση και αυξημένη θνησιμότητα.

Το σύστημα ρενίνης - αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης ενεργοποιείται ως απάντηση στη νεφρική υποάρδευση, αυξάνοντας την παραγωγή ρενίνης και τελικά μέσω του καταρράκτη την παραγωγή αγγειοτενσίνης II, η οποία αυξάνει τη σπειραματική διήθηση διατηρώντας μια κατώτερη τιμή GFR. Ταυτόχρονα παρατηρείται αύξηση της αλδοστερόνης που οδηγεί σε κατακράτηση ύδατος και άλατος. Αυτό το σύστημα αρχικά βοηθά, αλλά μακροπρόθεσμα επιδεινώνει την μυοκαρδιακή δυσλειτουργία και αυξάνει τη θνησιμότητα. Αύξηση στην τιμή της αλδοστερόνης στον ορό έχει συσχετιστεί με μακροπρόθεσμες εκβάσεις μετά από νοσηλεία για ΟΚΑ. Παρόλο που οι συνηθισμένες του συστήματος ρενίνης - αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης έχουν συνδεθεί σε διάφορες μελέτες με τη βαρύτητα της καρδιακής ανεπάρκειας και έχουν αποτελέσει θεραπευτικό στόχο σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, ο ρόλος τους στην πρόβλεψη της πρόγνωσης και την υποκείμενη παθοφυσιολογία της ΟΚΑ δεν έχει κατανοηθεί πλήρως. (25)

Η βασοπρεσσίνη και η αντιδιουρητική ορμόνη επίσης εκκρίνονται σε ΟΚΑ. Η αλδοστερόνη όπως αναφέρθηκε κατακρατά νάτριο αυξάνοντας την ωσμωτικότητα και έτσι εκλύεται αντιδιουρητική ορμόνη, η οποία παρεμβαίνει στην απορρόφηση ύδατος και με αυτό τον τρόπο ρυθμίζει τον όγκο αίματος και την πίεση.

Τα νατριουρητικά πεπτίδια παίζουν βασικό ρόλο στο σύνθετο νευροορμονικό δίκτυο. Υπάρχουν τουλάχιστον 5 υπότυποι πεπτιδίων : κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο (ANP ή τύπος A), εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο (BNP ή τύπος B) και οι τύποι C, D και V. Τα πιο διαδεδομένα είναι τα ANP και BNP και απελευθερώνονται σε συνθήκες φόρτισης του κολπικού και κοιλιακού τοιχώματος αντίστοιχα. Η ταχύτητα δράσης τους ποικίλει και δρουν στους νεφρούς, τα αγγεία και το συμπαθητικό νευρικό

σύστημα - δράσεις που μεταφράζονται σε φλεβική και αρτηριακή αγγειοδιαστολή. (26) Η αγγειοδιαστολή στο προσαγωγό νεφρικό αρτηριόλιο και η αγγειοσύσπαση στο απαγωγό σε συνδυασμό με την επίδραση στα εσπειραμένα σωληνάρια αυξάνουν τη νεφρική κάθαρση.

- **Συστηματική φλεγμονή**

Η φλεγμονή έχει ιδιαίτερη σημασία στην παθοφυσιολογία της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας. Οι αιμοδυναμικές διαταραχές (υποάρδευση και συμφόρηση) μπορούν να θεωρηθούν βασικές συνέπειες της καρδιακής ανεπάρκειας, που ακολουθούνται από νευροορμονικές διαταραχές που δρουν αντισταθμιστικά. Παρ' όλα αυτά ο χρονισμός της καρδιακής ανεπάρκειας και η ταυτόχρονη συμμετοχή και άλλων οργάνων ενεργοποιούν τη φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες και την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία της ΟΚΑ. Πολλοί φλεγμονώδεις δείκτες έχουν μελετηθεί και συσχετιστεί με το σύνδρομο της ΟΚΑ, ενώ έχει αποδειχθεί και ο προγνωστικός τους ρόλος. Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) το πρώτο μόριο που συσχετίστηκε με την καρδιακή ανεπάρκεια, αυξάνεται κατά τη νοσηλεία για ΟΚΑ και μειώνεται καθώς τα σημεία και συμπτώματα υποχωρούν. Ο παράγοντας ιστικής νέκρωσης Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) σχετίζεται με δομικές και λειτουργικές αλλαγές στο μυοκάρδιο (ίνωση, αναδιαμόρφωση, απόπτωση). Τα επίπεδά του είναι αυξημένα στην καρδιακή ανεπάρκεια και σχετίζονται με τη σοβαρότητά της και τη θνησιμότητα. Οι ιντερλευκίνες (IL-1, 6 και 18) παίζουν βασικό ρόλο στην παθογένεση της καρδιακής ανεπάρκειας, καθώς δρουν στο μυοκαρδιακό κύτταρο ενεργοποιώντας μηχανισμούς νέκρωσης και απόπτωσης. Επίσης, ο υποδοχέας ST-2 είναι αυξημένος κατά τη νοσηλεία για ΟΚΑ και σχετίζεται με τη βαρύτητα της νόσου, το μυοκαρδιακό στρες, τη φλεγμονή και την πρόγνωση. (26, 27)

- **Οξειδωτικό στρες**

Η χρόνια υποβόσκουσα συστηματική φλεγμονή συνοδεύεται από αυξημένο οξειδωτικό στρες. Σημαντική συνέπεια της εμμένουσας φλεγμονώδους διεργασίας είναι η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου (NO), ενός ισχυρού αγγειοδιασταλτικού. Η περίσσεια αντιδραστικών ριζών οξυγόνου και η μείωση του NO προωθούν την εμφάνιση ενός προφλεγμονώδους και προϊνωτικού φαινοτύπου που εντείνει την μυοκαρδιακή νέκρωση και προάγει την αναδιαμόρφωση. Το αποτέλεσμα είναι ένας φαύλος κύκλος που διαιωνίζει τις αιμοδυναμικές και νευροορμονικές ανωμαλίες και ευνοεί την πρόοδο της καρδιακής ανεπάρκειας. Το οξειδωτικό στρες λόγω δυσλειτουργίας κι άλλων οργάνων επιδεινώνει περαιτέρω τις υπάρχουσες διαταραχές. Αυξήσεις στο ουρικό οξύ ενισχύουν την δράση του ενζύμου ξανθινοξειδάση και κατά συνέπεια αυξάνουν το οξειδωτικό στρες. Έχει φανεί ότι οι συγκεκριμένες ενισχύσεις των ισοπροστανοειδών σχετίζονται με τη βαρύτητα της καρδιακής ανεπάρκειας και αποτελούν ανεξάρτητο δείκτη θνησιμότητας. Η έκταση της φλεγμονής και η ενεργοποίηση του ενδοθηλίου σε πολλές περιοχές εξηγεί όχι μόνο την μυοκαρδιακή βλάβη αλλά και την συμμετοχή άλλων οργάνων στην παθοφυσιολογία της ΟΚΑ. (26)

- **Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία**

Η ΟΚΑ χαρακτηρίζεται από συστηματική ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που πολλοί ερευνητές έχουν αποκαλέσει οξεία ενδοθηλίτιδα. Αυτή η δυσλειτουργία ίσως οφείλεται σε ανισορροπία νευροορμονικού συστήματος, φλεγμονώδους διαδικασίας και οξειδωσης μεταξύ συστηματικής κυκλοφορίας και μυοκαρδιακών κυττάρων, καθώς και σε άλλους απροσδιόριστους παράγοντες οι οποίοι κλινικά μπορεί να προκαλέσουν: 1) μυοκαρδιακή υποάρδευση, μειωμένη στεφανιαία ροή και ισχαιμία, 2) αυξημένη αγγειακή σκληρία και επηρεασμένη αρτηριακή ευενδοτότητα και άρα περαιτέρω επιδείνωση της μυοκαρδιακής βλάβης, 3) αγγειοσύσπαση στη συστηματική και φλεβική κυκλοφορία που καταλήγει σε αυξημένο μεταφόρτιο, 4) αυξημένη συμπαθητική δράση και έκκριση κατεχολαμινών δευτεροπαθώς από την ενδοθηλίνη, 5) νεφρική δυσλειτουργία που κυρίως εμφανίζεται με μειωμένη απέκκριση νατρίου. Ο ρόλος του ενδοθηλίου στην παθοφυσιολογία της ΟΚΑ έχει μελετηθεί εκτενώς (αναλυτικά βλέπε κεφάλαιο 3), ενώ μελέτες με αντικείμενο να αποδείξουν όφελος από τη χορήγηση αντιοξειδωτικών παρουσίασαν αρνητικά ή τουλάχιστον αντικρουόμενα αποτελέσματα. (28)

- **Φλεβική συμφόρηση**

Η παρουσία σημείων και συμπτωμάτων όπως δύσπνοια, ορθόπνοια, οίδημα, διάταση σφαγιτίδων, ασκίτης, ηπατομεγαλία και υγροί ρόγχοι στους πνεύμονες κατά την ΟΚΑ μαρτυρούν συμφόρηση. Η συμφόρηση αντανακλά αύξηση στην κεντρική φλεβική πίεση (Central Venous Pressure - CVP) και τον κυκλοφορούντα όγκο, του οποίου η σημαντικότερη δεξαμενή είναι η σπλαχνική φλεβική κυκλοφορία. Η φλεβική συμφόρηση έχει κεντρικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της ΟΚΑ μέσω μηχανισμών που εμπλέκουν την νευροορμονική ενεργοποίηση, την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και τη επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Ο μηχανισμός μέσω του οποίου επισυμβαίνει φλεβική συμφόρηση διαφέρει μεταξύ ασθενών.

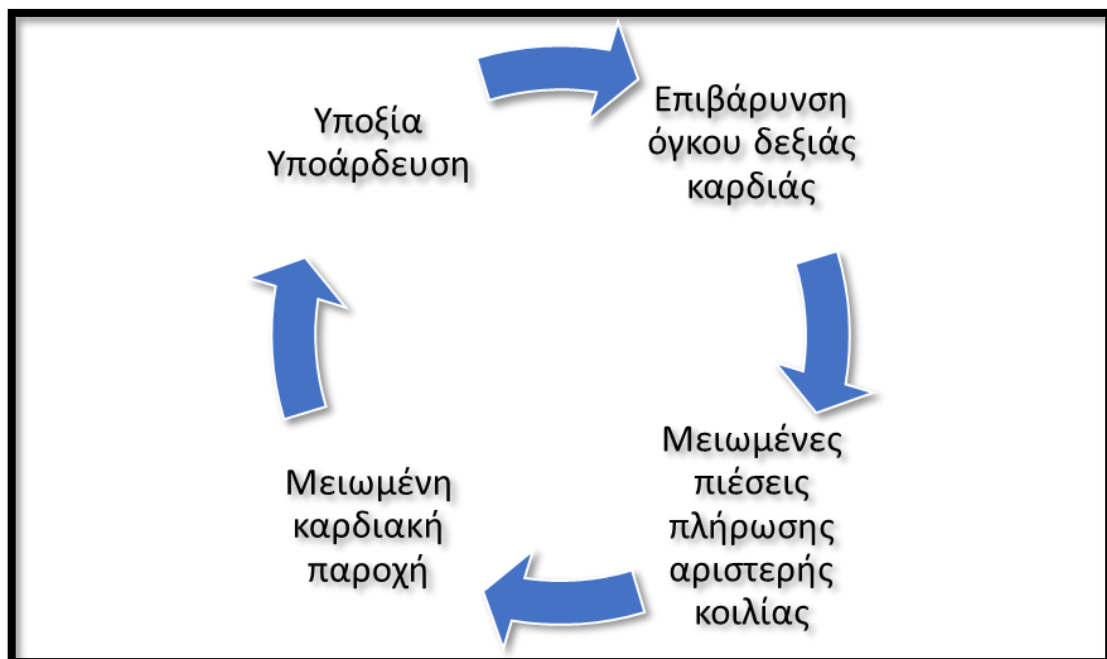
Δύο θεωρίες εξηγούν το φαινόμενο της συμφόρησης. Η κλασική θεωρία αφορά κατακράτηση νατρίου και νερού, η οποία καταλήγει σε εναπόθεση εξωκυττάρου υγρού, αύξηση σωματικού βάρους και δραστικού κυκλοφορούντα όγκου, με σημαντική νεφρική δυσλειτουργία. Σε αυτούς τους ασθενείς η ανεπάρκεια της δεξιάς καρδιάς προκαλεί την προς «τα πίσω» συμφόρηση του ήπατος και των προηγηθέντων στη σειρά αγγείων προκαλώντας ασκίτη και περιφερικά οιδήματα. Οι ασθενείς αυτοί τείνουν να έχουν κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από προοδευτική επιβάρυνση όγκου πριν τη νοσηλεία για ΟΚΑ .

Η δεύτερη και πιο πρόσφατη θεωρία θέλει τη συμφόρηση να είναι αποτέλεσμα μιας ξαφνικής ανακατανομής του όγκου από τη σπλαχνική δεξαμενή στην κυκλοφορία, εξαιτίας αύξησης στη διέγερση του συμπαθητικού. Αυτοί οι ασθενείς δεν εμφανίζουν ιδιαίτερη αύξηση σωματικού βάρους ή έχουν ταχεία εμφάνιση συμπτωματολογίας πριν την ΟΚΑ. Η συνεχόμενη υποξία μπορεί να προκαλέσει επεισοδιακή

ενεργοποίηση του νευροορμονικού συστήματος, η οποία τελικά οδηγεί σε μετάθεση του αίματος στο δραστικό κυκλοφορούντα όγκο.

Ανεξάρτητα από το μηχανισμό που προκαλεί τη φλεβική συμφόρηση, η υπερφόρτιση όγκου οδηγεί σε νευροορμονική ενεργοποίηση μέσω μηχανισμών θετικής ανατροφοδότησης που ενισχύουν την έκφραση του αγγειοτενσινογόνου, καταλήγοντας σε δυσμενείς καταστάσεις ίνωσης και απόπτωσης. Για το λόγο αυτό μέσω του μυοκαρδιακού στρες και της τοπικής ενεργοποίησης του άξονα ρενίνης - αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης, η φλεβική συμφόρηση επάγει υπενδοκαρδιακή ισχαιμία και αρνητική αναδιαμόρφωση των κοιλιών, η οποία περαιτέρω επιδεινώνει την καρδιακή λειτουργία και σχετίζεται με επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας στην ΟΚΑ.(19)

**Σχήμα 5:** Αιμοδυναμικές διαταραχές της οξείας δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας (20)



- **Μυοκαρδιακή δυσλειτουργία**

Η μυοκαρδιακή βλάβη στην περίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας στη συνήθη κλινική πρακτική επιβεβαιώνεται με τις αυξημένες τιμές τροπονίνης στο περιφερικό αίμα. Η τροπονίνη έχει βρεθεί αυξημένη στην πλειοψηφία των ασθενών με ΟΚΑ ακόμα και όταν δεν υπάρχει κλινικά ισχαιμία, και αποδίδεται κυρίως σε νευροορμονική ενεργοποίηση, φλεγμονή, οξειδωτικό στρες και κακή διαχείριση του ασβεστίου. Τα δεδομένα για τον προγνωστικό ρόλο της τροπονίνης στην ΟΚΑ ποικίλουν. Για παράδειγμα, στην μελέτη ADHERE το 75% των νοσηλευόμενων με ΟΚΑ εμφάνισε

αυξημένη τροπονίνη στο αίμα, ενώ από την άλλη υπάρχουν μελέτες στις οποίες δεν αναγνωρίστηκε συσχέτιση της τροπονίνης με την πρόγνωση των ασθενών με ΟΚΑ στις 30 και 180 ημέρες μετά το εξιτήριο, γεγονός που ενισχύει την άποψη ότι οι μηχανισμοί της μυοκαρδιακής βλάβης στην παθοφυσιολογία της ΟΚΑ δεν έχουν ακόμη πλήρως διευκρινιστεί. (29) Ενδιαφέρον είναι πως ένα καινούριο μόριο για την αντιμετώπιση της ΟΚΑ, η σερελαξίνη, μείωσε τη θνησιμότητα στις 180 ημέρες και μείωσε τα επίπεδα τροπονίνης. Αυτό σημαίνει ότι τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια ΟΚΑ που προκαλούν επανειλημμένη μυοκαρδιακή βλάβη, η οποία αναγνωρίζεται από τις μικρές αυξήσεις στην τροπονίνη, θα μπορούσαν εν μέρει να εξηγήσουν το μηχανισμό προόδου της καρδιακής ανεπάρκειας. Επιπλέον κατά τα επεισόδια ΟΚΑ, πέραν της εξεσημασμένης απώλειας μυοκαρδιακής μάζας (νέκρωση), επισυμβαίνουν και δυναμικές αλλαγές στην αρχιτεκτονική της εξωκυττάριας μυοκαρδιακής ουσίας (αναδιαμόρφωση). Η έκλυση/επιτάχυνση της μυοκαρδιακής αναδιαμόρφωσης κατά την ΟΚΑ επιβεβαιώνεται από αυξημένη έκφραση μορίων που ανήκουν σε δυο μοριακές ομάδες που σχετίζονται με την ρύθμιση της εξωκυττάριας ουσίας πχ των μεταλλοπρωτεϊνών MMPs (30) που αποδομούν κολλαγονικές ίνες και των αναστολέων των μεταλλοπρωτεϊνών (TIMPs) καθώς και της γκαλεκτίνης 3. (31)

### • Νεφρική δυσλειτουργία

Η δυσλειτουργία της καρδιάς καθαυτή είναι ένα μόνο στοιχείο της σύνθετης παθοφυσιολογίας της ΟΚΑ. Κριτικό, αν όχι πάντα βασικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της ΟΚΑ έχουν κι άλλες αγγειακές διαταραχές καθώς και διαταραχές σε άλλα όργανα (πχ νεφροί, ήπαρ, ενδοθήλιο, πνεύμονες).

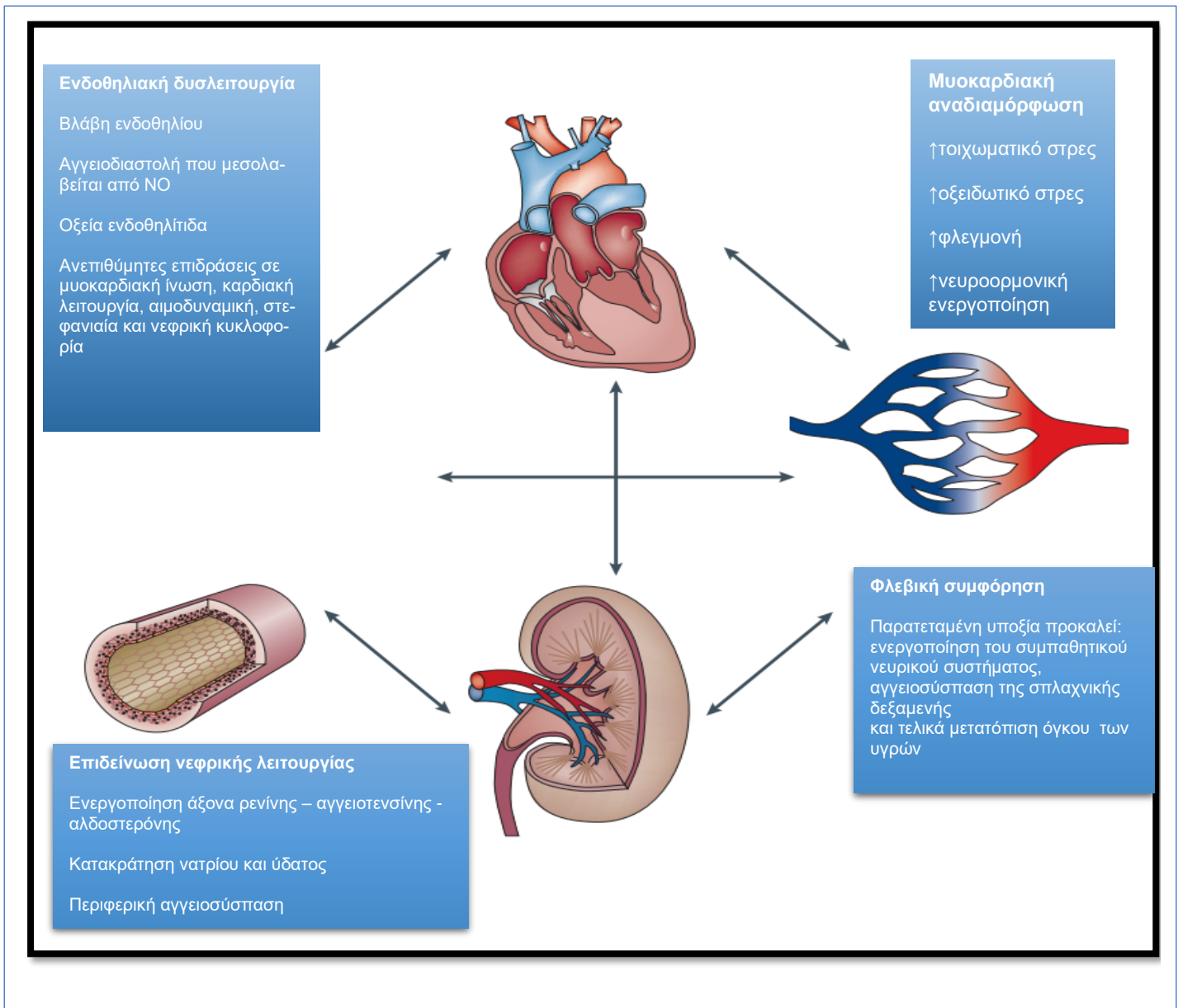
Η νεφρική δυσλειτουργία παίζει βασικό ρόλο, αλλά η προέλευσή της δεν είναι απόλυτα κατανοητή. Περιλαμβάνει μειωμένη σπειραματική διήθηση, μη φυσιολογική σωληναριακή λειτουργία και ανεπαρκή ενδοκρινή δραστηριότητα που ίσως οφείλονται σε νευροορμονική διέγερση, φλεγμονή, οξειδωτικό στρες, διαταραγμένη ενδονεφρική ή εξωνεφρική αιμοδυναμική ή και ιατρογενή αίτια όπως η υπερβολική χορήγηση διουρητικών. Όλα τα παραπάνω συμβάλλουν στη νεφρική δυσλειτουργία και την περαιτέρω επιδείνωση αυτής κατά τη νοσηλεία για ΟΚΑ αλλά χωρίς πλήρως διευκρινισμένο μηχανισμό. Η βασική υπόθεση λέει ότι οφείλεται στην αρτηριακή υποάρδευση και την μειωμένη προς τα εμπρός παροχή, αλλά μελέτες υποστηρίζουν πως υπεύθυνη για τη νεφρική δυσλειτουργία είναι η φλεβική συμφόρηση και όχι η μειωμένη καρδιακή παροχή. Παρόλα αυτά έχουν δημοσιευτεί μελέτες με διφορούμενα αποτελέσματα. (32) Η φλεβική συμφόρηση υποτίθεται ότι επηρεάζεται όχι μόνο από την υπερφόρτιση όγκου, αλλά και από αλλαγές στον τόνο των φλεβών και την ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος.

### • Συννοσηρότητες

Συνυπάρχουσες παθήσεις όπως πνευμονικές νόσοι, αναιμία, σακχαρώδης διαβήτης, υπνική άπνοια, κατάθλιψη, παχυσαρκία, και το γήρας, συμβάλλουν στην ανάπτυξη της ΟΚΑ μέσω μηχανισμών που περιλαμβάνουν τη φλεγμονή, την

ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης - αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Για παράδειγμα, η χρόνια αναπνευστική πνευμονοπάθεια προάγει μια φλεγμονώδη απάντηση που επάγει ενδοθηλιακή και μυοκαρδιακή βλάβη και καταλήγει σε καρδιακή ανεπάρκεια. Μια υποκείμενη πνευμονική νόσος μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργικότητα των κοιλιών μέσω της επίδρασής της στην πνευμονική και συστηματική κυκλοφορία. Επίσης η υπνική άπνοια αποτελεί μια προφλεγμονώδη κατάσταση, μια και επάγει το οξειδωτικό στρες και την ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Αυτές οι παρατηρήσεις οδηγούν στο συμπέρασμα πως ενδεχομένως κάποιο ρόλο έχουν οι συννοσηρότητες στη λειτουργία κόλπων - κοιλιών και στη κατ' επέκταση στην παθοφυσιολογία της ΟΚΑ. Συνοπτικά, οι μηχανισμοί που συμβάλλουν στην παθογένεση και παθοφυσιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας συνοψίζονται στο Σχήμα 6.

**Σχήμα 6:** Μηχανισμοί που συμβάλλουν στην οξεία καρδιακή ανεπάρκεια. Αναδιαμόρφωση κοιλιών μυοκαρδίου, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, φλεβική συμφόρηση και επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας συμβάλλουν στην παθοφυσιολογία της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας. (29)



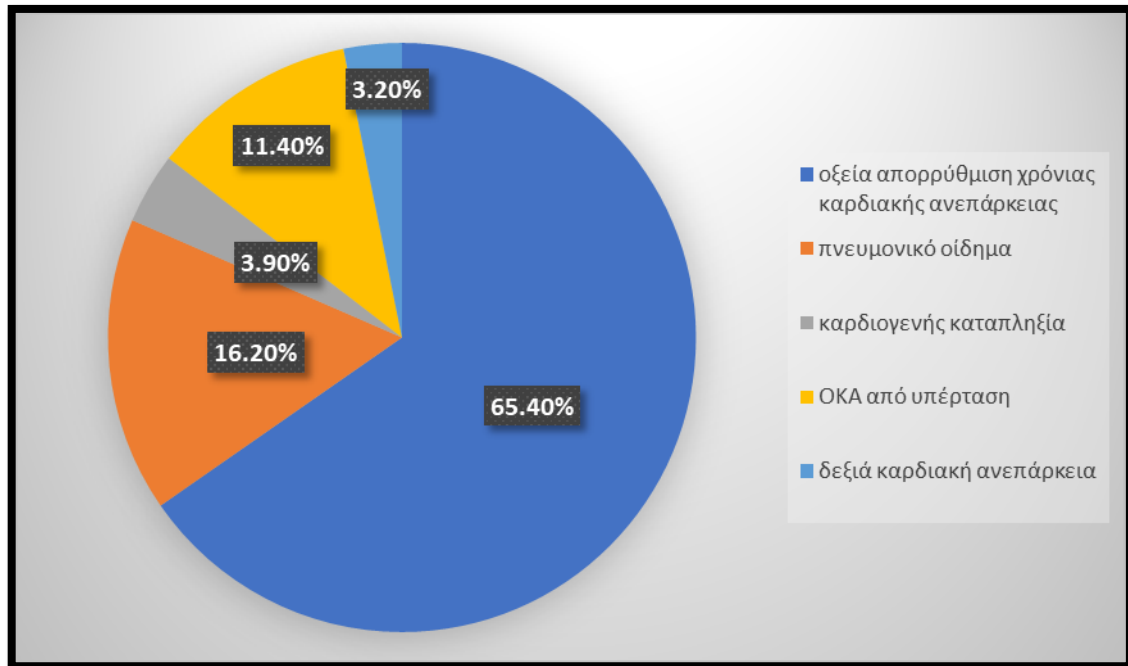
## 2.3 Ταξινόμηση - Φαινότυποι ασθενών με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια

Η οξεία καρδιακή ανεπάρκεια (ΟΚΑ) περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα κλινικών καταστάσεων με διαφορετικές υποκείμενες παθοφυσιολογίες και προδιαθεσικούς παράγοντες. Για το λόγο αυτό κάθε ασθενής που εισάγεται στο νοσοκομείο με ΟΚΑ ενδεχομένως να εμφανίσει ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις, ενώ κατά τη νοσηλεία του η συμπτωματολογία και η κλινική του εικόνα δεν αποκλείεται να παρουσιάσουν δυναμικές αλλαγές, με αρκετές διαφοροποιήσεις συγκριτικά με την εικόνα εισαγωγής του. Ο ασθενής μπορεί να παρουσιαστεί με πρώτο επεισόδιο ΟΚΑ, όπως αποκαλείται νεοδιαγνωσθείσα ή *de novo* ΟΚΑ, ή με οξεία απορρύθμιση ήδη υπάρχουσας χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας. Σύμφωνα με την Euro heart Failure Survey II, τα 2/3 των ασθενών που προσέρχονται στο νοσοκομείο με ΟΚΑ έχουν ήδη γνωστό ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας. Η ΟΚΑ μπορεί να προκύψει είτε από πρωτογενή, αμιγή μυοκαρδιακή βλάβη ή να οφείλεται σε άλλους εξωγενείς εκλυτικούς παράγοντες που συνήθως συναντώνται σε πάσχοντες από χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Οι παλαιότερες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας είχαν κάνει μια προσπάθεια να αναγνωρίσουν και να προτείνουν φαινοτύπους όσον αφορά την κλινική εικόνα με την οποία παρουσιάζονται οι ασθενείς με ΟΚΑ. Και αυτό γιατί η κλινική εικόνα των ασθενών με ΟΚΑ είναι πολύ πιο ετερογενής σε σχέση με την μάλλον απλοϊκή διάκριση των ασθενών αυτών είτε σε περιστατικά *de novo* καρδιακής ανεπάρκειας ή απορρύθμιση χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας. Έτσι υιοθετήθηκαν κι άλλοι πιο λεπτομερείς και συγκεκριμένοι φαινότυποι με σκοπό να διαχωρίσουν και να ομαδοποιήσουν καλύτερα τους ασθενείς με ΟΚΑ.

Ειδικότερα προέκυψαν οι εξής ομάδες: 1) οξεία απορρύθμιση χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας - χαρακτηριστική προοδευτική επιδείνωση σημείων και συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας με επακόλουθο εμφάνιση περιφερικών οιδημάτων και/ή πνευμονικής συμφόρησης, 2) καρδιογενής καταπληξία με περιφερική υποάρδευση και επακόλουθο βλάβη οργάνων στόχων, τυπικά σχετίζεται με χαμηλή αρτηριακή πίεση (συστολική πίεση <90mmHg και χαμηλή διούρηση <0.5 ml/kg/ώρα, 3) πνευμονικό οίδημα στο οποίο τα τυπικά συμπτώματα και σημεία εμφανίζονται ταχύτατα και οι ασθενείς έχουν σοβαρή αναπνευστική δυσχέρεια με ταχύπνοια, ορθόπνοια και πνευμονική συμφόρηση, 4) αμιγής δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια που χαρακτηρίζεται από σύνδρομο χαμηλής παροχής απουσία πνευμονικής συμφόρησης, με χαμηλές πιέσεις πλήρωσης αριστερής κοιλίας, 5) υπερτασική καρδιακή ανεπάρκεια που σχετίζεται με αυξημένη αρτηριακή πίεση με συνοδό δύσπνοια και σημεία πνευμονικής συμφόρησης συχνά σε ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης και 6) καρδιακή ανεπάρκεια στα πλαίσια οξέος στεφανιαίου συνδρόμου - αφορά το 15-20% των ασθενών που εισάγονται στο νοσοκομείο με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και εμφανίζουν σημεία και συμπτώματα ΟΚΑ. (Σχήμα 7)



**Σχήμα 7:** Η συχνότητα των κλινικών υποτύπων της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας (28)



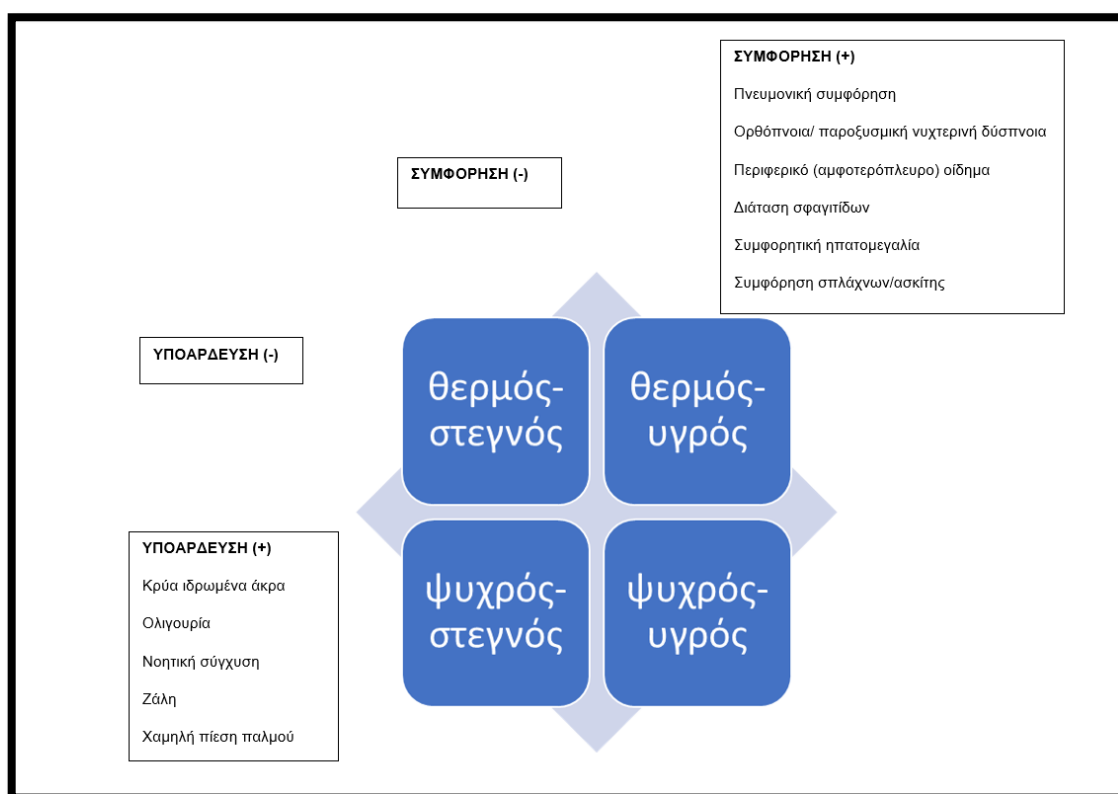
Επειδή οι παραπάνω ομάδες εμφανίζουν πολλά αλληλεπικαλυπτόμενα χαρακτηριστικά και τελικά ο διαχωρισμός των ασθενών με βάση αυτές τις προτεινόμενες ομάδες είναι δύσκολος και πιο περίπλοκος, οι πιο πρόσφατες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας δεν τον προτείνουν πλέον. Στην πραγματικότητα, η πιο χρήσιμη ομαδοποίηση είναι εκείνη που βασίζεται στην κλινική εικόνα με την οποία παρουσιάζεται ο ασθενής με ΟΚΑ στην εισαγωγή του και είναι εκείνα τα χαρακτηριστικά που επιτρέπουν στους θεράποντες να αναγνωρίσουν έγκαιρα τους ασθενείς σε άμεσο κίνδυνο και με αυξημένες πιθανότητες επιπλοκών και να εφαρμόσουν πιο άμεσα και στοχευμένα τη θεραπεία, ανοίγοντας έτσι το δρόμο και για πιο εξατομικευμένη φροντίδα των ασθενών που πάσχουν από ΟΚΑ. (28)

Μια από τις πιο ρεαλιστικές και εύκολες ομαδοποιήσεις που προτείνουν παλαιές και νεότερες οδηγίες είναι αυτή με βάση τη συστολική αρτηριακή πίεση με την οποία εμφανίζεται ο ασθενής με ΟΚΑ κατά την εισαγωγή του. Στις πιο πολλές περιπτώσεις αυτοί οι ασθενείς έχουν είτε διατηρημένη (90-140 mmHg), είτε αυξημένη συστολική αρτηριακή πίεση (>140 mmHg). Μόνο 5-8% των ασθενών με ΟΚΑ παρουσιάζονται με χαμηλή συστολική αρτηριακή πίεση (<90mmHg), γεγονός που σχετίζεται με πτωχότερη πρόγνωση ιδιαίτερα όταν συνοδεύεται από ιστική υποάρδευση.

Μια άλλη προσέγγιση που προτείνεται, είναι η παρά τη κλίνη εκτίμηση του ασθενούς με ΟΚΑ για σημεία συμφόρησης και έλεγχος για ύπαρξη υποάρδευσης. (33, 34) Αυτή η εκτίμηση κατηγοριοποιεί τους ασθενείς σε 4 ομάδες, κοινώς 4 διαφορετικά αιμοδυναμικά προφίλ (1) (Σχήμα 8):

- «υγρός – θερμός» : ασθενείς με συμφόρηση αλλά καλή περιφερική άρδευση
- «υγρός – ψυχρός» : ασθενείς με συμφόρηση και ανεπαρκή περιφερική άρδευση
- «στεγνός – ψυχρός» : ασθενείς χωρίς συμφόρηση αλλά επηρεασμένη περιφερική άρδευση
- «στεγνός – θερμός» : ασθενείς με συμπτώματα ΟΚΑ αλλά ικανοποιητική αιμοδυναμική κατάσταση

### **Σχήμα 8:** Αιμοδυναμικά προφίλ ασθενών με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια (1)



Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί ότι οι περισσότεροι ασθενείς με ΟΚΑ έχουν συμπτώματα και σημεία υπερφόρτωσης όγκου, ενώ πολλοί λίγοι εμφανίζουν σημεία υπότασης ή περιφερικής υποάρδευσης. Έτσι ο φαινότυπος «υγρός - θερμός» φαίνεται να επικρατεί μεταξύ των νοσηλευόμενων για ΟΚΑ. Παρ'όλα αυτά ο φαινότυπος αυτός ενδεχομένως περιλαμβάνει δύο υποκατηγορίες ασθενών με ΟΚΑ με εντελώς διαφορετικά χαρακτηριστικά και παθοφυσιολογικά προφίλ.

Πιο συγκεκριμένα, οι Ronikowski et al (28) προτείνουν από τη μια πλευρά το «καρδιακό» προφίλ που συχνά αφορά ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης, προοδευτική επιδείνωση (εντός ημερών-εβδομάδων), εναπόθεση υγρών με σημαντικά περιφερικά οιδήματα, συνοδό αύξηση σωματικού βάρους, διάταση σφαγιτίδων και ηπατομεγαλία - μερικοί εξ' εαυτών των ασθενών εμφανίζουν χαμηλή συστολική πίεση.

Από την άλλη πλευρά, υπάρχει το «αγγειακό» προφίλ που αφορά ασθενείς με ταχύτατη επιδείνωση (χαρακτηριστικά εντός ωρών), με σοβαρού βαθμού δύσπνοια, ενδείξεις πνευμονικής συμφόρησης (τις περισσότερες φορές εικόνα πνευμονικού οιδήματος), χωρίς καθόλου ή ελάχιστη αύξηση σωματικού βάρους, ενώ η ανακατανομή των υγρών στους πνεύμονες είναι απαραίτητη για την εμφάνιση της συμπτωματολογίας. Οι ασθενείς αυτοί έχουν διατηρημένο κλάσμα εξώθησης και συνήθως φυσιολογική ή αυξημένη συστολική αρτηριακή πίεση.

Το καρδιακό προφίλ οφείλεται στην κατακράτηση νατρίου και ύδατος με επακόλουθο υπερφόρτιση όγκου, ενώ το αγγειακό προφίλ έχει κυρίως ασθενείς χωρίς κατακράτηση υγρών στους οποίους μάλλον κυρίαρχο ρόλο παίζει η αγγειοσύσπαση. Τέλος, στη βιβλιογραφία αναφέρεται ακόμη ένα φαινοτυπικό προφίλ ασθενών με ΟΚΑ που ακόμη λόγω της πολυπλοκότητάς του δεν έχει καθιερωθεί. Πρόκειται για το προφίλ της επιδεινούμενης οξείας καρδιακής ανεπάρκειας σε νοσηλεύομενους ασθενείς. Έχει βρεθεί ότι 10-30% των ασθενών που νοσηλεύονται ίσως εμφανίσουν επιδείνωση της ΟΚΑ κατά τις ημέρες της νοσηλείας. Αυτή η επιδείνωση μεταφράζεται ως σημαντική αλλαγή στην κλινική κατάσταση των ασθενών αυτών με ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις (από απλή επιδείνωση συμπτωματολογίας μέχρι σοβαρή αιμοδυναμική κατάρρευση και ιστική υποάρδευση). Αυτό το κλινικό προφίλ των ασθενών δεν έχει ακόμη αναγνωριστεί αλλά σε κάθε περίπτωση πρέπει να υπάρχει σαν πιθανό ενδεχόμενο στη σκέψη του κλινικού ιατρού και ειδικά σε ασθενείς υψηλού ρίσκου.

Τέλος, οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που προκύπτει ως συνέπεια οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου μπορούν να ταξινομηθούν με βάση τους Killip (35) και Kimball στις ακόλουθες κατηγορίες:

- κλάση I: χωρίς κλινικά σημεία καρδιακής ανεπάρκειας
- κλάση II: καρδιακή ανεπάρκεια με υγρούς ρόγχους και τρίτο καρδιακό τόνο S3
- κλάση III: με εικόνα οξέος πνευμονικού οιδήματος
- κλάση IV: με καρδιογενή καταπληξία (συστολική αρτηριακή πίεση < 90 mmHg) και ενδείξεις περιφερικής αγγειοσύσπασης όπως ολιγουρία, κύανωση και σύγχυση.

## 2.4 Αίτια εμφάνισης *de novo* οξείας καρδιακής ανεπάρκειας - Αίτια απορρύθμισης χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας

Η οξεία μυοκαρδιακή δυσλειτουργία (ισχαιμικής, φλεγμονώδους, τοξικής αιτιολογίας), η οξεία ανεπάρκεια βαλβίδας και ο καρδιακός επιπωματισμός αποτελούν τις πιο κοινές αιτίες οξείας καρδιακής ανεπάρκειας. Η απορρύθμιση χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας μπορεί να προκληθεί χωρίς γνωστούς εκλυτικούς παράγοντες, αλλά συχνά ένας ή περισσότεροι παράγοντες όπως φλεγμονή, μη ελεγχόμενη υπέρταση, διαταραχές ρυθμού ή κακή συμμόρφωση σε φάρμακα και υγιεινοδιαιτητικές οδηγίες είναι υπεύθυνοι για την απορρύθμιση. (36) Στον Πίνακα 8 φαίνονται τα συνηθέστερα αίτια που οδηγούν σε εμφάνιση οξείας καρδιακής ανεπάρκειας. (1)

### **Πίνακας 8:** Αίτια που οδηγούν σε εμφάνιση οξείας καρδιακής ανεπάρκειας (1)

Οξεία στεφανιαία σύνδρομα
Ταχυαρρυθμία (πχ κολπική μαρμαρυγή, κοιλιακή ταχυκαρδία)
Εξεσημασμένη αύξηση αρτηριακής πίεσης
Λοίμωξη (πχ πνευμονία, λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα, σήψη)
Μη συμμόρφωση με οδηγίες (λήψη άλατος ή ύδατος, φαρμακευτικής αγωγή)
Βραδυαρρυθμία
Τοξικές ουσίες (αλκοόλ, ναρκωτικές ουσίες)
Φάρμακα (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, κορτικοστεροειδή, αρνητικά ινότροπα, καρδιοτοξικά χημειοθεραπευτικά )
Έξαρση χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας
Πνευμονική εμβολή
Περι/διεγχειρητικές επιπλοκές
Αυξημένη διέγερση συμπαθητικού, καρδιομυοπάθεια επαγόμενη από στρες
Μεταβολικές/ορμονικές διαταραχές (πχ θυρεοειδοπάθεια, διαβητική κετοξέωση, αδρενεργική δυσλειτουργία, διαταραχές στην κύηση και τη λοχεία)
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
Οξεία μηχανική αιτία: μυοκαρδιακή ρήξη σαν επιπλοκή οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (ρήξη ελεύθερου τοιχώματος, έλλειμμα μεσοκοιλιακού διαφράγματος, οξεία ανεπάρκεια μιτροειδούς), τραύμα στο θώρακα ή καρδιακή παρέμβαση, οξεία δυσλειτουργία φυσικής ή προσθετικής βαλβίδας δευτερευόντως λόγω ενδοκαρδίτιδας, αορτικός διαχωρισμός ή θρόμβωση

## 2.5 Διαγνωστικός αλγόριθμος οξείας καρδιακής ανεπάρκειας

Η αρχική διαχείριση της ΟΚΑ πρέπει να αποτελείται από τρία βήματα: διαλογή, διάγνωση, και έναρξη θεραπείας. Μιας και η οξεία καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί απειλητική για τη ζωή κατάσταση, οι τρέχουσες οδηγίες για την αντιμετώπιση της συστήνουν η διάγνωση και έναρξη θεραπείας να γίνονται όσο το δυνατόν πιο γρήγορα, ιδανικά τα πρώτα 30-60 λεπτά από την άφιξη του ασθενούς στο νοσοκομείο.

Τυπικά αρχικά θα πρέπει να αποκλειστεί η πιθανότητα τα συμπτώματα και σημεία του ασθενούς να οφείλονται σε άλλες, μη καρδιολογικές αιτίες (πχ λοίμωξη αναπνευστικού, σοβαρή αναιμία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια). Αμέσως μόλις τεθεί η διάγνωση της ΟΚΑ επιβάλλεται να ξεκινήσει ενδεδειγμένη κλινική αξιολόγηση με σκοπό την περαιτέρω διαχείριση του ασθενούς.

Από τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες (1) προτείνεται η αρχική διάγνωση της ΟΚΑ να βασίζεται στην προσεκτική εκτίμηση των συμπτωμάτων του ασθενούς, στη λήψη αναλυτικού ιατρικού ιστορικού και στην αναζήτηση πιθανών καρδιολογικών ή μη εκλυτικών παραγόντων. Επιπλέον κεφαλαιώδους σημασίας είναι η αναζήτηση σημείων και συμπτωμάτων συμφόρησης και/ή υποάρδευσης είτε από τη φυσική εξέταση είτε από περαιτέρω διαγνωστικές εξετάσεις (ηλεκτροκαρδιογράφημα, ακτινογραφία θώρακα, εργαστηριακές εξετάσεις, ηχοκαρδιογράφημα).

Επειδή η συμφόρηση είναι τυπικό χαρακτηριστικό της ΟΚΑ, το ιστορικό και η φυσική εξέταση του ασθενούς θα πρέπει πρωτίστως να επικεντρωθούν στην παρουσία ή όχι συμφόρησης, η ύπαρξη της οποίας θα ενισχύσει τη διάγνωση της ΟΚΑ.

Η συμφόρηση που προέρχεται από την αριστερή κοιλία ίσως προκαλεί δύσπνοια, ορθόπνοια, δύσπνοια στην κάμψη του σώματος (bendopnea), παροξυσμική νυχτερινή δύσπνοια, βήχα, ταχύπνοια, παθολογικά ακροαστικά στους πνεύμονες (υγρούς ρόγγους, ρεγχάζοντες, παράταση εκπνοής) και υποξία. Η απουσία υγρών ρόγγων και η φυσιολογική ακτινογραφία θώρακα δεν αποκλείουν την παρουσία συμφόρησης από την αριστερή κοιλία. Στην πραγματικότητα 40-50% των ασθενών με αυξημένες πιέσεις στα πνευμονικά τριχοειδή ίσως έχουν φυσιολογική ακτινογραφία θώρακα.

Η δεξιά συμφόρηση ίσως προκαλέσει αυξημένο σωματικό βάρος, αμφοτερόπλευρο οίδημα, μειωμένη διούρηση, κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετο, διάταση σφαγιτιδών φλεβών, θετικό ηπατοσφαγιτιδικό αντανάκλαστικό, ασκίτη, ηπατομεγαλία ή ίκτερο.

Σημεία και συμπτώματα υποάρδευσης δείχνουν τη σοβαρότητα της ΟΚΑ. Σε αυτά περιλαμβάνονται η υπόταση, η ταχυκαρδία, ο αδύναμος σφυγμός, η νοητική σύγχυση, η ανησυχία, η κόπωση, τα κρύα και ιδρωμένα άκρα, η μειωμένη διούρηση και η στηθάγχη λόγω μυοκαρδιακής ισχαιμίας. Ο μη επαρκής όγκος παλμού και τα κλινικά σημεία υποάρδευσης στην ΟΚΑ ορίζουν την καρδιογενή καταπληξία, την πιο σοβαρή μορφή καρδιακής δυσλειτουργίας. Η καρδιογενής καταπληξία σχετίζεται

πιο συχνά με οξύ μυοκαρδιακό έμφρακτο και αφορά λιγότερο από 10% των περιπτώσεων ΟΚΑ, αλλά σχετίζεται με ποσοστά ενδονοσοκομειακής θνητότητας της τάξης 40-50%.

Όμως, με δεδομένη την περιορισμένη ευαισθησία και ειδικότητα των σημείων και των συμπτωμάτων της ΟΚΑ, η κλινική εκτίμηση θα πρέπει να περιλαμβάνει και περαιτέρω εξετάσεις.

Η ακτινογραφία θώρακα ίσως χρησιμεύει στην αναγνώριση της πνευμονικής φλεβικής συμφόρησης, της πλευριτικής συλλογής, του διάμεσου ή κυψελιδικού οιδήματος και της καρδιομεγαλίας. Όμως, περίπου το 20% των ασθενών με ΟΚΑ έχουν σχεδόν φυσιολογική ακτινογραφία θώρακα. Από την άλλη, η ακτινογραφία θώρακα ίσως είναι χρήσιμη για να αποκλείσει άλλα αίτια δύσπνοιας (πχ πνευμοθώρακας, πνευμονία).

Η ηλεκτροκαρδιογραφία ίσως βοηθά στην αναγνώριση πιθανών εκλυτικών αιτιών ΟΚΑ (πχ αρρυθμία, ισχαιμία) και να αποκλείσει οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που απαιτεί άμεσα επαναγγείωση. Παρ'όλα αυτά, το ηλεκτροκαρδιογράφημα σπάνια είναι φυσιολογικό σε ασθενείς με ΟΚΑ (υψηλή αρνητική προγνωστική αξία).

Οι τρέχουσες οδηγίες δεν συστήνουν άμεσα υπερηχοκαρδιογράφημα σε όλους τους ασθενείς που προσέρχονται με ΟΚΑ. Όμως, όλοι οι ασθενείς με καρδιογενή καταπληξία ή υποψία οξείας απειλητικής για τη ζωή δομικής ή λειτουργικής καρδιακής ανωμαλίας, (μηχανική επιπλοκή, οξεία βαλβιδική ανεπάρκεια, αορτικός διαχωρισμός), θα πρέπει άμεσα να υποβάλλονται σε υπερηχοκαρδιογράφημα. Η πρώιμη εφαρμογή υπερηχοκαρδιογραφίας θα πρέπει να γίνεται σε όλους τους ασθενείς με de novo ΟΚΑ και σε εκείνους που δεν είναι γνωστή η καρδιακή τους λειτουργία, όμως η ιδανική χρονική στιγμή δεν είναι γνωστή (προτιμάται εντός 24-48 ωρών από την εισαγωγή). Έμπειροι χειριστές μπορούν να διενεργούν θωρακικό υπέρηχο παρά τη κλίνη του ασθενούς με σκοπό να αναζητηθούν σημεία διάμεσου οιδήματος ή πλευριτικής συλλογής.

Από τον εργαστηριακό έλεγχο των ασθενών με ΟΚΑ τα νατριουρητικά πεπτιδία, συμπεριλαμβανομένων των BNP, NT-proBNP και MR-proANP έχουν υψηλή ακρίβεια και άριστη αρνητική προγνωστική αξία στη διαφορική διάγνωση της ΟΚΑ από οξεία δύσπνοια μη καρδιολογικής αιτιολογίας.

Τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης είναι χαμηλότερα από εκείνα των ασθενών με μειωμένο κλάσμα εξώθησης. Χαμηλά κυκλοφορούντα νατριουρητικά πεπτιδία (κατώφλια τιμών: BNP < 100 pg/mL, NT-proBNP < 300 pg /mL, MR-proANP < 120 pmol/L), καθιστούν τη διάγνωση της ΟΚΑ απίθανη. Αυτό είναι αληθές τόσο για την οξεία καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο όσο και με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. Μια πρόσφατη μεταανάλυση έδειξε ότι σε αυτά τα όρια τιμών BNP και NT-proBNP η ευαισθησία είναι 0.95 και 0.99 αντίστοιχα και η αρνητική προγνωστική αξία 0.94 και 0.98 αντίστοιχα για τη διάγνωση της ΟΚΑ. Το MR-proANP έχει ειδικότητα που κυμαίνεται από 0.95 μέχρι 0.97 και αρνητική προγνωστική αξία μεταξύ 0.90 και 0.97.

Παρόλα αυτά, τα αυξημένα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων δεν επιβεβαιώνουν αυτόματα τη διάγνωση της ΟΚΑ, καθώς μπορεί να σχετίζονται με ποικίλο εύρος καρδιακών και μη καρδιακών αιτιών. Μεταξύ αυτών, η κολπική μαρμαρυγή, η ηλικία και η νεφρική ανεπάρκεια είναι οι πιο σημαντικοί παράγοντες που επηρεάζουν την ερμηνεία των τιμών των νατριουρητικών πεπτιδίων. Από την άλλη πλευρά, τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων είναι δυσανάλογα μειωμένα σε παχύσαρκους ασθενείς και σε εκείνους με κεραυνοβόλο πνευμονικό οίδημα. Τα νατριουρητικά επίπεδα πρέπει να μετρώνται σε όλους τους ασθενείς με υποψία ΟΚΑ αμέσως μετά την εμφάνισή τους στο τμήμα των επειγόντων ή στις μονάδες εντατικής θεραπείας.

Η καρδιακή τροπονίνη ίσως είναι χρήσιμη για να αποκλείσει τη μυοκαρδιακή ισχαιμία ως εκλυτικό αίτιο της ΟΚΑ. Παρόλα αυτά η καρδιακή τροπονίνη, ιδιαίτερα όταν μετράται με μεθόδους υψηλής ευαισθησίας, είναι συχνά αυξημένη σε ασθενείς με ΟΚΑ, χωρίς προφανή μυοκαρδιακή ισχαιμία ή οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Στην πραγματικότητα η ΟΚΑ χαρακτηρίζεται από επιταχυνόμενη μυοκαρδιακή νέκρωση και αναδιαμόρφωση. Η μέτρηση της τροπονίνης μπορεί να θεωρηθεί προγνωστικός δείκτης καθώς οι αυξημένες τιμές έχουν σχετιστεί με φτωχότερες εκβάσεις. Πολυάριθμες κλινικές μεταβλητές και βιοδείκτες είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες εκβάσεων κατά τη νοσηλεία αλλά και μακροπρόθεσμων εκβάσεων, χωρίς βέβαια να έχουν επακριβώς καθοριστεί. Το AHED σκορ που βασίζεται στην ανάλυση συννοσηροτήτων έχει φανεί πως παρέχει σχετικές πληροφορίες που αφορούν τη βραχυπρόθεσμη αλλά και μακροπρόθεσμη πρόγνωση των νοσηλευόμενων ασθενών.

Επίσης στους ασθενείς με ΟΚΑ θα πρέπει να εξετάζονται οι τιμές της ουρίας πλάσματος, της κρεατινίνης, ηλεκτρολύτες (κάλιο, νάτριο), ηπατική και θυρεοειδική λειτουργία (TSH), γλυκόζη αίματος, γενική αίματος, δ-διμερή σε ασθενείς με υποψία πνευμονικής εμβολής. Οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν τη μέτρηση κρεατινίνης, ουρίας και ηλεκτρολυτών κάθε 1-2 ημέρες κατά τη νοσηλεία και πριν το εξιτήριο. Πιο συχνές εξετάσεις πρέπει να συστήνονται σε σοβαρές καταστάσεις, ενώ η μέτρηση νατριουρητικών πεπτιδίων συστήνεται προ της εξόδου από το νοσοκομείο για προγνωστικούς λόγους.

Λήψη αερίων αρτηριακού αίματος δεν συστήνεται ως ρουτίνα σε όλους τους ασθενείς με ΟΚΑ, παρά μόνο σε εκείνους που ο κορεσμός του οξυγόνου δεν μπορεί να εκτιμηθεί με παλμικό οξύμετρο. Παρ' όλα αυτά τα αέρια αρτηριακού αίματος δίνουν τις ακριβείς τιμές μερικής πίεσης οξυγόνου και διοξειδίου του άνθρακα στο αίμα. Λήψη φλεβικού δείγματος είναι αποδεκτή για προσδιορισμό PH και CO<sub>2</sub>. Η εκτίμηση των επιπέδων προκαλσιτονίνης ίσως πρέπει να γίνεται σε ασθενείς με ΟΚΑ και υποψία συνυπάρχουσας λοίμωξης, ιδιαίτερα για τη διαφορική διάγνωση από πνευμονία και με σκοπό την έναρξη αντιβιοτικής θεραπείας αν αυτό κριθεί απαραίτητο.

Οι τιμές της ηπατικής λειτουργίας είναι συχνά επηρεασμένες σε ασθενείς με ΟΚΑ εξαιτίας των αιμοδυναμικών μεταβολών που συμβαίνουν (μειωμένη καρδιακή παροχή και φλεβική συμφόρηση). Οι παθολογικές τιμές ηπατικής λειτουργίας

αναγνωρίζουν ασθενείς με κίνδυνο κακής έκβασης και ίσως βοηθούν στην επιλογή κατάλληλης θεραπείας.

Τόσο ο υποθυρεοειδισμός όσο και ο υπερθυρεοειδισμός μπορούν να προκαλέσουν ΟΚΑ, και για το λόγο αυτό η μέτρηση θυρεοειδοτρόπου ορμόνης TSH συστήνεται σε όλους τους ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΟΚΑ.

Πολλαπλοί άλλοι βιοδείκτες συμπεριλαμβανομένων εκείνων που μαρτυρούν φλεγμονή, οξειδωτικό στρες, νευροορμονική δυσλειτουργία και αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου και της θεμέλιας ουσίας έχουν εξεταστεί ως πιθανοί διαγνωστικοί και προγνωστικοί δείκτες χωρίς βέβαια ως τώρα κάποιος από αυτούς να καθιερωθεί ως εξέταση ρουτίνας.

Επεμβατική αιμοδυναμική εκτίμηση με καθετήρα στην πνευμονική αρτηρία δεν ενδείκνυται ως εξέταση ρουτίνας με σκοπό τη διάγνωση της ΟΚΑ. Ίσως είναι βοηθητική εξέταση σε επιλεγμένα περιστατικά ασθενών με αιμοδυναμική αστάθεια και άγνωστο ωστόσο μηχανισμό επιδείνωσης. Επίσης, η τοποθέτηση αρτηριακής γραμμής και κεντρικής φλεβικής γραμμής δεν συστήνεται στην ρουτίνα.

## **2.6 Βιοδείκτες και πρόγνωση στην οξεία καρδιακή ανεπάρκεια**

Πολλές κλινικές, αιμοδυναμικές, αιματολογικές και ηχοκαρδιογραφικές παράμετροι έχουν αξιολογηθεί ως δείκτες κακής πρόγνωσης και φάνηκε ότι σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο συμβάντων μετά από νοσηλεία για ΟΚΑ. Επίσης έχουν αναπτυχθεί πολλά υπολογιστικά μοντέλα τα οποία έχουν ενσωματώσει αυτές τις παραμέτρους με σκοπό να βελτιώσουν την ικανότητα πρόγνωσης της έκβασης ασθενών με ΟΚΑ. Στη μελέτη KorAHF, το προγνωστικό μοντέλο MAGGIC για τον υπολογισμό του κινδύνου στην καρδιακή ανεπάρκεια, απέδωσε καλά όσον αφορά την πρόγνωση θνητότητας σε μια μελέτη που αφορούσε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν για καρδιακή ανεπάρκεια. (37) Παρόλα αυτά η διαδικασία χρήσης μοντέλων για τον υπολογισμό του κινδύνου σε οξεία καρδιακή ανεπάρκεια παραμένει πολύπλοκη και συχνά συνιστά πρόκληση για τους κλινικούς. Στον Πίνακα 9 (38) συνοψίζονται οι δείκτες που έχουν μελετηθεί και συσχετιστεί με κακή έκβαση σε ασθενείς με ΟΚΑ.



**Πίνακας 9:** Προγνωστικοί δείκτες χειρότερης έκβασης μετά τη νοσηλεία για οξεία καρδιακή ανεπάρκεια (1)

<b>Κλινικά Χαρακτηριστικά</b>
Ηλικία
Δείκτης μάζας σώματος
Συννοσηρότητες
<b>Βιοδείκτες ορού στην εισαγωγή</b>
BNP
NT-proBNP
Τροπονίνη
Νάτριο ορού
Κρεατινίνη ορού
Ουρία πλάσματος
C αντιδρώσα πρωτεΐνη
<b>Νεότεροι βιοδείκτες</b>
Γκαλεκτίνη – 3
Διαλυτή ST-2
Κοπεπτίνη
Προ-ανδρομεδουλλίνη
<b>Αιμοδυναμικοί δείκτες</b>
Καρδιακή συχνότητα
Συστολική αρτηριακή πίεση
Εμμένουσα συμφόρηση
Εμμένουσα αύξηση στις πιέσεις ενσφήνωσης στα πνευμονικά τριχοειδή
Αιμοσυγκέντρωση
Θερμοκρασία σώματος
<b>Αλλαγές στη φαρμακευτική αγωγή</b>
Χορήγηση ινοτρόπων
Διακοπή β – αποκλειστών
Δόση διουρητικών
Συνταγογράφηση αναστολέων μετατρεπτικού ενζύμου στο εξιτήριο

Αναλυτικότερα οι δείκτες που επηρεάζουν την πρόγνωση των ασθενών με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια είναι οι εξής:

○ **Ηλικία**

Η μεγάλη ηλικία σε πολλές μελέτες παρατήρησης και κλινικές δοκιμές σχετίζεται με ελαττωμένη μακροπρόθεσμη επιβίωση. Σε αναδρομική μελέτη παρατήρησης με περισσότερους από 38.000 ασθενείς που εισήχθησαν πρώτη φορά για ΟΚΑ ανεξαρτήτως αιτιολογίας, η ετήσια θνητότητα ήταν 40.1% σε ασθενείς άνω των 75 ετών σε σύγκριση με ασθενείς κάτω των 50 ετών (39) που εμφάνισαν ποσοστά θνητότητας

της τάξης του 13.5%. Στη μελέτη OPTIMIZE-HF σε ασθενείς νοσηλευόμενους για ΟΚΑ, η θνητότητα στις 60 - 90 ημέρες αυξήθηκε κατά 22% για κάθε δεκαετία αύξησης στην ηλικία. (40)

### ○ Δείκτης μάζας σώματος

Τα τελευταία χρόνια έρευνας έχει έρθει στην επιφάνεια το λεγόμενο «παράδοξο της παχυσαρκίας» στους ασθενείς με ΟΚΑ. Συγκεκριμένα στη μελέτη DIG (41) με ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, παρατηρήθηκε μια σχεδόν γραμμική μείωση της θνητότητας σε εκείνους με αρκετά αυξημένο δείκτη μάζας σώματος. Η ίδια παρατήρηση έγινε και σε νοσηλευόμενους με ΟΚΑ στις μελέτες ADHERE και OPTIMIZE-HF. Επιπλέον στη μελέτη ADHERE οι ασθενείς με BMI < 18.5 kg/m<sup>2</sup> εμφάνισαν μεγαλύτερα ποσοστά θνητότητας, περίπου 6.3%. Η καχεξία στην καρδιακή ανεπάρκεια σχετίζεται με νευροορμονική ανεπάρκεια και φτωχότερες εκβάσεις. Σε μια αναδρομική μελέτη παρατήρησης 8.000 ασθενών με ΟΚΑ η χαμηλή αλβουμίνη αίματος (αλβουμίνη <3.5 mg/dL) κατά την είσοδο στο νοσοκομείο σχετίστηκε με αυξημένη θνητότητα σε ένα έτος. (41)

### ○ Συννοσηρότητες

Σε μια μελέτη 38.000 ασθενών που εισήχθησαν πρώτη φορά με ΟΚΑ, οι συννοσηρότητες που αναγνωρίστηκαν από το δείκτη Charlson, βρέθηκαν να είναι σημαντικοί προγνωστικοί δείκτες βραχυπρόθεσμης αλλά και μακροπρόθεσμης (ένα έτος) επιβίωσης. (39) Επιπλέον η μελέτη EFFECT (37,38) συσχέτισε τις εξής συννοσηρότητες με αυξημένη θνησιμότητα στις 30 μέρες: ηπατική κίρρωση (Odds Ratio [OR] 3.22, 95% CI 1.08-9.65, p=0.04), άνοια (OR 2.54, 95% CI 1.77-3.65, p<0.001), καρκίνο (OR 1.86, 95% CI 1.28-2.70, p=0.001), χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (OR 1.66, 95% CI 1.22-2.27, p=0.002), αγγειακή εγκεφαλική νόσος (OR 1.43, 95% CI 1.03-1.98, p=0.03). Η αντιδραστική νόσος των πνευμόνων, η ηπατική νόσος και η κατάθλιψη ήταν προγνωστικοί δείκτες θνητότητας στις 30 και 60 ημέρες στην μελέτη OPTIMIZE-HF (40), ενώ παραδόξως κάτι τέτοιο δεν αποδείχθηκε για την αγγειακή εγκεφαλική νόσο. Αντιθέτως, η κατάθλιψη συνοδεύτηκε από χαμηλότερα ποσοστά θνητότητας και επανανοσηλειών στη μελέτη IMPACT-HF που μελέτησε ασθενείς με ΟΚΑ. (42)

### ○ Αιμοδυναμικές παράμετροι

#### Καρδιακή συχνότητα

Σε ασθενείς με ΟΚΑ η καρδιακή συχνότητα ηρεμίας κατά την εισαγωγή σχετίστηκε με λόγο αναλογιών OR 1.594 (95% CI 1.061-2.395) για κάθε 10 παλμούς ανά λεπτό αύξηση στην καρδιακή συχνότητα, ανεξαρτήτως υποκείμενου ρυθμού (φλεβοκομβικού ή κολπικής μαρμαρυγής). Σε μια post hoc ανάλυση της μελέτης EVEREST που συμπεριέλαβε 1.947 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν για ΟΚΑ, χωρίς κολπικές αρρυθμίες, η υψηλότερη καρδιακή συχνότητα 4 εβδομάδες μετά το εξιτήριο σχετίστηκε με αυξημένη θνητότητα, για μέσο διάστημα παρακολούθησης 9.9 μήνες (HR 1.12, για κάθε 5 παλμούς αύξηση  $\geq 70$  παλμούς/λεπτό, 95% CI 1.05-1.19). Πολλά

πολυπαραγοντικά μοντέλα που μελετούσαν τη βραχυπρόθεσμη πρόγνωση των ασθενών με ΟΚΑ, έδειξαν πως η καρδιακή συχνότητα ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης επιβίωσης.(43)

### **Συστολική αρτηριακή πίεση**

Ενώ η συστολική αρτηριακή υπέρταση είναι κοινό εύρημα σε ασθενείς με ΟΚΑ, η υπόταση και η ιστική υποάρδευση σχετίζονται με φτωχή πρόγνωση. Η μελέτη OPTIMIZE-HF που συμπεριέλαβε 48.612 ασθενείς με μειωμένο αλλά και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, απέδειξε ότι η συστολική αρτηριακή πίεση είναι ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης τόσο της ενδονοσοκομειακής όσο και της μετά το εξιτήριο θνητότητας, με 18% αύξηση στον κίνδυνο θανάτου για κάθε 10 mmHg μείωση στη συστολική αρτηριακή πίεση (HR 1.18 95% CI 1.10-1.26). Επιπλέον ο λόγος αναλογιών OR για το σύνθετο καταληκτικό σημείο θανάτου και επανανοσηλείας αυξανόταν 5% για κάθε 10 mmHg μείωση στη συστολική αρτηριακή πίεση (HR 1.05, 95% CI 1.03-1.07). (44) Σε μια πρόσφατη ανάλυση της μελέτης EVEREST με μειωμένο κλάσμα εξώθησης, η χαμηλότερη συστολική πίεση κατά την είσοδο και την έξοδο από το νοσοκομείο σχετιζόταν με αυξημένη θνητότητα από όλες τις αιτίες, με υπολογιζόμενο HR 1.15 ανά 10 mmHg μείωση στη συστολική αρτηριακή πίεση (95% CI 1.08-1.22) και 1.15 (95% CI 1.08-1.22) αντίστοιχα .(45) Αυξημένη επιβίωση έχει καταγραφεί από άλλες μελέτες στις οποίες οι ασθενείς με ΟΚΑ είχαν αυξημένη συστολική αρτηριακή πίεση κατά την είσοδο. Στην ανάλυση CART της μελέτης ADHERE, η συστολική αρτηριακή πίεση ήταν ένας από τους ισχυρότερους παράγοντες ενδονοσοκομειακής θνητότητας. Συστολική αρτηριακή πίεση μικρότερη από 115 mmHg σχετίστηκε με μεγαλύτερο από διπλάσιο κίνδυνο ενδονοσοκομειακής θνητότητας συγκριτικά με συστολική αρτηριακή πίεση μεγαλύτερη από 115 mmHg.

### **Πίεση ενσφήνωσης πνευμονικής αρτηρίας**

Η εμμένουσα συμφόρηση και οι αυξημένες πιέσεις πλήρωσης της αριστερής κοιλίας αποτελούν ισχυρότερους προγνωστικούς δείκτες σε σχέση με τη μειωμένη καρδιακή παροχή. Οι Lucas et al. ανέδειξαν την εμμένουσα συμφόρηση (ορίστηκε ως ορθόπνοια, διάταση σφαγιτίδων φλεβών, οίδημα, ανάγκη για αυξημένες δόσεις διουρητικών ή τουλάχιστον 2 λίμπρες αύξηση σωματικού βάρους) και την πίεση ενσφήνωσης ως ανεξάρτητους προγνωστικούς δείκτες επιβίωσης στις 4-6 εβδομάδες μετά το εξιτήριο σε ασθενείς με λειτουργική κατάταξη NYHA IV. (33)

#### **ο Αιμοσυγκέντρωση**

Η αιμοσυγκέντρωση ίσως αποτελεί σημαντικό δείκτη απορρύθμισης σε ασθενείς με ΟΚΑ. Σε 336 ασθενείς που εισήχθησαν με ΟΚΑ, στη μελέτη ESCAPE (46), εκείνοι με αιμοσυγκέντρωση (ορίστηκε ως τουλάχιστον 2 από τα 3: αύξηση της ολικής πρωτεΐνης, αλβουμίνης ή του αιματοκρίτη στο ανώτερο τεταρτημόριο από την είσοδο ως το εξιτήριο του ασθενούς) είχαν καλύτερα ποσοστά επιβίωσης σε σχέση με εκείνους που δεν εμφάνιζαν αιμοσυγκέντρωση (HR 0.25, 95% CI<0.01-0.67, p=0.012). Παρόμοια ευρήματα προέκυψαν και από τη μελέτη EVEREST (47). Επιπρόσθετα, η χρονική στιγμή της αιμοσυγκέντρωσης ίσως είναι σημαντική, μια και η σε οψιμότερο χρόνο

αιμοσυγκέντρωση κατά τη νοσηλεία για ΟΚΑ σχετιζόταν με καλύτερη επιβίωση σε σχέση με την πρώιμη. Αυτό προφανώς τονίζει τη σημασία της εμμένουσας συμμόρφωσης κατά τη θεραπεία των επεισοδίων ΟΚΑ.

- **Θερμοκρασία σώματος κατά την εισαγωγή**

Σε πρόσφατη ανάλυση της θερμοκρασίας σώματος μετρούμενης από το στόμα, κατά την τυχαιοποίηση 4.133 ασθενών με ΟΚΑ στη μελέτη EVEREST, ο υπολογιζόμενος κίνδυνος ανεπιθύμητων συμβάντων (σύνθετο καταληκτικό σημείο καρδιαγγειακού θανάτου και επανανοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια) αυξήθηκε κατά 16% για κάθε 1 βαθμό Κελσίου αύξηση στη θερμοκρασία σώματος ( HR 1.16, 95% CI 1.04-1.28).(48)

- **Βιοδείκτες ορού**

Πολλοί βιοδείκτες για οξεία απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας αντανακλούν την υποκείμενη παθοφυσιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας. Κοινώς, η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας αυξάνεται όταν επισυμβεί ένα καρδιαγγειακό συμβάν – είτε οξέως, όπως στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αργά και προοδευτικά όπως στην υπέρταση. Με την πρόοδο του χρόνου, η καρδιά προοδευτικά βλάπτεται εξαιτίας καρδιακής αναδιαμόρφωσης. Στο τέλος, η αλληλουχία των γεγονότων θα επιδεινώσει τη συστολική λειτουργία που καταλήγει σε μειωμένη καρδιακή παροχή. Πριν από αυτό, ο οργανισμός θα προσπαθήσει να αντιρροπήσει, κυρίως με νευροορμονική ενεργοποίηση. Η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος με αυξημένη έκκριση επινεφρίνης οδηγεί σε αυξημένη συσπαστικότητα και αυξημένες αγγειακές αντιστάσεις. Παρόμοια, η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης - αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης και η αυξημένη αντιδιουρητική ορμόνη θα οδηγήσουν σε αγγειοσύσπαση και αυξημένη καρδιακή παροχή. Όμως, η παρατεταμένη αύξηση αγγειοτενσίνης II θα επάγει επίσης καταστροφικές επιδράσεις όπως ίνωση μέσω της αλδοστερόνης, ενώ η νορεπινεφρίνη επάγει καρδιακή αναδιαμόρφωση και υπερτροφία. Σε συμφωνία με την απόπτωση των καρδιακών κυττάρων, αυτή η δυσπροσαρμοστική απάντηση μακροπρόθεσμα συμβάλλει στην αρνητική καρδιακή αναδιαμόρφωση. Παραβλάπτεται η ήδη λεπτή ισορροπία της ανεπαρκούς καρδιάς, προκαλείται συμμόρφωση η οποία παρουσιάζεται με απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας. Αυτό συνοδεύεται από υπερφόρτωση όγκου της αριστερής κοιλίας που οδηγεί σε αυξημένη τάση στο μυοκαρδιακό τοίχωμα. Κάθε στάδιο της προόδου της καρδιακής ανεπάρκειας αντικατοπτρίζεται από διαφορετικά είδη βιοδεικτών. (38)

- **Δείκτες νευροενδοκρινικής ενεργοποίησης**

### Ανδρομεδουλλίνη

Σε απάντηση στην αυξημένη τοιχωματική τάση των κοιλιών και τις αιμοδυναμικές αλλαγές, η ανδρομεδουλλίνη (ADM), μια πεπτιδική ορμόνη, εκκρίνεται από το μυοκαρδιακό ιστό και τα ενδοθηλιακά κύτταρα. (49) Η ανδρομεδουλλίνη επάγει τη νατριούρηση και την αγγειοδιαστολή, η οποία μεσολαβείται από το cAMP και το μονοξείδιο του αζώτου (NO) και έτσι μειώνεται το μεταφόρτιο και αυξάνεται η

καρδιακή παροχή. (50, 51) Τα αυξημένα επίπεδα ανδρομεδουλλίνης έχουν σχετιστεί με τη βαρύτητα της καρδιακής ανεπάρκειας. (52) Η ανδρομεδουλλίνη είναι δύσκολο να μετρηθεί λόγω του βραχέος χρόνου ημίσειας ζωής της, την αστάθειά της στο πλάσμα και την ταχεία εκκαθάρισή της από την κυκλοφορία. (53, 54) Η med regional ανδρομεδουλλίνη (MR-proADM) είναι ένα σταθερό πρόδρομο μόριο της ανδρομεδουλλίνης και τα επίπεδά της αντικατοπτρίζουν εκείνα της ADM. (52) Αυξημένα επίπεδα MR-proADM έχει φανεί πως δρουν σαν προγνωστικός δείκτης αρνητικών εκβάσεων σε ασθενείς με ΟΚΑ και κάποιες μελέτες υποστηρίζουν πως το MR-proADM είναι ανώτερο στο να προβλέπει τη θνητότητα σε σχέση με το BNP ή το NT-proBNP σε ασθενείς με ΟΚΑ. (55-57)

### **Βασοπρεσίνη, Κοπεπτίνη**

Ως αποτέλεσμα αλλαγών στην ωσμωτικότητα και μείωσης των πιέσεων, η βασοπρεσίνη αλλιώς γνωστή και ως αντιδιουρητική ορμόνη απελευθερώνεται από τον οπίσθιο αδένα της υπόφυσης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με σκοπό να διατηρηθεί η καρδιακή παροχή. (58) Η βασοπρεσίνη επιδρά με τα αθροιστικά σωληνάρια των νεφρών (μέσω των V2 - υποδοχέων) και έτσι ρυθμίζει την αρτηριακή πίεση. Υψηλότερες τιμές βασοπρεσίνης σχετίζονται με τη βαρύτητα της νόσου σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Όμως, η βασοπρεσίνη είναι δύσκολο να μετρηθεί εξαιτίας έλλειψης σταθερότητας και ταχείας κάθαρσής της.

Η κοπεπτίνη, ένα C- τελικό τμήμα της προορμόνης της βασοπρεσίνης, αποτελεί σταθερό δείκτη βασοπρεσίνης. Εκκρίνεται επίσης από τον υποθάλαμο στα ίδια επίπεδα με την βασοπρεσίνη και είναι ένας ευαίσθητος δείκτης προόδου της καρδιακής ανεπάρκειας. (59) Σε ασθενείς με ΟΚΑ η κοπεπτίνη αποτελεί προγνωστικό δείκτης θνητότητας από κάθε αιτία σε 1 έτος αλλά και στους 24 μήνες. (60) Εν σειρά μετρήσεις της κοπεπτίνης έδειξαν πως είναι ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης θανάτου και μεταμόσχευσης σε μονοπαραγοντική ανάλυση. Όμως, μετά από στάθμιση ως προς την τροπονίνη, σε πολυπαραγοντική ανάλυση, η συσχέτιση αποδυναμώθηκε.

### **Χρωμογρανίνη Α**

Η χρωμογρανίνη Α πιστεύεται πως αντανακλά την δραστηριότητα του κεντρικού νευρικού συστήματος και παράγεται από αδρενεργικά και νευροενδοκρινικά κύτταρα. (61) Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια έχουν υψηλότερα επίπεδα χρωμογρανίνης Α - αυτά τα επίπεδα σχετίζονται με τη σοβαρότητα της καρδιακής ανεπάρκειας και βρέθηκαν ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης θνητότητας σε ασθενείς με οξεία απορρόθμιση καρδιακής ανεπάρκειας. (62)

#### **○ Δείκτες καρδιακής αναδιαμόρφωσης (remodeling)**

Η καρδιακή αναδιαμόρφωση αποτελεί διαδικασία αλλαγών του μυοκαρδίου και περιλαμβάνει τη μυοκαρδιακή υπερτροφία, την ίνωση και την απόπτωση ή τη νέκρωση. Οι βιοδείκτες καρδιακής αναδιαμόρφωσης με αναγνωρισμένη προγνωστική αξία περιλαμβάνουν τα εξής: ST2, Galectin-3 και GDF-15. (63)

### **(Διαλυτή) ST2**

Ως συνέπεια της υπερφόρτωσης όγκου και της μηχανικής τάσης, απελευθερώνεται περισσότερο ST2 mRNA από τα καρδιομυοκύτταρα και τους ινοβλάστες. ST2 υπάρχει σε πολλαπλές ισομορφές περιλαμβανομένης της ST2L, ενός διαμεμβρανικού υποδοχέα, και της διαλυτής ST2 (sST2) - μια κυκλοφορούσα μορφή της ST2. Το ST2L δρα μέσω της ιντερλευκίνης 33, ενός συνδέσμου ST2, και έχει αντιϊνωτική και αντιυπερτροφική δράση.(64) Όμως, το sST2, μπορεί να συνδεθεί στην IL-33 και να μπλοκάρει τις αντιυπερτροφικές και αντιϊνωτικές δράσεις της. Με αυτό τον τρόπο, το sST2 αποτελεί συστατικό του ST2 με καταστροφικές επιδράσεις. Τα επίπεδα sST2 είναι υψηλότερα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και φάνηκε να σχετίζονται με φτωχότερη πρόγνωση σε ασθενείς με οξεία απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας καθώς και ότι προσθέτουν στην πρόγνωση πέραν των NT-proBNP και της υψηλής ευαισθησίας trop-T. (65) Τα επίπεδα sST2 σχετίζονται επίσης σημαντικά με ένα πιο απορρυθμισμένο προφίλ και πιο προχωρημένο στάδιο καρδιακής αναδιαμόρφωσης. (66) Επαναλαμβανόμενες μετρήσεις του sST2 προσθέτουν πληροφορίες σχετικά με την πρόγνωση, πέραν των βασικών προγνωστικών δεικτών. (67, 68)

### **Γκαλεκτίνη-3 (Galectin-3)**

Σε απάντηση στο καρδιακό στρες (πχ υπερφόρτιση πίεσης) εκκρίνεται galectin-3 από ενεργοποιημένα μακροφάγα στην καρδιά για να διεγείρει την παραγωγή κολλαγνοειδών, προκαλώντας ίνωση και επακόλουθη κοιλιακή δυσλειτουργία. (69-71) Χαρακτηριστικό της galectin-3 είναι η κύτταρο με κύτταρο προσκόλληση. Για το λόγο αυτό παίζει επίσης σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη όγκων, μεταστάσεων και φλεγμονής. Η προγνωστική αξία της galectin-3 έχει μελετηθεί εκτενώς και βρέθηκε πως είναι ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης θνητότητας και επανανοσηλείας σε ασθενείς με οξεία απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας. Στην ανάλυση ROC, για την πρόβλεψη θνητότητας, ήταν ανώτερη του NT-proBNP και της απελίνης. Όμως, μερικές μελέτες (72, 73) δεν βρήκαν αυτή τη συσχέτιση σε πολυπαραγοντική ανάλυση μετά τη στάθμιση ως προς το eGFR ή το NT-proBNP. Επιπλέον, οι επαναλαμβανόμενες μετρήσεις της galectin-3 σε ασθενείς με οξεία απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας έχουν προγνωστική αξία. (74) Η galectin-3 δεν είναι μόνο ένας ενδιαφέρον βιοδείκτης λόγω της προγνωστικής της αξίας, αλλά μπορεί επίσης να αποτελέσει πιθανό θεραπευτικό στόχο. Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η φαρμακευτική αναστολή της galectin-3 μειώνει την καρδιακή ίνωση σε ζωικά μοντέλα.(75) Αυτά τα δυο χαρακτηριστικά καθιστούν την galectin-3 έναν πολλά υποσχόμενο βιοδείκτη και πρωτεύον για περαιτέρω μελέτη της καρδιακής ανεπάρκειας.

### **GDF-15**

Καρδιαγγειακά συμβάντα, όπως ισχαιμία, υπερφόρτιση πίεσης ή αθηροσκλήρωση επάγουν μια ταχεία προς τα πάνω ρύθμιση του GDF-15 στα μυοκαρδιακά κύτταρα (76, 77), παρ'όλο που το GDF-15 μπορεί να αποικίζει και τα μακροφάγα.(78) Παρόλα αυτά, το κυκλοφορούν GDF-15, παράγεται κυρίως εξωκαρδιακά, και για το λόγο αυτό δεν είναι ειδικό για την καρδιά. Το GDF-15 είναι μέλος της

υπεροικογένειας TGF- $\beta$ , και έχει φανεί πως έχει αντιφλεγμονώδη και αντιυπερτροφική δράση. Αυτός ο καρδιοπροστατευτικός παράγοντας έχει φανεί πως είναι πολλά υποσχόμενος προγνωστικός δείκτης εκβάσεων σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Το GDF-15 είναι προγνωστικός δείκτης σε ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. (79) Εν σειρά μετρήσεις του δείχνουν ότι τα αυξανόμενα επίπεδα GDF-15 με τον καιρό προβλέπουν ανεπιθύμητες εκβάσεις. (80) Παρ' όλα αυτά, δεδομένα σε ασθενείς με οξεία απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας λείπουν.

- **Δείκτες μυοκαρδιακής τάσης**

### **Νατριουρητικά πεπτίδια (NPs)**

Στην οξεία απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας οι πιέσεις πλήρωσης επάγουν μυοκαρδιακή τάση και σαν συνέπεια απελευθερώνονται νατριουρητικά πεπτίδια (NPs) από καρδιομυοκύτταρα στο πλάσμα. Τα NPs έχουν μελετηθεί εκτεταμένα τόσο στη χρόνια όσο και την οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και έχουν ανακηρυχθεί ισχυροί προγνωστικοί δείκτες έκβασης. (81) Τα NPs περιλαμβάνουν το κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο (ANP), το οποίο κυρίως απελευθερώνεται από τα κολπικά μυοκαρδιακά κύτταρα, και το Β - τύπου νατριουρητικό πεπτίδιο (BNP) που απελευθερώνεται κυρίως από τα κοιλιακά μυοκαρδιακά κύτταρα. Τόσο το ANP όσο και το BNP, έχουν νατριουρητική, διουρητική και αγγειοδιασταλτική δράση. Δευτερεύουσες δράσεις θεωρούνται η αναστολή του άξονα ρενίνης - αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης και η έκκριση ενδοθηλίνης. (82) Τα ANP και BNP είναι βιολογικά ενεργά πεπτίδια αλλά η προγνωστική τους ιδιότητα είναι λιγότερο ισχυρή σε σύγκριση με τα πρόδρομα πεπτίδιά τους. Το NT-proBNP είναι μέρος του πρόδρομου πεπτιδίου BNP, πιο σταθερό και με μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής. (83) Το ίδιο συμβαίνει και με το ANP. Το NT-proANP είναι πιο σταθερό αλλά επίσης επιρρεπές στην αποδόμηση. Ένα άλλο πρόδρομο του ANP, το MR-proANP, είναι πιο σταθερό και έχει αποδείξει την προγνωστική του αξία.

Για τη διάγνωση της ΟΚΑ, τα BNP και NT-proBNP είναι εξίσου αποτελεσματικά. (84) Όμως, υπάρχει διαφορά όσον αφορά την πρόγνωση. Συγκριτικά με την κλινική εκτίμηση (ιατρικό ιστορικό και κλινική εξέταση) ή τη λειτουργική κλάση κατά NYHA, το NT-proBNP είναι ανώτερο στην πρόβλεψη εκβάσεων. Εν σειρά μετρήσεις NT-proBNP έχουν αποδείξει τη σημαντική προγνωστική του αξία - τόσο η μεταβολή των τιμών στις μετρήσεις όσο και η απόλυτη τιμή του.

Η ποσοστιαία αλλαγή στο NT-proBNP φαίνεται να είναι πιο σημαντική σε σχέση με την απόλυτη τιμή NT-proBNP κατά την έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο. Η μελέτη PROTECT έδειξε επίσης ότι η θεραπεία που κατευθύνεται από βιοδείκτες σε ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια είναι χρήσιμη: 50% μείωση στο NT-proBNP σχετίστηκε με σχεδόν 50% μείωση στα συμβάντα. (85) Μελλοντικές μελέτες πρέπει να επιβεβαιώσουν αυτό το εύρημα σε μελέτες κοόρτης ασθενών με ΟΚΑ. Ακόμη, οι τιμές του NT-proBNP μετά τη θεραπεία ή στο εξιτήριο μπορούν να προγνώσουν καλύτερα τις αρνητικές εκβάσεις σε σχέση με τα επίπεδα NT-proBNP κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο. Όταν τα νατριουρητικά πεπτίδια χρησιμοποιούνται για πρόγνωση κινδύνου, πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν συγχυτικοί παράγοντες. Η νεφρική

ανεπάρκεια αυξάνει την τιμή των νατριουρητικών πεπτιδίων και οι παχύσαρκοι ασθενείς τείνουν να έχουν χαμηλότερα επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων. (86, 87) Εξαιτίας των ευεργετικών δράσεων των πεπτιδίων, θεωρείται ότι η έγχυσή τους θα έχει ευεργετικές επιδράσεις στους ασθενείς. Όμως τα ανασυνδυασμένα νατριουρητικά πεπτίδια δεν οδήγησαν σε μικρότερα ποσοστά θνητότητας. Το MR-proANP είναι σχετικά καινούριος βιοδείκτης και έχει αποδείξει την προγνωστική του αξία σε τουλάχιστον συγκρίσιμο βαθμό με το NT-proBNP και το BNP. (88) Για μακροπρόθεσμη πρόγνωση, το MR-proANP φαίνεται να είναι καλύτερο από το NT-proBNP και το BNP, αλλά απαιτούνται περαιτέρω μελέτες.

#### ○ Δείκτες φλεγμονής

Η καρδιακή ανεπάρκεια θεωρείται προφλεγμονώδης κατάσταση και κατ' επέκταση η λοίμωξη αποτελεί σημαντικό εκλυτικό παράγοντα για οξεία απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Για το λόγο αυτό, οι δείκτες φλεγμονής θεωρούνται προγνωστικοί δείκτες.

#### **C- αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)**

Η πρόοδος της καρδιακής ανεπάρκειας συμβαίνει, τουλάχιστον εν μέρει, από την επίδραση προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως η ιντερλευκίνη 6 και ο νεκρωτικός παράγοντας TNF-α. (89) Η CRP αναγνωρίζεται ως ένας από τους δείκτες που αντανακλούν καλύτερα τη φλεγμονή. Τα επίπεδα υψηλής ευαισθησίας CRP (hsCRP) είναι υψηλότερα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και σχετίζονται με θνητότητα και επανανοσηλείες σε ασθενείς με οξεία απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας. (90, 91) Όμως, η CRP, είναι λιγότερο αξιόπιστη σαν δείκτης πρόγνωσης στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας με συνυπάρχουσες λοιμώξεις και πιο αξιόπιστη σαν δείκτης έκβασης σε ασθενείς χωρίς λοίμωξη.

#### **Προκαλσιτονίνη**

Σε φλεγμονώδεις καταστάσεις, ειδικά βακτηριακές λοιμώξεις, η προκαλσιτονίνη αυξάνεται με διεγέρτη την ενδοτοξίνη αλλά μπορεί επίσης να αυξηθεί και από μη λοιμώδεις, φλεγμονώδεις καταστάσεις, από προφλεγμονώδεις κυττοκίνες, όπως η IL-6 ή ο TNF. Αυτό συνεπάγεται ότι τα επίπεδα προκαλσιτονίνης δεν αυξάνονται μόνο σε πνευμονία ή σήψη, αλλά και σε καταστάσεις όπως η καρδιογενής καταπληξία και τα οξεία στεφανιαία σύνδρομα. Η προκαλσιτονίνη είναι ένα πρόδρομο πεπτίδιο της καλσιτονίνης και απελευθερώνεται από το ήπαρ και τα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος. Σαν συνέπεια (βακτηριακής) λοίμωξης, τα επίπεδα της προκαλσιτονίνης φτάνουν μια μέγιστη τιμή (μέσα σε 8 ώρες), ακόμη και πριν την CRP. Η προκαλσιτονίνη έχει φανεί πως είναι ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης θνητότητας εντός 30 ημερών σε ασθενείς με ΟΚΑ. (55) Παρ' όλα αυτά, καμία άλλη μελέτη δεν επιβεβαίωσε αυτή τη συσχέτιση με τη θνητότητα. Η υπόθεση ότι τελικά η προκαλσιτονίνη αποτελεί ισχυρό προγνωστικό δείκτη έκβασης δεν έχει ακόμη αποσαφηνιστεί και απαιτούνται περισσότερες μελέτες. Η προκαλσιτονίνη μπορεί να είναι βοηθητική στην αναγνώριση ασθενών με πνευμονία και αυξημένα επίπεδα (>0.5 ng/ml).



Έχει ειδικότητα 0.99 για τη διάγνωση συστηματικής λοίμωξης, έτσι η προκαλσιτονίνη ερευνά κατά βάση την συνύπαρξη πνευμονίας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

### **Ιντερλευκίνη 6 (IL-6)**

Η IL-6 είναι μια προφλεγμονώδης κυτοκίνη, που απελευθερώνεται σαν απάντηση στη φλεγμονή. Η IL-6 μπορεί να συνδεθεί με τον μεμβρανικό υποδοχέα IL-6R. Η IL-6 είναι σημαντικός μεσολαβητής της απάντησης οξείας φάσης και επάγει την απελευθέρωση CRP. Η IL-6 σχετίζεται σημαντικά με την θνητότητα σε 180 ημέρες και αποτελεί προγνωστικό δείκτη της ΟΚΑ. (92)

- **Δείκτες μυοκαρδιακής βλάβης**

### **Τροπονίνη**

Κατά την εισαγωγή για ΟΚΑ, κυριαρχούν αυξημένη τοιχωματική τάση και αυξημένες τελοδιαστολικές πιέσεις πλήρωσης αριστερής κοιλίας, οι οποίες οδηγούν σε ελαττωμένη μυοκαρδιακή άρδευση και επακόλουθη νέκρωση και απόπτωση. (93) Σαν αποτέλεσμα αυτής της (υποκλινικής) μυοκαρδιακής βλάβης, μπορεί από το κυττόςιο των μυοκαρδιακών κυττάρων να εκλυθεί τροπονίνη στην κυκλοφορία. (94) Η τροπονίνη είναι μια καρδιακή ρυθμιστική πρωτεΐνη και ελέγχει την αλληλεπίδραση ακτίνης - μυοσίνης. (95) Το σύμπλεγμα τροπονίνης αποτελείται από ένα σύμπλοκο I, T, και C τροπονίνης, το οποίο μπορεί να βρεθεί στο μόριο της ακτίνης. (96) Η τροπονίνη C δεν είναι ειδική για την καρδιά, παρ' όλα αυτά οι τροπονίνες T και I είναι ειδικοί δείκτες για μυοκαρδιακή βλάβη και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για επιβεβαιώσουν τη διάγνωση του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (97) και να εκτιμήσουν το μέγεθος του εμφράκτου. (98) Η τροπονίνη έχει υψηλή ειδικότητα, όμως υπάρχουν συγκεκριμένοι παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν τα επίπεδα της κυκλοφορούσας τροπονίνης, όπως η νεφρική ανεπάρκεια, το φύλο, η ηλικία, και η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. (99) Οι τροπονίνες I και T βρέθηκαν σημαντικοί προγνωστικοί δείκτες σε ασθενείς με ΟΚΑ. (100) Οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα τροπονίνης είχαν χαμηλότερα επίπεδα συστολικής αρτηριακής πίεσης, χαμηλότερο κλάσμα εξώθησης, και υψηλότερη ενδονοσοκομειακή θνητότητα (8% έναντι 2.7%). (99) Μεταξύ των τροπονινών υψηλής ευαισθησίας, η τροπονίνη T είναι καλύτερος προγνωστικός δείκτης έκβασης σε σύγκριση με την τροπονίνη I (101). Εν σειρά μετρήσεις τροπονίνης έχουν προγνωστική αξία. Φτωχές εκβάσεις παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με αυξανόμενα επίπεδα τροπονίνης μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο λόγω ΟΚΑ. (102)

- **Δείκτες νεφρικής βλάβης**

Η νεφρική ανεπάρκεια είναι συνηθισμένη σε ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια. Η επιδεινούμενη νεφρική λειτουργία και η οξεία νεφρική βλάβη σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση, η οξεία νεφρική ανεπάρκεια συμβαίνει στο 30-50% των ασθενών που νοσηλεύονται με ΟΚΑ και σχετίζεται με παρατεταμένη νοσηλεία, αυξημένο κόστος και αυξημένη θνητότητα. Για το λόγο αυτό, δείκτες μυοκαρδιακής βλάβης όπως η συστατίνη C και (NGAL) γελatinaση των ουδετερόφιλων - σχετιζόμενη με

λιποκαλίνη, μπορεί να είναι χρήσιμες στο να αναγνωρίζουν ασθενείς υψηλού κινδύνου.

### **Συστατίνη C (cystatin-C)**

Η συστατίνη C είναι αναστολέας της κυστεϊνικής πρωτεάσης που απελευθερώνεται από όλα τα λειτουργούντα κύτταρα. Παράγεται συνεχώς και φιλτράρεται ελεύθερα από το αθροιστικό σωληνάριο. Επειδή δεν εκκρίνεται ενεργά από τα νεφρικά σωληνάρια θεωρείται ιδανικός ενδογενής δείκτης νεφρικής (σωληναριακής) λειτουργίας. (103, 104) Φαίνεται ότι τα υψηλά επίπεδα συστατίνης C σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο θνητότητας και/ή επανανοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια, ακόμα και από πολυπαραγοντικές αναλύσεις. (105) Μια προοπτική, πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης, διεξήχθη σε νοσηλεύόμενους ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και έδειξε ότι η συστατίνη C αποτελεί σημαντικό προγνωστικό δείκτη έκβασης, μετά από στάθμιση για καθιερωμένους βιοχημικούς προγνωστικούς δείκτες ανεπιθύμητων εκβάσεων όπως η κρεατινίνη, η νεφρική κάθαρση όπως υπολογίζεται από την εξίσωση EPI-CKD (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), η αιμοσφαιρίνη, το νάτριο, και το NT-proBNP. (106) Τα επίπεδα συστατίνης C των ασθενών με ΟΚΑ είναι πολύ υψηλότερα σε σχέση με τους ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Εικάζεται ότι αυτά τα ευρήματα πιθανώς αντανακλούν μια πιο προχωρημένη νεφρική δυσλειτουργία σε ασθενείς με ΟΚΑ, ο οποίοι καταλήγουν σε κακή πρόγνωση.

### **NGAL- γελατινάση των ουδετεροφίλων**

Η γελατινάση των ουδετερόφιλων (NGAL) - σχετιζόμενη με λιποκαλίνη, είναι μια πρωτεΐνη που εκκρίνεται από τα κύτταρα των αθροιστικών σωληναρίων των νεφρών, τα λευκοκύτταρα και τα επιθηλιακά κύτταρα. Απελευθερώνεται ως απάντηση στην ισχαιμική ή τοξική βλάβη, είναι μέτρο οξείας νεφρικής βλάβης και προάγει την αύξηση της κρεατινίνης. (107) Οι ασθενείς με ΟΚΑ και αυξημένα επίπεδα NGAL κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο έχουν υψηλότερο ρίσκο που σχετίζεται με την εμφάνιση επιδεινούμενης νεφρικής λειτουργίας. (108) Η NGAL στο εξιτήριο έχει φανεί πως είναι ισχυρός προγνωστικός δείκτης έκβασης στις 30 ημέρες σε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν για ΟΚΑ.

### **Συγκρίσεις μεταξύ δεικτών και προσεγγίσεις που περιλαμβάνουν πολλαπλούς δείκτες**

Στις μέρες μας είναι διαθέσιμος μεγάλος αριθμός βιοδεικτών για την εκτίμηση της πρόγνωσης μετά την ΟΚΑ. Η σύγκριση αυτών των βιοδεικτών για πρόγνωση κινδύνου ίσως είναι δύσκολη επειδή καθέννας από αυτούς αντανακλά μια διαφορετική παθοφυσιολογία, αλλά ίσως βοηθούν στο να αναγνωριστεί ποιος δείκτης ή ποιος συνδυασμός δεικτών, έχει μεγαλύτερη προγνωστική αξία. Πολλές μελέτες έχουν εξετάσει την προγνωστική αξία πολλαπλών βιοδεικτών στην ίδια μελέτη.

Η μελέτη MOCA μελέτησε την αξία των βιοδεικτών σε πολυεθνική μελέτη παρατήρησης 5.306 ασθενών με ΟΚΑ. (109) Πολλοί βιοδείκτες παρείχαν ισχυρή προγνωστική αξία συγκριτικά με το προγνωστικό μοντέλο που περιλάμβανε κλινικά χαρακτηριστικά (ηλικία, φύλο, πίεση αίματος, υπολογιζόμενος ρυθμός νεφρικής κάθαρσης, καρδιακή συχνότητα, νάτριο, αιμοσφαιρίνη). Για την πρόβλεψη της θνητότητας στις 30 ημέρες, η MR-proADM είχε τη μεγαλύτερη προγνωστική αξία. Για την πρόγνωση σε ένα έτος η sST2 βρέθηκε να είναι ο καλύτερος δείκτης. Επίσης έχουν μελετηθεί συνδυασμοί δύο βιοδεικτών. Για πρόγνωση θνητότητας στις 30 ημέρες, ο συνδυασμός της CRP και της MR-proADM είχε την πιο υψηλή προγνωστική αξία για τη θνητότητα σε ένα έτος, ο συνδυασμός CRP και sST2 φάνηκε να είναι ο καλύτερος. Στη μελέτη BACH, η προοπτική, πολυκεντρική μελέτη 1.641 ασθενών που παρουσιάστηκαν με δύσπνοια στα επείγοντα, πάλι η MR-proADM βρέθηκε ως ο καλύτερος προγνωστικός δείκτης θνητότητας συγκριτικά με το BNP και το NT-proBNP. Όμως, για την πρόγνωση των επανανοσηλειών το BNP ήταν ανώτερο.

Δύο μεγάλες μελέτες κοόρτης, η Biomarcocoeur και η FINN-AKVA μελέτησαν την προγνωστική αξία των νατριουρητικών πεπτιδίων σε ασθενείς με ΟΚΑ. Το MR-proANP βρέθηκε να είναι ο καλύτερος προγνωστικός δείκτης πενταετούς θνητότητας. Οι Gegenhuber και συνεργάτες μέτρησαν διάφορους πολλά υποσχόμενους βιοδείκτες για πρόγνωση κινδύνου σε 137 ασθενείς με ΟΚΑ. Για την πρόγνωση της θνητότητας σε 1 έτος, το MR-proANP είχε την υψηλότερη προγνωστική αξία.

Η μελέτη GALLANT έδειξε ότι ο νεφρικός δείκτης NGAL ήταν συγκεκριμένος δείκτης συμβάντων σε πολυπαραγοντικές αναλύσεις, ενώ ούτε το υπολογιζόμενο eGFR, ούτε η κρεατινίνη αίματος έφτασαν επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας. Επιπλέον η NGAL βελτίωσε την κατηγοριοποίηση των ασθενών πέραν του BNP σε ποσοστό πάνω από 10.3%.

Οι Ζαΐρης και συνεργάτες μελέτησαν 577 ασθενείς με ΟΚΑ. Η ανάλυση κατά Cox έδειξε ότι το BNP ήταν ο καλύτερος προγνωστικός δείκτης, συγκριτικά με την καρδιακή τροπονίνη I και την hs-CRP. Ο Potocki και συνεργάτες διεξήγαγαν μια προοπτική μελέτη παρατήρησης σε 287 ασθενείς με οξεία δύσπνοια. Η Area Under Curve (AUC) ήταν υψηλότερη για την κοπεπτίνη, ακολουθούσε το NT-proBNP και το BNP. Τελικά, μια μικρή μελέτη 79 ασθενών ανέφερε πως το BNP ήταν ο καλύτερος προγνωστικός δείκτης θνητότητας σε μονοπαραγοντική ανάλυση, συγκριτικά με τις προφλεγμονώδεις κυττοκίνες, συμπεριλαμβανομένης της ιντερλευκίνης - 6. (110)

### **Διαφορές στους βιοδείκτες ανάλογα με το φύλο των ασθενών**

Όσον αφορά βιοδείκτες για ΟΚΑ, έχουν περιγραφεί διαφορές που βασίζονται στο φύλο. Για παράδειγμα, τα επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων είναι υψηλότερα σε υγιείς γυναίκες, συγκριτικά με υγιείς άνδρες. (111) Αυτό ίσως εν μέρη εξηγείται από τη διέγερση που προκαλούν τα οιστρογόνα και την καταστολή που προκαλούν τα ανδρογόνα, και για το λόγο αυτό, προτάθηκε η χρήση ειδικών ορίων τιμών για κάθε φύλο. Παρόλα αυτά, στην κατάσταση της απορρύθμισης, οι διαφορές ανάλογα με το φύλο δεν είναι σημαντικές. Αυτό ίσως εξηγείται από το υψηλότερο ποσοστό γυναικών με καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, το οποίο

συνοδεύεται από χαμηλότερες τιμές νατριουρητικών πεπτιδίων. Πέρα από τα νατριουρητικά πεπτίδια, τα επίπεδα βιοδεικτών που σχετίζονται με καρδιακή αναδιαμόρφωση ή φλεγμονή, (συνδεκάνη-1, CRP, GDF-15, IL-6) είναι σημαντικά χαμηλότερα στις γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες. (112) Παρ' όλα αυτά ο δείκτης ίνωσης γκαλεκτίνη - 3 έχει υψηλότερες τιμές σε υγιείς γυναίκες. (113, 114) Αντίθετα, ένας άλλος δείκτης ίνωσης, ο sST2, είναι σημαντικά χαμηλότερος στις γυναίκες, το οποίο ίσως οφείλεται σε επιδράσεις των ορμονών του φύλου.

- **Νέοι εξελιγμένοι δείκτες**

#### **HE4**

Πρόσφατα, η πρωτεΐνη HE4 καθιερώθηκε ως βιοδείκτης για τον επιθηλιακό καρκίνο των ωθηκών και είναι γνωστό ότι έχει αντιπρωτεασική και αντιφλεγμονώδη δράση. (114) Η HE4 δεν είναι ειδική για την καρδιά και σχετίζεται με το GDF-15 και από αυτή την άποψη μπορεί να παίζει κάποιο ρόλο στο ανοσοποιητικό σύστημα. Σε μια ανάλυση της μελέτης COACH, μια πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη 567 ασθενών που εισήχθησαν με ΟΚΑ, η HE4 συσχετίστηκε με τη βαρύτητα της καρδιακής ανεπάρκειας και την έκβαση. Επιπλέον, η HE4 φάνηκε να είναι ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης για έκβαση σε καρδιακή ανεπάρκεια και βελτίωσε την ταξινόμηση ανάλογα με τον κίνδυνο. (115) Μια πρόσφατη μελέτη σε ζώα έδειξε ότι η εισαγωγή HE4 εξουδετερωτικών αντισωμάτων είχε προστατευτική δράση στην πρόληψη της ίνωσης. (116) Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η HE4 θα μπορούσε να είναι πιθανός νέος βιοδείκτης για την ΟΚΑ και ίσως λειτουργήσει σαν νέος θεραπευτικός στόχος για να προληφθεί η ίνωση.

#### **Νατριουρητικό πεπτίδιο C του ουροποιητικού**

Στην καρδιακή ανεπάρκεια, η νεφρική δυσλειτουργία είναι κοινός και ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης έκβασης σε ασθενείς με ΟΚΑ. (117) Παρόλα αυτά, η προγνωστική αξία της βλάβης των νεφρικών σωληναρίων δεν αποτυπώνεται με τις τρέχουσες εκτιμήσεις νεφρικής λειτουργίας. Πρόσφατα, το νατριουρητικό πεπτίδιο C του ουροποιητικού ανακαλύφθηκε ως βιοδείκτης καρδιακής ανεπάρκειας. Αυτό το ουροπεπτίδιο παράγεται και από το νεφρό και από το ενδοθήλιο των νεφρικών σωληναρίων και τα επίπεδα μιας ισομορφής του στο πλάσμα αυξάνονται στους ασθενείς με ΟΚΑ. Το νατριουρητικό πεπτίδιο C προκαλεί αγγειοδιαστολή στις φλέβες και υφίσταται μετατροπή σε NT-CNP και CNP-53, το οποίο στη συνέχεια γίνεται NT-CNP53. Το NT-CNP53 έχει μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής και είναι πιο σταθερό από το ενεργό CNP. Σε μια μελέτη 58 ασθενών με ΟΚΑ (118), η έκκριση NT-CNP53 φάνηκε να έχει προγνωστική αξία για θνητότητα και επανανοσηλεία ή θάνατο από κάθε αιτία, ακόμα και μετά από στάθμιση για ηλικία, λόγο πρωτεΐνης ούρων/κρεατινίνης ούρων και NT-proBNP πλάσματος. Επιπρόσθετα, η NT-CNP53 είχε υψηλή προγνωστική αξία σε σχέση με το NT-proBNP για το σύνθετο καταληκτικό σημείο θανάτου και επανανοσηλείας.

### **Συνδεκάνη-1**

Η συνδεκάνη -1 είναι ένας διαμεμβρανικός υποδοχέας και μέλος της οικογένειας των πρωτεογλυκανών. Σχετίζεται με ινωτικές και φλεγμονώδεις παθήσεις. Σε πρόσφατη μελέτη, η συνδεκάνη-1 βρέθηκε προγνωστικός δείκτης κλινικής έκβασης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, αλλά όχι σε ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης, ανεξαρτήτως άλλων γνωστών παραγόντων κινδύνου για καρδιακή ανεπάρκεια. (119) Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε θετική συσχέτιση με δείκτες ίνωσης και αναδιαμόρφωσης (γκαλεκτίνη-3, ST2, περιостίνη) αλλά όχι με δείκτες φλεγμονής. Η συνδεκάνη -1 θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως πιθανός προγνωστικός δείκτης έκβασης ειδικά σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης αλλά χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να επιβεβαιωθεί αυτό.

### **Βιοηλεκτρική ανάλυση σύνθετης αντίστασης (BIVA)**

Σε υγιή άτομα, το συνολικό νερό σώματος (TBW) αποτελεί περίπου 60% του σωματικού βάρους και μπορεί να βρεθεί ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια. Ένα τρίτο του TBW είναι εξωκυττάριο, τόσο στο διάμεσο χώρο όσο και στον ενδοαγγειακό χώρο. Η εκτίμηση της κατάστασης των υγρών του σώματος βρέθηκε να είναι πολύ σημαντική για τη διαστρωμάτωση κινδύνου σε ασθενείς, αλλά συχνά είναι δύσκολο να εκτιμηθεί. Η ανάλυση της βιοαντίστασης είναι μια μη επεμβατική τεχνική υπολογισμού της κατάστασης όγκου και της σύστασης του σώματος. Αυτή μετράται με βιοηλεκτρική εμπέδηση, όπου η αντίσταση βρέθηκε να συσχετίζεται αντίστροφα με το TBW. Η BIVA θεωρείται η καλύτερη μέθοδος εκτίμησης του TBW και πρόσφατα μελετήθηκε σε 270 ασθενείς με ΟΚΑ. Η BIVA είχε σημαντική προγνωστική αξία σε μονοπαραγοντικές και πολυπαραγοντικές αναλύσεις σε παρακολούθηση 30 ημερών για καρδιαγγειακά συμβάντα και βελτίωσε την προγνωστική αξία πέραν του BNP, ειδικότερα στη γκρίζα ζώνη του BNP (100-400 pg/ml). (120, 121) Η BIVA είναι μια νέα πολλά υποσχόμενη τεχνική για την πρόγνωση κινδύνου σε ασθενείς με ΟΚΑ. Περισσότερες και μεγαλύτερες μελέτες πρέπει να διεξαχθούν πάνω σε αυτό το αντικείμενο με σκοπό να μας διαφωτίσουν αν η BIVA μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως νέος προγνωστικός δείκτης στην ΟΚΑ.

## 2.7 Υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες και πρόγνωση στην οξεία καρδιακή ανεπάρκεια

Συνήθως οι ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια είναι ένας μικτός πληθυσμός με μειωμένο αλλά και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. (122) Επιπλέον ο χρόνος διεξαγωγής της ηχοκαρδιογραφικής μελέτης ποικίλλει στις διάφορες μελέτες. Μερικές μελέτες απαιτούσαν στο σχεδιασμό τους να διεξάγεται το ηχοκαρδιογράφημα κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο ή μέσα στις 24-48 ώρες, ενώ σε άλλες μελέτες κοντά στο εξιτήριο, ή αργότερα μετά την εισαγωγή σε μη καθορισμένη χρονική στιγμή. Εξαιτίας των συνεχών αλλαγών στο αιμοδυναμικό φορτίο αυτών των ασθενών, η ποικιλία στη χρονική στιγμή διεξαγωγής του υπερηχογραφήματος καρδιάς θα μπορούσε να οδηγήσει σε ποικιλία αποτελεσμάτων που αφορούν την πρόγνωση αυτών των ασθενών.

Στην εισαγωγή, το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας και η ανεπάρκεια τριγλώχινας έχει φανεί πως είναι σημαντικοί προγνωστικοί δείκτες θνητότητας σε μια μακριά περίοδο παρακολούθησης. (123, 124) Σε μικτό πληθυσμό οξείας καρδιακής ανεπάρκειας (με μειωμένο και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης), το κλάσμα εξώθησης κατά την εισαγωγή ήταν ισχυρός προγνωστικός δείκτης βραχυπρόθεσμης (4 εβδομάδες παρακολούθησης) θνητότητας, όμως δεν ήταν προγνωστικός δείκτης ενδοноσοκομειακής θνητότητας σε ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. Η υπόθεση ότι το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας αποτελεί προγνωστικό παράγοντα για πιο μακρές περιόδους παρακολούθησης είναι ακόμα υπό διερεύνηση.

Ηχοκαρδιογραφικοί παράγοντες που μετρήθηκαν κοντά στο εξιτήριο, περιλαμβανομένων του κλάσματος εξώθησης, των αυξημένων τελοδιαστολικών πιέσεων ( $E/e'$ ) και των ταχυτήτων δια του δακτυλίου της τριγλώχινας βαλβίδας έχουν ισχυρότερη συσχέτιση με τις επανανοσηλίες λόγω καρδιακής ανεπάρκειας και την καρδιαγγειακή θνητότητα σε διάρκεια παρακολούθησης  $\geq 6$  μηνών (125-129). Σε μικτούς πληθυσμούς ασθενών με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, η αυξημένη τελοδιαστολική πίεση που υπολογίζεται από το λόγο  $E/e'$  εντός 24 ωρών προ του εξιτηρίου σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα και κίνδυνο για επανανοσηλία, ενώ το κλάσμα εξώθησης αποτελεί προγνωστικό δείκτη για θνητότητα και επανανοσηλία για καρδιακή ανεπάρκεια. Σε ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης, η χαμηλή συστολική μετατόπιση του τριγλωχινικού δακτυλίου ( $s'$ ) σχετίστηκε με το σύνθετο καταληκτικό σημείο (επανανοσηλία και θάνατος) για χρονικό διάστημα παρακολούθησης ως και 3 έτη. Εν σειρά ηχοκαρδιογραφικές παράμετροι μπορούν να προσεγγίσουν αιμοδυναμικές παραμέτρους που μετρώνται επεμβατικά κατά τη θεραπεία ασθενών με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια. (130) Ογκο - εξαρτώμενες παράμετροι (μέγεθος δεξιού κόλπου, ανεπάρκεια τριγλώχινας, διάμετρος κάτω κοίλης φλέβας) είναι ευαίσθητα εργαλεία για την εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία, παρ'όλα αυτά δεν προσθέτουν γνώση σχετικά με την πρόγνωση. Κλασικές μετρήσεις όπως η τελοσυστολική και η τελοδιαστολική διάμετρος της αριστερής κοιλίας και η μέγιστη συστολική παραμόρφωση της δεξιάς κοιλίας έχει φανεί πως σχετίζονται με το σύνθετο καταληκτικό σημείο (επανανοσηλία και θάνατος). (131, 132)

Τέλος, η μικρή διάμετρος στην εγγύς αορτή σχετίζεται με χειρότερες εκβάσεις, υποθέτοντας ότι αυτή η απλή υπερηχοκαρδιογραφική παράμετρος ίσως είναι χρήσιμη για τη διαστρωμάτωση κινδύνου ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. (133)

## **2.8 Εξάλεπτη δοκιμασία βάρδισης και πρόγνωση στην οξεία καρδιακή ανεπάρκεια**

Οι περισσότερες μελέτες έχουν συμπεριλάβει σταθερούς ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια προκειμένου να μελετήσουν την απόδοσή τους στην εξάλεπτη δοκιμασία βάρδισης. Μια απλοϊκή και λογική εξήγηση γι' αυτό είναι πως κατά την απορρύθμιση της καρδιακής ανεπάρκειας, μια εύκολη, ασφαλής και συνάμα ακριβής μέθοδος εκτίμησης της λειτουργικής κατάστασης του ασθενούς είναι δύσκολο να διενεργηθεί. Όμως, η εκτίμηση της λειτουργικής κατάστασης ενός ασθενούς σε οξεία απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας και η πιθανή συσχέτιση με την πρόγνωσή του θα είχε μεγάλη αξία.

Πέρα από αυτές τις πρακτικές δυσκολίες, οι McCabe et al (134), έδειξαν ότι η εξάλεπτη δοκιμασία βάρδισης προβλέπει την επανανοσηλεία στις 30 ημέρες μετά τη νοσηλεία για οξεία καρδιακή ανεπάρκεια. Οι Tabata et al αξιολόγησαν 252 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια για 3 έτη.(135) Αυτοί οι ασθενείς μελετήθηκαν την ημέρα του εξιτηρίου τους και φάνηκε ότι η εξάλεπτη δοκιμασία βάρδισης στο εξιτήριο προβλέπει ανεξάρτητα την επανανοσηλεία ( $P < 0.001$ ), με κατώφλι τα 390 μέτρα. Οι Alahdab et al (136) μελέτησαν προοπτικά 200 ασθενείς με οξεία απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας. Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι η εξάλεπτη δοκιμασία βάρδισης  $\leq 200$  μέτρα ήταν ο ισχυρότερος προγνωστικός δείκτης θνητότητας και επανανοσηλειών για καρδιακή ανεπάρκεια. Από την άλλη πλευρά, οι Howie-Esquivel et al (137) μελέτησαν 44 νοσηλεύομενους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και τους παρακολούθησαν για 3 μήνες για τον κίνδυνο επανανοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας - διενεργήθηκε εξάλεπτη δοκιμασία βάρδισης 24 ώρες προ του εξιτηρίου. Περισσότεροι από το 50% των ασθενών αυτών επανανοσηλεύτηκαν για καρδιολογικό αίτιο. Δεν υπήρξε συσχέτιση μεταξύ της απόστασης που είχαν διανύσει και του κινδύνου για επανανοσηλεία.

### 3 ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ

#### 3.1 Αγγειακό ενδοθήλιο: ρόλος – ιδιότητες

Το ενδοθήλιο είναι μια μονήρης στιβάδα κυττάρων που καλύπτουν την εσωτερική επιφάνεια των αιμοφόρων αγγείων και δρα σαν λειτουργικός και δομικός φραγμός μεταξύ του αίματος και του αγγειακού τοιχώματος, εμποδίζοντας την προσκόλληση και τον πολλαπλασιασμό των αιμοπεταλίων και των λευκοκυττάρων, ελέγχοντας τη διαπερατότητα στα συστατικά του πλάσματος και τροποποιώντας την αιματική ροή. Παρέχει αντιπολλαπλασιαστικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, και προστατεύει ενάντια στο οξειδωτικό στρες. Επίσης δρα εξισορροπητικά μεταξύ κυτταρικού πολλαπλασιασμού και κυτταρικού θανάτου. (138) Επιπλέον, ρυθμίζει την ινοδύλυση καθώς και τον καταρράκτη της πήξης μέσω μιας ισορροπημένης παραγωγής αντιπηκτικών και προπηκτικών παραγόντων, οι οποίοι διατηρούν τις αιμοστατικές ιδιότητες των αγγείων. Το ενδοθήλιο είναι υπεύθυνο για τη ρύθμιση του αγγειακού τόνου μέσω της εξισορρόπησης μεταξύ της παραγωγής αγγειοδιασταλτικών και αγγειοσυσπαστικών ουσιών σαν απάντηση σε μια ποικιλία ερεθισμάτων. Γεννά μεγάλο αριθμό βιοενεργών μορίων όπως το NO (μονοξείδιο του αζώτου), τις προσταγλανδίνες και τις κυττοκίνες, οι οποίες παίζουν σημαντικό ρόλο στην φυσιολογική ή παθολογική λειτουργία, ρυθμίζουν και προκαλούν ανακατανομή της τοπικής αιματικής ροής. Το ενδοθήλιο ρυθμίζει τη διάμετρο των αγγείων μέσω της απελευθέρωσης μονοξειδίου του αζώτου - NO σαν απάντηση στη διέγερση με αγωνιστές (ακετυλοχολίνη, βραδυκίνη, θρομβίνη, διφωσφονικά και σεροτονίνη), μηχανικά ερεθίσματα όπως αλλαγές στις διατμητικές δυνάμεις καθώς και την ισχαιμία, αλλαγές στη θερμοκρασία, που οδηγούν σε διαστολή του λείου μυός και χάλαση των μυοϊνιδίων. (139)

Το μονοξείδιο του αζώτου συντίθεται από την L-αργινίνη και το οξυγόνο, μέσω της συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου (NOS). Υπάρχουν 3 κύριες ισομορφές της συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου: η συστατική ενδοθηλιακή NOS (eNOS ή NOS3), η νευρωνική NOS (ή NOS1) και η επαγόμενη NOS (iNOS) που συνεκφράζονται διαφορετικά στα κύτταρα που παράγουν NO και επάγονται από ανοσολογικά ερεθίσματα. Αυτές οι τρεις συνθάσες παράγουν NO που ρυθμίζει τη φυσιολογία, αλλά μερικές φορές η iNOS υπερεκφράζεται και απελευθερώνει υπέρογκα ποσά NO που ίσως έχουν τοξική επίδραση και αναστέλλουν τη συσπαστικότητα του μυοκαρδίου. Φυσιολογικά, στο άρτιο ενδοθήλιο, τα ορμονικά και φυσικά ερεθίσματα προάγουν την eNOS να παράγει NO, το οποίο στη συνέχεια διαχέεται στα λεία μυϊκά κύτταρα και διεγείρει τη διαλυτή γουανυλική κυκλάση (sGC) για να παραχθεί η κυκλική γουανυλική μονοφωσφατάση (cGMP). Η τελευταία, προκαλεί χάλαση των λείων μυών και έχει αντιπολλαπλασιαστική δράση. Όπως αναφέρθηκε ήδη, το NO μπορεί να δράσει σαν ενδοκρινικός αγγειορυθμιστής, τροποποιώντας την αιματική ροή στη μικροκυκλοφορία όταν μεταφέρεται από την S- νιτροαιμογλοβίνη, η οποία μεταφέρει και απελευθερώνει NO σε περιοχές ιστικής υποξίας ή αυξημένης παραγωγής οξυγόνου. Η παρεμπόδιση της μεταφοράς στη μικροκυκλοφορία συμβάλλει στην αγγειοσύσπαση και οδηγεί σε ανεπιθύμητες ενέργειες για τον οργανισμό. (140)



### 3.2 Αγγειακό ενδοθήλιο και χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια

Η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια είναι ένα κλινικό σύνδρομο το οποίο χαρακτηρίζεται από νευροορμονική ενεργοποίηση, συνοδεύεται από κακή ανοχή στην άσκηση και μειωμένο προσδόκιμο επιβίωσης. Πολλοί παθοφυσιολογικοί παράγοντες συμβάλλουν στην αυξημένη αγγειακή αντίσταση που παρουσιάζεται στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Αυτοί οι μηχανισμοί περιλαμβάνουν αυξημένη κατακράτηση νερού και νατρίου στην κυκλοφορία, αυξημένη νευροορμονική ενεργοποίηση (πχ ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, του συστήματος ρενίνης - αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης) και ενδογενείς ανωμαλίες του αγγειακού συστήματος. Πρόσφατα ευρήματα προτείνουν έναν πιο κεντρικό και σημαντικό ρόλο του αγγειακού ενδοθηλίου. (141)

Οι ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίζουν εκτεταμένη συστηματική αγγειοσύσπαση και μειωμένη περιφερική ιστική άρδευση. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο σε αυτό το φαινόμενο, επειδή επιτείνει την ήδη υπάρχουσα αγγειοσύσπαση, ενισχύοντας τη μυοκαρδιακή βλάβη. Αυξάνει το μεταφόρτιο εξαιτίας συστηματικής και πνευμονικής αγγειακής σύσπασης. Επιπλέον, ενισχύει την τοπική αγγειοκινητική δυσλειτουργία στη νεφρική και στεφανιαία κυκλοφορία. Η μειωμένη ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή επιδεινώνει την μυοκαρδιακή άρδευση, μειώνει τη στεφανιαία ροή και επιδεινώνει τη λειτουργία των κοιλιών. Αυτή η μείωση στην καρδιακή παροχή στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, επιτείνει το τοπικό στρες που εφαρμόζεται στο ενδοθήλιο και διεγείρει την έκφραση της eNOS. Στην καρδιακή ανεπάρκεια, η μείωση στην έκφραση της eNOS έχει σαν αποτέλεσμα να παράγεται λιγότερο μονοξείδιο του αζώτου (NO) και τελικά η μεσολαβούμενη από το NO αγγειοδιαστολή μειώνεται, δίνοντας τη θέση της στην αγγειοσύσπαση. Επιπλέον, η παραγωγή αγγειοσυσπαστικών, κυρίως ενδοθηλίνης 1, επιδεινώνει την αγγειακή αντίσταση, την αύξηση των λείων μυϊκών κυττάρων και την παραγωγή εξωκυττάριας ουσίας, καταλήγοντας σε αγγειακή αναδιαμόρφωση, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και πρόοδο της καρδιακής ανεπάρκειας.

Είναι γνωστό ότι το μονοξείδιο του αζώτου που παράγεται από το ενδοθήλιο παίζει σημαντικό ρόλο στην ανακατανομή της αιματικής ροής κατά την άσκηση. Αυτό σημαίνει ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια καταλήγει σε επηρεασμένη ικανότητα για άσκηση λόγω αλλαγών στην υπεραιμική απάντηση. Με άλλα λόγια, η ευαισθησία των αρτηριολίων των σκελετικών μυών στην εφαρμογή τοπικού στρες κατά την ρύθμιση της περιφερικής κυκλοφορίας ως απάντηση στην άσκηση παίζει σημαντικό ρόλο.

Η έλλειψη μονοξειδίου του αζώτου σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια επηρεάζει τη μετανάστευση των κυττάρων, την καρδιακή υπερτροφία και τη σταθερότητα της αθηροσκληρωτικής πλάκας. Το μειωμένο μονοξείδιο του αζώτου επηρεάζει τα προγονικά ενδοθηλιακά κύτταρα επηρεάζοντας την ενδοθηλιακή αποκατάσταση και αναγέννηση.

Η καρδιακή ανεπάρκεια σχετίζεται με μια μεταβαλλόμενη κατάσταση οξειδοαναγωγής και την παραγωγή αντιδραστικών ριζών οξυγόνου και υπάρχουν ενδείξεις

ότι το σύνδρομο επιδεινώνεται σε ένα βαθμό λόγω ανισορροπιών μεταξύ της βιοδιαθεσιμότητας του μονοξειδίου του αζώτου και του οξειδωτικού στρες. Στην καρδιακή ανεπάρκεια, η νευροορμονική ενεργοποίηση, η απελευθέρωση φλεγμονωδών παραγόντων (προσταγλανδίνες, κατεχολαμίνες) και το τροποποιημένο τοπικό τοιχωματικό στρες εξαιτίας της χαμηλής καρδιακής παροχής αλλάζουν τη γονιδιακή έκφραση και προωθούν την αθηρογένεση αυξάνοντας το οξειδωτικό στρες. Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου παράγονται σε μεγάλες ποσότητες στην καρδιακή ανεπάρκεια. Αυτές οι ρίζες αντιδρούν με το μονοξείδιο του αζώτου και δημιουργείται το ανιόν υπεροξυνιτρίτη. Αποτέλεσμα είναι η μείωση βιοδιαθεσιμότητας μονοξειδίου του αζώτου και η επακόλουθη επιδείνωση της κλινικής κατάστασης του ασθενούς (πρόοδος καρδιακής ανεπάρκειας από ασυμπτωματική σε συμπτωματική, μειωμένη λειτουργική ικανότητα κτλ.). Η οξειδάση NADPH (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) έχει βρεθεί πως είναι μεγάλη πηγή αντιδραστικών ριζών οξυγόνου τόσο στα λεία μυϊκά κύτταρα όσο και το ενδοθήλιο. Η αγγειοτενσίνη II και ο παράγων ιστικής νέκρωσης TNF- $\alpha$  (αμφότεροι αυξάνονται στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια) μπορούν σημαντικά να διεγείρουν τη δραστηριότητα και έκφραση αυτή της οξειδάσης. Αυτό εξηγεί τις πρόσφατες μελέτες που τείνουν να παρεμβαίνουν στη διέγερση της NADPH χρησιμοποιώντας θεραπείες με αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου, αναστολείς αγγειοτενσίνης και σπιρονολακτόνη με ευεργετικά αποτελέσματα στη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας, της ανοχής στην άσκηση και της ολικής θνητότητας και θνησιμότητας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια έχουν επηρεασμένη άμυνα έναντι της οξειδωσης. Οι υγιείς διαθέτουν πολλά αμυντικά συστήματα έναντι του οξειδωτικού στρες, τα οποία ισορροπούν τη δημιουργία ελεύθερων ριζών. Η έλλειψη αυτή σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια οδηγεί σε ενισχυμένη βιοαποδόμηση του μονοξειδίου του αζώτου από το ανιόν υπεροξειδίου, συμβάλλοντας στην επηρεασμένη ενδοθηλιακή λειτουργία. Το γεγονός αυτό παροτρύνει τους ερευνητές να χρησιμοποιήσουν ουσίες με αντιοξειδωτικές δράσεις με σκοπό τη θεραπεία ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια (καρβεδιλόλη, βιταμίνη C) με πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα.

### 3.3 Ο ρόλος του αγγειακού ενδοθηλίου στην αιτιολογία και πρόοδο της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας

Η ρύθμιση της λειτουργίας των κοιλιών και του αγγειακού τόνου που εξαρτάται από το NO καθορίζει επίσης την αιμοδυναμική κατάσταση στην οξεία καρδιακή ανεπάρκεια.

Η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα NO επάγει αγγειοσύσπαση και αυξημένη αγγειακή σκληρία στη συστηματική και πνευμονική κυκλοφορία, καταλήγοντας σε αυξημένο συστολικό φορτίο δεξιάς και αριστεράς κοιλίας. Οι υψηλές πιέσεις πλήρωσης των κοιλιών επηρεάζουν αρνητικά την καρδιακή λειτουργία, προκαλώντας υπενδοκάρδιο ισχαιμία, αναδιαμόρφωση της αριστεράς κοιλίας, βλάβη στην απορροή των στεφανιαίων φλεβών και χαμηλότερο ουδό για αρρυθμίες. (142) Η επακόλουθη μείωση της καρδιακής παροχής ίσως επηρεάζει περαιτέρω τη νεφρική άρδευση και λειτουργία και τελικά προκαλεί επιπρόσθετη κατακράτηση υγρών. Η αγγειοκινητική νεφροπάθεια είναι μια παροδική δυσλειτουργία που προκύπτει από αλλαγές στην άρδευση των νεφρικών αρτηριών εξαιτίας αγγειακών, αιμοδυναμικών, νευρικών και ορμονικών μηχανισμών. Από αγγειακής άποψης, όπως προαναφέρθηκε, το χαμηλό NO οδηγεί σε μειωμένη καρδιακή παροχή, και κατά συνέπεια μειωμένη ροή αίματος στους νεφρούς και μειωμένη έκκριση νατρίου. Όσον αφορά την αιμοδυναμική, τόσο οι αρτηριακές όσο και οι φλεβικές πιέσεις ρυθμίζουν την έκκριση νατρίου. Όταν προκύψει πρόβλημα στην πλήρωση της αρτηριακής κυκλοφορίας, οι αγγειακοί και νευροορμονικοί μηχανισμοί (ενεργοποιημένο συμπαθητικό νευρικό σύστημα, απελευθέρωση κατεχολαμινών, διέγερση του άξονα ρενίνης - αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης) επάγονται οδηγώντας σε κατακράτηση υγρών. (143)

Το οξειδωτικό στρες αυξάνεται στην οξεία καρδιακή ανεπάρκεια. Ένα μεγάλο φορτίο αντιδραστικών ελεύθερων ριζών οξυγόνου παράγονται και παγιδεύουν το NO αντιδρώντας με αυτό και έτσι μειώνουν τη βιοδιαθεσιμότητά του στον οργανισμό. Όλα τα παραπάνω είναι σημαντικά συστατικά στο φαύλο κύκλο του συνδρόμου της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας.

Υπάρχει μια θεωρία πως η οξεία καρδιακή ανεπάρκεια ίσως είναι το αποτέλεσμα μιας κατάστασης που αποκαλείται οξεία ενδοθηλίτιδα. (144) Σύμφωνα με αυτή, ένας φλεγμονώδης εκλυτικός παράγων (φλεγμονή, μη συμμόρφωση στη θεραπεία κτλ.) θα μπορούσε να πυροδοτήσει τη συστηματική ενδοθηλίτιδα η οποία ορίζεται ως ενδοθηλιακό οξειδωτικό στρες. Αυτή η διαδικασία οδηγεί μέσω αγγειακών, νεφρικών και νευροορμονικών μηχανισμών σε κατακράτηση υγρών. Επιπλέον, η συμφόρηση και η ενεργοποίηση του επιβαρυμένου ενδοθηλίου επιδεινώνει την ήδη υπάρχουσα συστηματική ενδοθηλίτιδα και οδηγεί σε σύσπαση των φλεβών που καταλήγει σε συγκέντρωση του αίματος. (145) Αυτό επιδεινώνει την καρδιακή λειτουργία και οδηγεί σε άλλο φαύλο κύκλο που περιγράφηκε παραπάνω. Η συνεχόμενη κατακράτηση υγρών οδηγεί σε κλινική απορρύθμιση.

### **3.4 Μέθοδοι εκτίμησης ενδοθηλιακής λειτουργίας. Έμφαση στη ροο - εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή της βραχιόνιας αρτηρίας (brachial Flow - Mediated Dilatation - bFMD)**

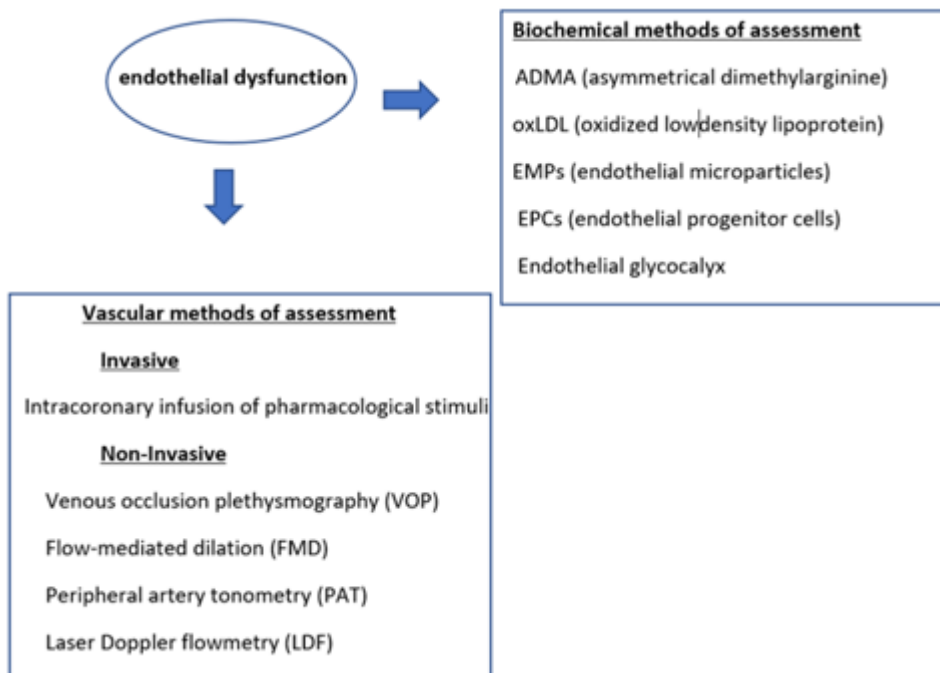
Υπάρχουν βιοχημικές και αγγειακές μέθοδοι εκτίμησης της ενδοθηλιακής λειτουργίας.(146)

Οι βιοχημικές μέθοδοι δίνουν τη δυνατότητα να μετρηθούν οι μεταβολίτες του NO, προφλεγμονώδεις και αγγειοσυσπαστικοί παράγοντες που απελευθερώνονται από το ενδοθήλιο. Οι πιο δημοφιλείς βιοχημικοί δείκτες είναι οι: ADMA (Asymmetrical Dimethylarginine), η οξειδωμένη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (oxLDL), τα ενδοθηλιακά μικροσωματίδια (EMPs), τα πρόδρομα ενδοθηλιακά κύτταρα (EPCs) και ο ενδοθηλιακός γλυκοκάλυκας.(147)

Οι αγγειακές μέθοδοι διακρίνονται σε επεμβατικές και μη επεμβατικές. Στο επεμβατικό μονοπάτι ο εξεταστής αξιολογεί την ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή εγχύοντας ενδοστεφανιαία αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες. Επιπλέον υπολογίζει τη μη - ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή μετρώντας την δοσοεξαρτώμενη απάντηση στην αύξηση συγκέντρωσης αγγειοδιασταλτών που χορηγούν μόνο NO.

Το μη επεμβατικό μονοπάτι παρέχει περισσότερες μεθόδους στον ερευνητή για να επιλέξει, με πιο δημοφιλείς την ψηφιακή πληθυσμογραφία, τη ροο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή στη βραχιόνια αρτηρία και την τονομετρία περιφερικής αρτηρίας. Υπάρχουν επίσης τεχνικές που χρησιμοποιούν λέιζερ που μπορεί να συνδυαστούν με άλλες δοκιμασίες πρόκλησης. Καθεμία από τις παραπάνω μεθοδολογίες έχει τα δικά της πλεονεκτήματα αλλά και περιορισμούς, η ανάλυση των οποίων ξεφεύγει από τους σκοπούς της παρούσας διατριβής. Οι προαναφερθείσες μέθοδοι εκτίμησης ενδοθηλιακής λειτουργίας συνοψίζονται στο Σχήμα 9:

### **Σχήμα 9: Μέθοδοι εκτίμησης ενδοθηλιακής λειτουργίας (148)**



### **Ροο - εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή της βραχιόνιας αρτηρίας (brachial Flow - Mediated Dilation - bFMD).**

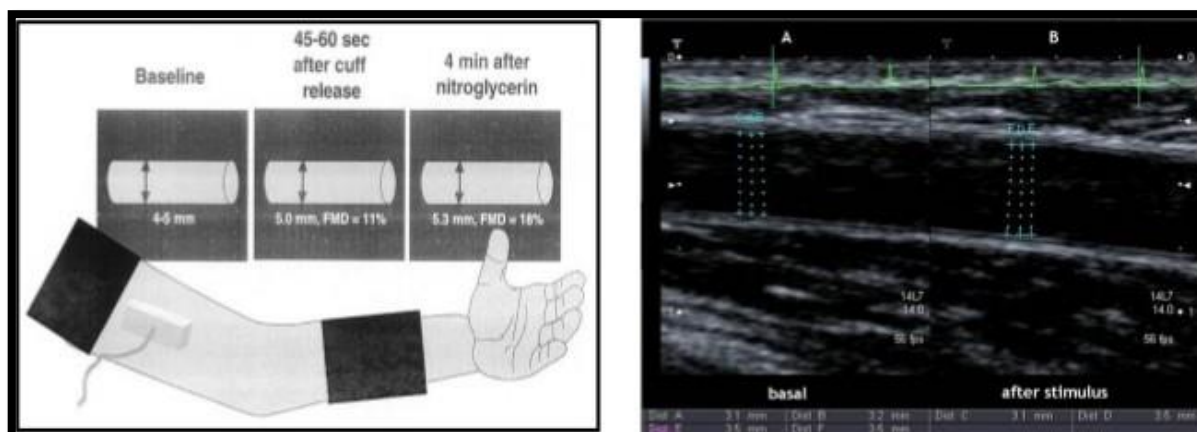
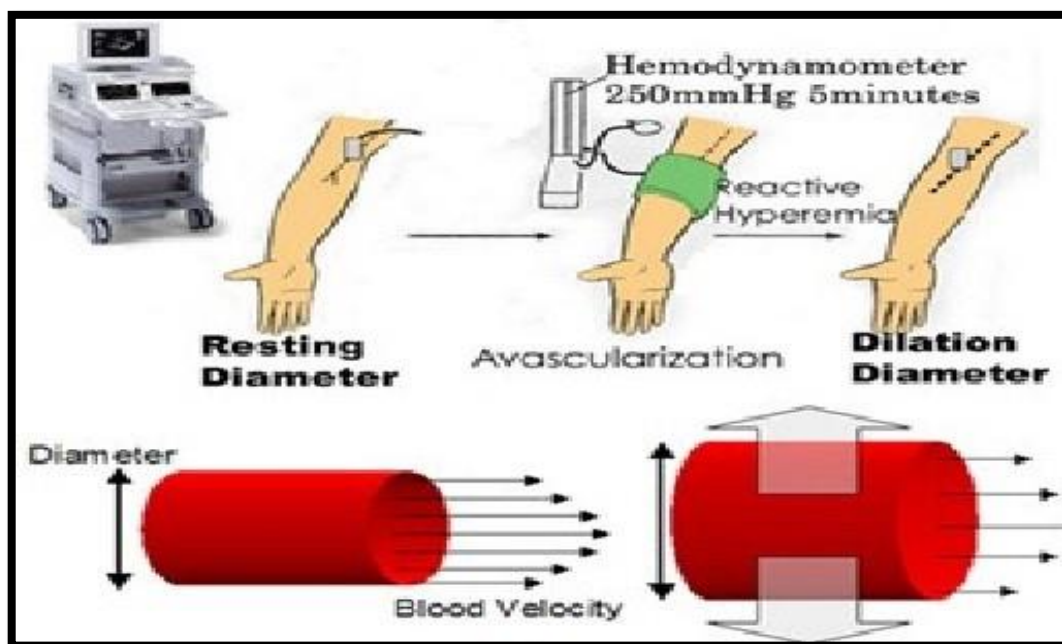
Πολλοί παράγοντες επηρεάζουν την αγγειακή αντιδραστικότητα στα ερεθίσματα ροής, μεταξύ αυτών η θερμοκρασία, τα γεύματα, τα φάρμακα και διάφορα ερεθίσματα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Για το λόγο αυτό όσοι υποβάλλονται σε δοκιμασία μέτρησης ροοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής στη βραχιόνια αρτηρία (bFMD) θα πρέπει να είναι νηστικοί τουλάχιστον 8-12 ώρες πριν την εξέταση και θα πρέπει να εξετάζονται σε ένα ήσυχο χώρο στον οποίο η θερμοκρασία είναι ελεγχόμενη.(149) Όλα τα αγγειοδραστικά φάρμακα θα πρέπει να διακόπτονται για τουλάχιστον 4 χρόνους ημίσειας ζωής, αν είναι δυνατόν. Επιπλέον τα εξεταζόμενα άτομα δεν θα πρέπει να έχουν ασκηθεί, να έχουν καταναλώσει ουσίες που ενδεχομένως επηρεάζουν το bFMD, όπως καφεΐνη, τροφές πλούσιες σε λιπαρά και βιταμίνη C, ή να έχουν καπνίσει τουλάχιστον τις προηγούμενες 4 με 6 ώρες. Επίσης ο εξεταστής θα πρέπει να γνωρίζει τον εμμηνορυσιακό κύκλο της εξεταζόμενης, παράμετρος που επίσης μπορεί να επηρεάσει το bFMD. Όλοι αυτοί οι συγχυτικοί παράγοντες πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν από ένα εξεταστή που ενδεχομένως μελετά την επίδραση μιας παρέμβασης.

Ο ασθενής τοποθετείται ύπτια με τον αγκώνα σε άνετη θέση για να απεικονιστεί η βραχιόνια αρτηρία, σε επιμήκη τομή 5-10 εκατοστά πάνω από τον αγκώνα. Στο στήθος του ασθενούς τοποθετούνται 3 ηλεκτρόδια για καταγραφή ηλεκτροκαρδιογραφήματος επιφανείας. Αρχικά λαμβάνεται μια εικόνα στην ηρεμία όπου

καταγράφεται η διάμετρος του αγγείου αλλά και με τη βοήθεια του σήματος Doppler από το κέντρο του αγγείου παράλληλα με τη ροή, υπολογίζεται η ροή του αγγείου σε ηρεμία. Κατόπιν, μια περιχειρίδα σφυγμομανόμετρου τοποθετείται στο αντιβράχιο ή σπανιότερα πιο ψηλά στο βραχίονα με σκοπό να επιτευχθεί ισχαιμικό ερέθισμα. Η περίσφιξη της περιχειρίδας διατηρείται 4-5 λεπτά και γίνεται σε επίπεδα πίεσης πάνω από τη συστολική αρτηριακή πίεση, τα οποία είναι συνήθως 300mmHg για τους ενήλικες και 200mmHg για τα παιδιά, ή 50 mmHg πάνω από τη μετρούμενη συστολική αρτηριακή πίεση του εξεταζόμενου. Αυτό προκαλεί ισχαιμία και επακόλουθη διαστολή των περιφερικών αγγείων μέσω αυτορυθμιστικών μηχανισμών. Ακολούθως, η απελευθέρωση της περιχειρίδας επάγει κατάσταση σύντομης υψηλής ροής στη βραχιόνια αρτηρία (αντιδραστική υπεραϊμία). Η επακόλουθη αύξηση της διατμητικής τάσης οδηγεί σε διαστολή της βραχιόνιας αρτηρίας. Η επιμήκης εικόνα της αρτηρίας καταγράφεται συνεχώς επί 30 δευτερόλεπτα πριν ως και 2 λεπτά μετά την απελευθέρωση της περιχειρίδας. Επίσης η ροή με Doppler στο μέσον της αρτηρίας καταγράφεται αμέσως μετά την απελευθέρωση της περιχειρίδας αλλά και σίγουρα μέσα σε 15 δευτερόλεπτα από την απελευθέρωση με σκοπό την καταγραφή της ταχύτητας υπεραϊμίας.

Οι διάφορες μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει ως σημείο τοποθέτησης περιχειρίδας είτε το αντιβράχιο, είτε σημείο πάνω από το αγκώνα και έτσι δεν υπάρχει ομοφωνία για το ποια τεχνική παρέχει πιο ακριβείς πληροφορίες. Η αλλαγή στη διάμετρο της βραχιόνιας αρτηρίας είναι παρόμοια μετά από 5 και 10 λεπτά ίσχαιμης περιόδου. Για το λόγο αυτό χρησιμοποιείται η περίδεση των 5 λεπτών επειδή είναι πιο καλά ανεκτή από τον εξεταζόμενο. Η ροο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή της βραχιόνιας αρτηρίας, bFMD, ορίζεται ως η μέγιστη επί τοις εκατό μεταβολή της διαμέτρου της αρτηρίας κατά την υπεραϊμία σε σύγκριση με τις τιμές ηρεμίας. Η επαγόμενη αντιδραστική υπεραϊμία ορίζεται ως η ποσοστιαία μεταβολή της ροής στην αρτηρία μετά την απελευθέρωση της ίσχαιμης περιόδου σε σχέση με τη ροή στην ηρεμία.

**Εικόνες 1 και 2: Μέθοδος εκτίμησης ενδοθηλιοεξαρτώμενης και μη αγγειοδιαστολής στην βραχιόνια αρτηρία – bFMD/bNMD (149, 150)**



$$\text{bFMD \%} = \frac{\Delta\text{BA στην υπεραιμία} - \Delta\text{BA στην ηρεμία}}{\Delta\text{BA στην ηρεμία}} \times 100$$

ΔBA: Διάμετρος Βραχιόνιας Αρτηρίας

Η μη ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή στη βραχιόνια αρτηρία (brachial Nitroglycerine - Mediated Dilatation) - bNMD υπολογίζεται μετά τη χορήγηση υπογλώσσιας 200-400 μg νιτρογλυκερίνης. Σε ειδικές περιπτώσεις και προκειμένου να αποφευχθούν παρενέργειες μπορεί να χορηγηθεί και μικρότερη δόση (πχ κεφαλαλγίες, ζάλη, υπόταση). Αρχικά καταγράφεται η διάμετρος και το σήμα Doppler της

αρτηρίας σε ηρεμία, κατόπιν χορηγείται η νιτρογλυκερίνη και η διάμετρος και το σήμα Doppler της αρτηρίας ξαναμετρώνται σε 3-5 λεπτά. Η εξαρτώμενη από τα νιτρώδη αγγειοδιαστολή (NMD) υπολογίζεται ως η μέγιστη ποσοστιαία μεταβολή της διαμέτρου της αρτηρίας σε σχέση με την ηρεμία.

### **3.5 Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και διάφοροι τύποι καρδιακής ανεπάρκειας**

Πολλές μελέτες έχουν καταλήξει ότι οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ισχαιμικής αιτιολογίας εμφανίζουν επηρεασμένη ροο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή στη βραχιόνια αρτηρία και έχουν χαμηλότερα επίπεδα bFMD σε διαφορετικές μετρήσεις.

Οι Shah et al βρήκαν ότι ανωμαλίες του FMD υπήρχαν μόνο σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια μη ισχαιμικής αιτιολογίας. (151) Τόσο η ενδοθηλιοεξαρτώμενη όσο και η μη ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή βρέθηκε χαμηλότερη σε ισχαιμικούς συγκριτικά με μη ισχαιμικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. (152) Μια άλλη μελέτη βρήκε ότι το FMD ήταν χαμηλότερο σε ασθενείς με ισχαιμικής αιτιολογίας καρδιακή ανεπάρκεια και αποτελούσε μάλιστα παράμετρο που δεν βελτιώθηκε ακόμα και μετά από μεταμόσχευση καρδιάς. (153) Υπάρχουν αντικρουόμενες μελέτες όσον αφορά την ισχαιμικής αιτιολογίας ΚΑ και την επίδρασή της στο ενδοθήλιο και το FMD. (154) Οι Kishimoto et al (155) απέδειξαν ότι το FMD είναι σημαντικά χαμηλότερο σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF) συγκριτικά με ασθενείς χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια.

Στην αναζήτηση άλλων παραγόντων που πιθανά επηρεάζουν το FMD, έχει βρεθεί ότι ο σακχαρώδης διαβήτης, η χειρότερη λειτουργική κατάσταση (μεγαλύτερη κλάση κατά NYHA, χαμηλότερο κλάσμα εξωθήσεως αριστερής κοιλίας) και η χειρότερη νεφρική λειτουργία σχετίζονται ισχυρά με χαμηλότερες τιμές FMD ανεξαρτήτως αιτιολογίας της καρδιακής ανεπάρκειας.

### **3.6 Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και πρόγνωση ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια**

Παρ' όλο που πολλές μελέτες έχουν αποδείξει ότι οι ασθενείς με οξεία και χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίζουν διαφορετικού βαθμού ενδοθηλιακή δυσλειτουργία ίσως εξαιτίας διαφορετικής παθοφυσιολογικής αιτίας, οι περισσότεροι ερευνητές έχουν μελετήσει το FMD σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Ο στόχος τους ήταν να διερευνήσουν την πιθανότητα ύπαρξης σημαντικής συσχέτισης μεταξύ FMD και πρόγνωσης σε αυτό τον πληθυσμό.



Οι Shechter et al. βρήκαν ότι το FMD μπορούσε να προβλέψει τη θνητότητα σε ασθενείς με χρόνια τελικού σταδίου ισχαιμική καρδιακή ανεπάρκεια. (156) Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια - μετρημένη με FMD - σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τόσο ισχαιμικής όσο και μη ισχαιμικής αρχής. Επιπλέον βρέθηκε ότι το FMD αντιπροσωπεύει ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα καρδιακού θανάτου και νοσηλείας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. (157-159) Από την άλλη, οι Paine et al. δεν συσχέτισαν το FMD με κλινικές εκβάσεις σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. (160)

### **3.7 Επίδραση παρεμβάσεων στην ενδοθηλιακή λειτουργία σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια**

Υπάρχει αριθμός φαρμακολογικών παραγόντων που έχουν χρησιμοποιηθεί με σκοπό να εξεταστεί η πιθανότητα να παίζουν κάποιο ρόλο στην αλλαγή ενδοθηλιακής λειτουργίας όπως αυτή υπολογίζεται από τη ροο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή της βραχιόνιας αρτηρίας - bFMD.

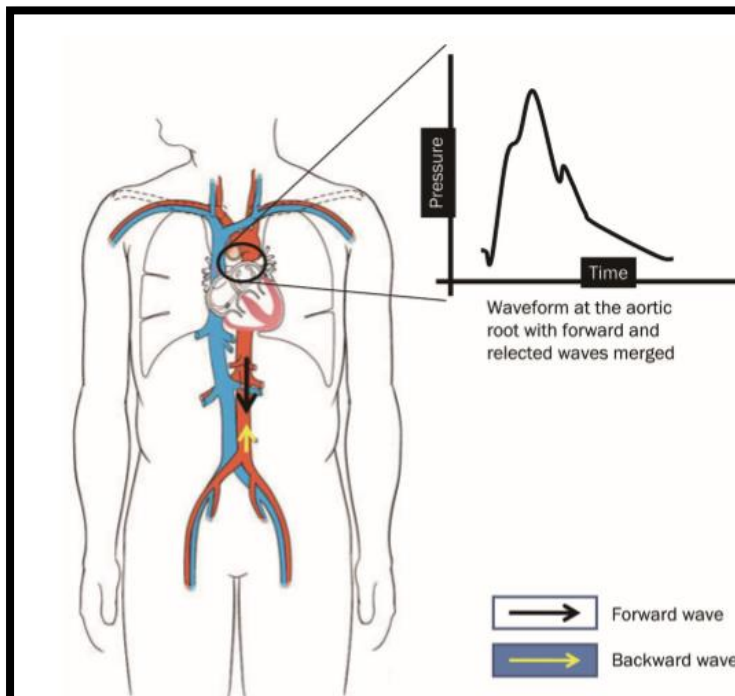
Έχει αποδειχθεί ότι η ροσουβαστατίνη βελτιώνει την ενδοθηλιακή λειτουργία σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. (161) Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου και οι αναστολείς φωσφοδιεστεράσης 5 φάνηκε πως οξέως βελτιώνουν το FMD σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια το καθένα ξεχωριστά, αλλά και ο συνδυασμός τους έδειξε αθροιστικά οφέλη στο FMD. (162) Οι Freimark et al. σύγκριναν την διαλείπουσα, βραχείας διάρκειας ενδοφλέβια θεραπεία με χαμηλή δόση δοβουταμίνης σε ασθενείς με σοβαρή χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια NYHA IV και σε υγιείς εθελοντές και βρήκαν σημαντικά βελτιωμένη ενδοθηλιακή λειτουργία. (163) Ευεργετικές επιδράσεις στην ενδοθηλιακή λειτουργία έχουν καταγραφεί με τη λεβοσιμεντάνη σε προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια. (164) Τέλος, η αλλοπουρινόλη έδειξε βελτίωση στην ενδοθηλιακή λειτουργία ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια - σε αυτή τη μελέτη οι ερευνητές για τον υπολογισμό της ενδοθηλιακής λειτουργίας δεν χρησιμοποίησαν το FMD, αλλά τη μέθοδο της πληθυσμογραφίας. (165) Οι Balmain και συνεργάτες (166) μελέτησαν την επίδραση της υποκατάστασης με φολικό οξύ σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια έναντι υγιών μαρτύρων και βρήκαν ότι το FMD βελτιώθηκε στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κατά  $2.1 \pm 1.3\%$  ( $P < 0.01$ ), ενώ δεν παρατηρήθηκε αλλαγή στην ομάδα των υγιών μαρτύρων μετά την παρέμβαση ( $P = 0.20$ ).

## 4 ΔΕΙΚΤΕΣ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

### 4.1 Βασικές αρχές δομής και λειτουργίας του αρτηριακού συστήματος

Οι αρτηρίες μεταφέρουν το αίμα σε υψηλές πιέσεις στα περιφερικά αγγειακά στρώματα. Το αρτηριακό σύστημα μπορεί λειτουργικά (αλλά και δομικά) να διαιρεθεί σε δύο υποσυστήματα: α) τις μεγάλες ελαστικές αρτηρίες (πχ την αορτή, τα καρωτιδικά αγγεία) οι οποίες αποθηκεύουν το αίμα που εξωθείται από την καρδιά κατά τη συστολή, και το προωθούν στην περιφέρεια κατά τη διαστολή, και έτσι εξασφαλίζουν ότι η περιφερική κυκλοφορία λαμβάνει μια σταθερή ροή αίματος στη διάρκεια και των δυο συνιστωσών του καρδιακού κύκλου οι οποίες είναι σημαντικά διαφορετικές όσον αφορά την πίεση, β) τις μυϊκού τύπου αρτηρίες, ειδικά εκείνες των κάτω άκρων (μηριαία, ιγνυακή, οπίσθια κνημιαία), οι οποίες μπορούν να αλλάζουν τόνο, έχοντας έτσι τη δυνατότητα να διαμορφώνουν την ταχύτητα του κύματος πίεσης που υποδέχονται από τα προηγούμεως μεγαλύτερα αγγεία. Αυτή η διαμόρφωση ταχύτητας κύματος είναι σημαντική για τη φυσιολογική λειτουργία εξαιτίας του φαινομένου των ανακλώμενων κυμάτων, όπως φαίνεται και στην Εικόνα 3. (167)

**Εικόνα 3:** Η κυματομορφή πίεσης στην αορτή - θεωρία διαδιδόμενου προς τα εμπρός και προς τα πίσω κύματος (167)



(κυματομορφή στην αορτική ρίζα με το προς το εμπρός διαδιδόμενο - forward wave και το ανακλώμενο - backward wave - κύματα συγχωνευμένα)

Όταν η καρδιά συστέλλεται, το προς τα εμπρός διαδιδόμενο κύμα αλληλοεπιδρά με την υπάρχουσα αντίσταση στην αορτή που δημιουργεί ένα κύμα παλμού σχετικά χαμηλής ταχύτητας. Καθώς αυτό το κύμα διαδίδεται στην περιφέρεια, συναντά περιοχές ποικίλης αντίστασης που οφείλονται στις διαφορετικές ιδιότητες του αγγειακού τοιχώματος και τις διάφορες αγγειακές διαμέτρους. Αυτές οι αναντιστοιχίες τείνουν να ενισχύουν το προς τα εμπρός διαδιδόμενο κύμα και να παράγουν μια μερική ανάκλαση κύματος. Ανακλώμενα κύματα από πολλά σημεία με διαφορετικές αντιστάσεις αθροίζονται για να σχηματίσουν ένα συνολικό προς τα πίσω (προς την καρδιά) μεταδιδόμενο κύμα (ανακλώμενο κύμα), που φυσιολογικά επιστρέφει στην αορτή στην τελοσυστολή και την πρωτοδιαστολή. Αυτό το ανακλώμενο κύμα, αναλόγως του χρονισμού του με τον καρδιακό κύκλο, προσφέρει ευνοϊκή διαστολική πίεση στη ρίζα της αορτής που ενισχύει τη στεφανιαία ροή. (168)

#### 4.2 Ανάλυση της κυματομορφής της αορτικής πίεσης

Σε ένα απλουστευμένο και ιδεατό μοντέλο του αρτηριακού συστήματος, ένα προς τα εμπρός διαδιδόμενο κύμα πίεσης (Pf) δημιουργείται στην αορτή μετά τη συστολή. Αυτό το κύμα διαδίδεται στον αυλό του αγγείου και καθώς απομακρύνεται από την καρδιά συναντά διαφορές στη φυσική αντίσταση που ασκείται από το αγγειακό σύστημα. Τέτοιες αναντιστοιχίες στην αντίσταση συμβαίνουν όταν η αορτή διακλαδίζεται (για παράδειγμα οι βρογχικές ή οι οισοφαγικές αρτηρίες που διακλαδίζονται από τη θωρακική αορτή ή η άνω μεσεντέρια από την κοιλιακή αορτή) ή πιο περιφερικά, όπου η σχετικά ελαστική φύση του αορτικού τοιχώματος αντικαθίσταται από τα πιο παχιά και με μυϊκό τοίχωμα αγγεία. Η αορτή, ο κλάδος της πνευμονικής και της βραχιονοκεφαλικής είναι παραδείγματα μεγάλων, ελαστικών αρτηριών του αρτηριακού συστήματος. Σε τέτοια ευμεγέθη αγγεία, υπάρχει ένας παχύς, καλά ανεπτυγμένος μέσος χιτώνας, του οποίου οι ελαστικές ίνες είναι το κύριο χαρακτηριστικό. Οι ελαστικές ίνες τοποθετούνται μαζί σε συγκεντρικές στιβάδες. Η ελαστική φύση της αορτής επιτρέπει στο αγγείο να διατείνεται με σκοπό να φιλοξενήσει μια αύξηση στον όγκο του αίματος όταν η καρδιά συστέλλεται. Αντίθετα, σε μια μυϊκού τύπου αρτηρία (πχ βραχιόνια, πρόσθια κνημιαία, στεφανιαίες αρτηρίες) οι ελαστικές ίνες περιορίζονται σε δυο κυκλοτερείς δακτυλίους: α) έσω ελαστική στιβάδα η οποία αποτελεί τμήμα του έσω χιτώνα και β) έξω ελαστική στιβάδα - έξω χιτώνα. Ο μέσος χιτώνας αυτών των ενδιαμέσου μεγέθους αγγείων είναι σχετικά παχυσμένος και αποτελείται από λείες μυϊκές ίνες. Σε αυτά τα αγγεία οι λείες μυϊκές ίνες του μέσου χιτώνα είναι εκείνες που επιτρέπουν στα αγγεία να συστέλλονται ή να διαστέλλονται, να διατηρούν τον τόνο τους και κυρίως να ρυθμίζουν αυστηρά την αιματική ροή στις περιοχές για τις οποίες είναι υπεύθυνα.

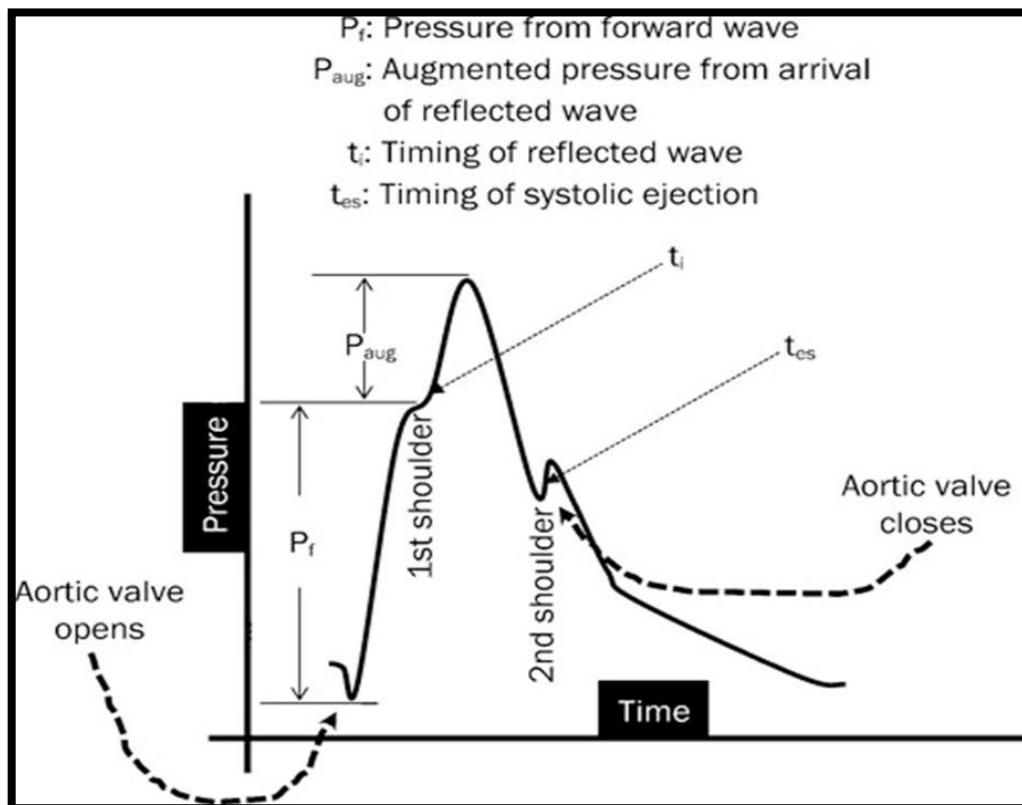
Κατά την καρδιακή συστολή, το προς τα εμπρός διαδιδόμενο κύμα - Pf, διασχίζει προς τα κάτω τον αορτικό κορμό και απομακρύνεται από τις κεντρικές αρτηρίες σαν ένα διακριτό κύμα πίεσης. Όπως περιγράψαμε παραπάνω, όταν το κύμα πίεσης συναντά διαφορετική αντίσταση, προκύπτουν τα δυο συστατικά του κύματος. Το πρώτο είναι ένα διαδιδόμενο κύμα πίεσης (Pt), το οποίο έχει την ίδια κατεύθυνση με το Pf, και είναι το κύμα που συνεχίζει περαιτέρω και βαθύτερα την πορεία του

στο αρτηριακό σύστημα. Ένα δεύτερο κύμα, ποσοτικά μικρότερο εμφανίζεται και καλείται ανακλώμενο κύμα πίεσης ή  $P_b$  – Εικόνα 3. Αυτό το προς τα πίσω (αντίθετο από την κατεύθυνση της αιματικής ροής και προς την καρδιά) φτάνει στην αορτική ρίζα στην τελοσυστολή ή την πρωτοδιαστολή, δημιουργώντας μια δευτερεύουσα διαστολική πίεση στην αορτική ρίζα που ευνοεί την πλήρωση των στεφανιαίων αγγείων. Αυτή η διαδικασία φυσιολογικά είναι ο μηχανισμός άρδευσης των στεφανιαίων. Η ευνοϊκή αύξηση στην αορτική πίεση καλείται φαινόμενο ενίσχυσης του κύματος πίεσης (pressure augmentation –  $P_{aug}$ ). (Εικόνα 4)

Φυσιολογικά, όταν οι μεγάλες ελαστικές αρτηρίες (όπως η αορτή) είναι ευένδοτες (σε νέους ασθενείς), το προς τα εμπρός διαδιδόμενο κύμα που ταξιδεύει από την καρδιά είναι υπεύθυνο για τη μέγιστη συστολική αρτηριακή πίεση. Σε αυτή την περίπτωση, η ταχύτητα του κύματος είναι σχετικά μικρή (διότι φυσιολογικά τα κύματα ταξιδεύουν με μικρότερη ταχύτητα σε μαλακά και ευένδοτα μέσα) και οδηγεί σε αντίστοιχα αργό ανακλώμενο κύμα που έχει την τάση να επιστρέφει από την περιφέρεια κατά τη διαστολή, και έτσι να ενισχύει την διαστολική αρτηριακή πίεση και να διατηρεί την παροχή στα στεφανιαία αγγεία.

Έτσι, αναλύοντας μια κυματομορφή πίεσης παλμού έχουμε τα εξής (βοηθητικά βλέπε Εικόνα 4).

**Εικόνα 4:** Η κυματομορφή της αορτικής πίεσης παλμού και τα βασικά συστατικά της (167)



#### Επεξήγηση Εικόνας 4:

- **Pf: Pressure from forward wave** – πίεση από το προς τα εμπρός διαδιδόμενο κύμα
- **Paug: Augmented pressure from arrival of reflected wave**- ενισχυμένη πίεση από το ανακλώμενο κύμα
- **Ti: Timing of reflected wave** – χρονισμός άφιξης ανακλώμενου κύματος
- **Tes: Timing of systolic ejection** – χρονισμός συστολικής εξώθησης

Καθώς η αορτική βαλβίδα ανοίγει και το αίμα ρέει στην εγγύς αορτή αυξάνεται εκθετικά μετά την συστολή της αριστερής κοιλίας, το κύμα Pf ξεκινά να ταξιδεύει προς την περιφέρεια. Στο χρονικό σημείο ti, το ανακλώμενο κύμα Pb επιστρέφει στην αορτική ρίζα και δημιουργεί την πρώτη καμπή - αιχμή (shoulder) της κυματομορφής. Το ανακλώμενο κύμα ενώνεται με το προς τα πρόσω κύμα για να αυξήσουν περαιτέρω την πίεση παλμού και αυτό φαίνεται από την υψηλότερη κορυφή (peak) της κυματομορφής πέραν από την πρώτη καμπή – αιχμή. Στην τελοσυστολή, όταν η αιματική ροή στην αορτική ρίζα έχει αρχίσει να μειώνεται, η πίεση παλμού ξεκινά να μειώνεται απότομα μέχρι που η πίεση παλμού φτάνει τη δεύτερη καμπή -αιχμή που σηματοδοτεί και τη σύγκλειση της αορτικής βαλβίδας. Η δυναμική της σύγκλεισης της αορτικής βαλβίδας δημιουργεί διατάραξη της πίεσης η οποία αντανακλάται από τη δεύτερη καμπή στην οποία η πίεση γρήγορα φτάνει τα επίπεδα της διαστολικής και ξεκινά έτσι ο επόμενος καρδιακός κύκλος.

### 4.3 Μηχανισμοί αρτηριακής σκληρίας

Γενικά, η αγγειακή σκλήρυνση συμβαίνει σαν συνέπεια μιας σύνθετης αλληλεπίδρασης πολλών παραγόντων. Δηλαδή, η σκλήρυνση του αγγειακού τοιχώματος σχετίζεται με την ηλικία, την αιμοδυναμική κατάσταση, το ορμονικό περιβάλλον, την πρόσληψη άλατος, τη γλυκαιμική κατάσταση του ατόμου, καθώς και με τη γενικότερη έκπτωση στα κυτταρικά συστήματα και τη λειτουργία τους.

Παρ' όλο που η σκληρία του κεντρικού (ή αλλιώς ελαστικού) αγγειακού συστήματος είναι καθολική αλλαγή που σχετίζεται με την πρόοδο της ηλικίας, αποτελεί επίσης μέρος του φαινοτύπου σε ασθένειες όπως η υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης όπου οι πολύπλοκοι κυτταρικοί μηχανισμοί συμβάλλουν στην επίταση του φαινομένου της σκλήρυνσης του αγγειακού τοιχώματος. Σε αυτό το φαινόμενο ρόλο έχουν πολλοί παράγοντες και αναφέρονται επιγραμματικά: το κολλαγόνο, η ελαστίνη, οι μεταλλοπρωτεΐνάσες του στρώματος της εξωκυττάριας ουσίας, τα τελικά προϊόντα της γλυκοζυλίωσης, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, το νευροενδοκρινικό σύστημα, η διατροφή, η γλυκόζη και η ινσουλίνη καθώς και γενετικοί παράγοντες. (167, 168)

## 4.4 Μέθοδοι εκτίμησης αρτηριακής σκληρίας

### 4.4.1 Ταχύτητα σφυγμικού κύματος - Pulse Wave Velocity (PWV)

Η ταχύτητα σφυγμικού κύματος - PWV ενώ αποτελεί μια εύκολη αρχή για να την κατανοήσει κάποιος, εντούτοις είναι δύσκολο να μετρηθεί. Ουσιαστικά είναι η ταχύτητα του προς τα εμπρός διαδιδόμενου αρτηριακού κύματος (Pf όπως αναλύθηκε παραπάνω). Για να μετρηθεί αυτή η ταχύτητα ακριβώς, μη επεμβατικά και χωρίς άμεση πρόσβαση στην αορτή, υπολογίζεται ο χρόνος που απαιτείται ώστε το αρτηριακό κύμα να διαδοθεί μεταξύ δύο σημείων που αποτελούν μια μετρήσιμη απόσταση. Πρακτικά, αυτό μπορεί να υπολογιστεί είτε λαμβάνοντας καταγραφές από τα δύο σημεία ταυτόχρονα, είτε τοποθετώντας την καταγραφή σε ένα καθορισμένο σημείο του καρδιακού κύκλου (όπως το κύμα R του συμπλέγματος QRS στο ηλεκτροκαρδιογράφημα) – βλέπε Εικόνα 5. Ο αναπόφευκτος περιορισμός των μετρήσεων της PWV (πέραν της αδυναμίας καταγραφής της απευθείας από την αορτή), είναι το γεγονός ότι η ταχύτητα που μετράται είναι λιγότερο ακριβής αν η απόσταση μεταξύ των δύο σημείων είναι μικρή. Με δεδομένη τη φύση της ανατομίας της αγγειακής επιφάνειας, η καταγραφή αρκετά μεγάλης απόστασης μεταξύ των δυο σημείων καταγραφής είναι αδύνατη.

Μαθηματικά, το PWV εξαρτάται από την αγγειακή διατασιμότητα, η οποία είναι αντιστρόφως ανάλογη της σκληρίας. (169)

Πιο επίσημα, η εξίσωση Moens - Korteweg περιγράφει αυτή τη σχέση ως:  
 **$PWV = \sqrt{Eh/2rp}$** .

E= Young's modulus of elasticity (μέτρο σκληρίας ελαστικού υλικού και τεχνικά ο λόγος stress και strain)

h= πάχος του αγγειακού τοιχώματος

r= εσωτερική ακτίνα του αγγείου

p= πυκνότητα του αίματος

Οι Bramwell και Hill συμπλήρωσαν την εξίσωση ως εξής:

**$PWV = \sqrt{\Delta P V / \Delta V \rho}$  ή  $PWV = \sqrt{1 / \rho D}$**

$\Delta P$ = αλλαγή στην αρτηριακή πίεση

$\Delta V$ = αλλαγή στον αρτηριακό όγκο

D= διατασιμότητα

Η διατασιμότητα (D) σχετίζεται με την πίεση και τον όγκο ως εξής:

**$D = \Delta V / (\Delta P \cdot V)$**

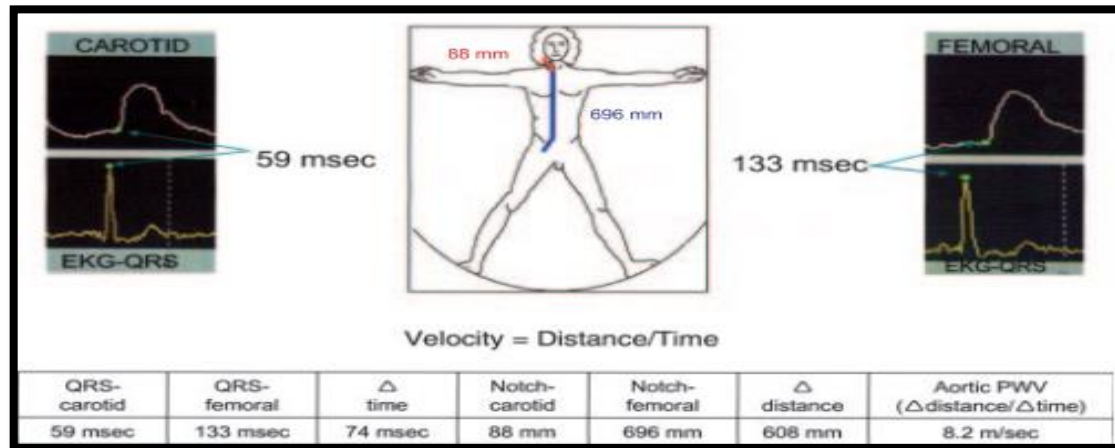
Επιπλέον, η ευενδοτότητα (compliance) του αγγείου δίδεται από τον τύπο:

**$Compliance = \Delta V / \Delta P$**

Πρακτικά, η PWV υπολογίζεται από μια καταγραφή του κύματος του αρτηριακού παλμού σε μια εγγύς αρτηρία όπως η κοινή καρωτίδα, καθώς και σε ένα άπω αγγείο όπως η μηριαία αρτηρία. Αυτά τα δυο αγγεία χρησιμοποιούνται ευρέως διότι είναι σχετικά επιφανειακά επιτρέποντας την εύκολη αναγνώρισή τους και την απλούστερη εφαρμογή της τονομετρίας επί αυτών. Ένα επιπλέον πλεονέκτημα είναι

πως η απόσταση μεταξύ αυτών των δυο σημείων είναι συγκρίσιμη με το μήκος της αορτής, και έτσι εκμεταλλευόμαστε αυτή την απόσταση σαν προσομοίωση της μέτρησης στην αορτή. Ο χρόνος καθυστέρησης του παλμού μεταξύ των δυο αυτών σημείων συνήθως ορίζεται από το κύμα R. Η συσκευή που χρησιμοποιείται για τη μέτρηση αυτή καλείται τονόμετρο παλμού και πολλές εταιρείες παρέχουν συσκευές που συνδυάζουν την κεφαλή, τον υπολογιστή και το λογισμικό ανάλυσης σε μια συσκευή. (169)

**Εικόνα 5: Μέτρηση ταχύτητας σφυγμικού κύματος – PWV (169)**



#### 4.4.2 Πίεση παλμού – Pulse Pressure (PP)

Η πίεση παλμού (Pulse Pressure - PP), που υπολογίζεται από τη διαφορά συστολικής από διαστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ-ΔΑΠ) είναι ένα μέτρο που εξαρτάται από την καρδιακή παροχή, τη σκληρία των κεντρικών αρτηριών όπως η αορτή και τα ανακλώμενα κύματα. Μετά την αναφορά των Bramwell και Hill (170) αυτή η παράμετρος έχει αποκτήσει κεντρική θέση σαν δραστικός και τεχνικά απλός δείκτης μέτρησης της αορτικής σκληρίας. Υπάρχει μια ενδιαφέρουσα σχέση μεταξύ αρτηριακής πίεσης και ηλικίας όπως αναπαριστά και το γράφημα της Εικόνας 6.

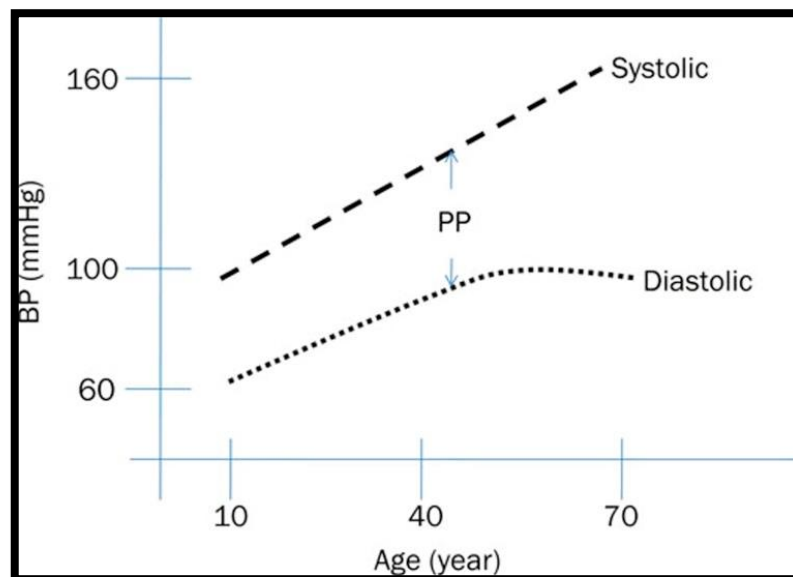
Τόσο η συστολική (systolic BP) όσο και η διαστολική (diastolic BP) αρτηριακή πίεση αυξάνονται με την ηλικία. Παρ' όλα αυτά, μετά τα 50-60 έτη, η διαστολική αρτηριακή πίεση τείνει να παραμένει σε ένα πλατώ, και να μειώνεται όσο αυξάνεται η ηλικία. Δηλαδή, ενώ αρχικά η πίεση παλμού (Pulse Pressure) τείνει να μην αλλάζει πολύ, στη μετέπειτα ζωή, ξεκινά να αυξάνεται απότομα. (171) Το μεγάλο πλεονέκτημα της πίεσης παλμού είναι ότι μπορεί να καθοριστεί απλά με μέτρηση της αρτηριακής πίεσης τόσο στο ιατρείο όσο και με απλές κατ' οίκον μετρήσεις, κατά κύριο λόγο με ένα σφυγμομανόμετρο.

Όταν γίνεται χρήση της πίεσης παλμού σαν μέτρο αρτηριακής σκληρίας θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν τα εξής: πρώτον, τουλάχιστον άλλοι δύο παράγοντες συμβάλλουν στην πίεση παλμού και δεύτερον η φυσιολογική ενίσχυση που

συμβαίνει στο αρτηριακό κύμα προωθείται προς την περιφέρεια (amplification και όχι augmentation) τείνει να επηρεάζει την πίεση παλμού ως μέτρο κεντρικής σκληρότητας. Συγκεκριμένα, στις περιφερικές αρτηρίες τα σημεία ανάκλασης είναι πιο κοντά σε σχέση με τις κεντρικές αρτηρίες και τα ανακλώμενα κύματα ταξιδεύουν ταχύτερα στις περιφερικές αρτηρίες σε σχέση με τις κεντρικές, οι οποίες στα νέα άτομα είναι λιγότερο σκληρές. Έτσι σύμφωνα με το φαινόμενο της ενίσχυσης, το εύρος της πίεσης παλμού είναι μεγαλύτερο σε περιφερικές αρτηρίες σε σχέση με τις κεντρικές και η συστολική αρτηριακή πίεση και η πίεση παλμού στη βραχιόνια αρτηρία υπερεκτιμούν τις αντίστοιχες παραμέτρους στην αορτή νέων ατόμων. (Εικόνα 7)

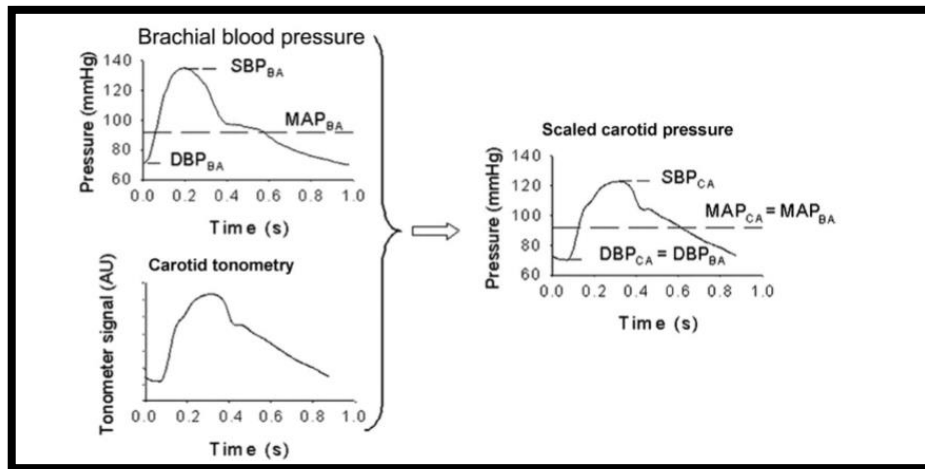
Όμως, το φαινόμενο της ενίσχυσης δεν είναι τόσο θορυβώδες σε πιο ηλικιωμένα άτομα και κατά κάποιο τρόπο εξισορροπεί τον περιορισμό της μέτρησης της πίεσης παλμού σε ηλικιωμένους. Η διαφορά μεταξύ της αρτηριακής πίεσης που μετράται περιφερικά από την κεντρική αρτηριακή πίεση μπορεί να κυμαίνεται σε σημαντικά επίπεδα της τάξης των 20 mmHg σε διαφορετικά άτομα, που έχουν παρόμοια καταγραφή από τη βραχιόνια αρτηρία.

**Εικόνα 6:** Επίδραση της ηλικίας στη συστολική, διαστολική πίεση και πίεση παλμού (167)





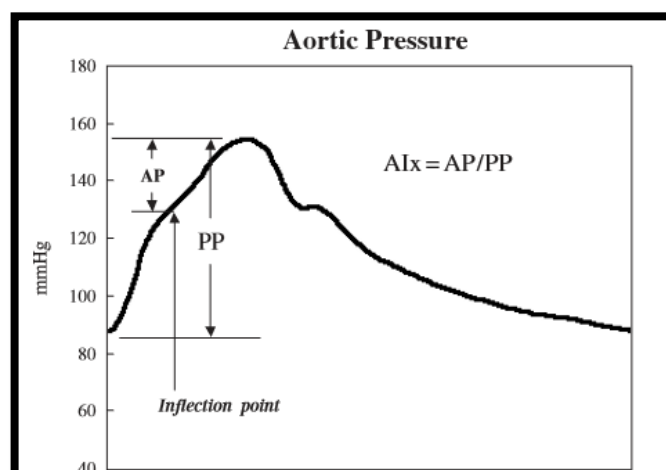
**Εικόνα 7:** Μέθοδος βαθμονόμησης για την κεντρική πίεση παλμού Kelly and Fitchett 1992 and Verbeke et al (172)



#### 4.4.3 Δείκτης ενίσχυσης ανακλώμενων κυμάτων – Pulse Wave Analysis (PWA) /Augmentation Index (AIx)

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η  $P_{aug}$ , πίεση ενίσχυσης είναι πολύ σημαντικό στοιχείο στη φυσιολογία της αορτής και επειδή συνδέεται στενά με τη φυσική κατάσταση του αρτηριακού συστήματος, χρησιμοποιείται ένα μαθηματικό παράγωγο αυτής της παραμέτρου στην ανάλυση του σφυγμικού κύματος. Αυτό καλείται δείκτης ενίσχυσης (Augmentation Index - AIx) και λειτουργεί ως αποτελεσματικός δείκτης αορτικής σκληρίας. (173-175) Ο δείκτης υπολογίζεται ως η αύξηση της πίεσης από την πρώτη καμπή-αιχμή στο ανιόν σκέλος της αορτικής κυματομορφής μέχρι την κορυφή του κύματος ( $P_2 - P_1 = \Delta P$ ), εκφρασμένο ως ποσοστό της πίεσης παλμού (PP), δηλαδή : **Δείκτης ανακλώμενων κυμάτων - AIx :  $(\Delta P / PP) \times 100$**  (Εικόνα 8).

**Εικόνα 8:** Ορισμός δείκτη ενίσχυσης ανακλώμενων κυμάτων – AIx (189)



Ο δείκτης ενίσχυσης AIx εξαρτάται άμεσα από 3 παράγοντες:

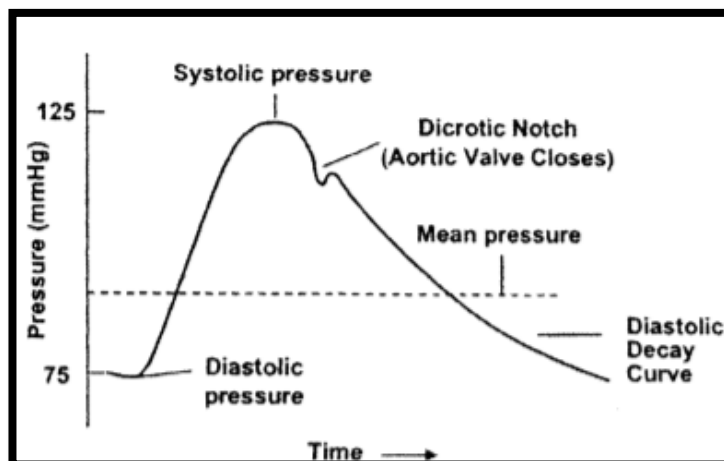
- ✓ καρδιακός κύκλος (πιο συγκεκριμένα καρδιακή συχνότητα)
- ✓ ταχύτητα σφυγμικού κύματος - PWV
- ✓ εύρος ανακλώμενου κύματος

Η διαστολική αρτηριακή πίεση και τα σημεία προέλευσης του ανακλώμενου κύματος (πόσο κοντά ή μακριά σε σχέση με την καρδιά) επίσης επηρεάζουν το δείκτη ανακλώμενων κυμάτων αλλά πιο έμμεσα. Σε υγιή άτομα που έχουν ευένδοτες κεντρικές αρτηρίες, το AIx επηρεάζεται περισσότερο από το εύρος του ανακλώμενου κύματος παρά από την ταχύτητά του. Η σχέση αυτή αντιστρέφεται σε πιο ηλικιωμένα άτομα που έχουν πιο σκληρή αορτή. Δηλαδή, η ανάλυση της πίεσης παλμού αποκαλύπτει σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την κεντρική συστολική πίεση, την πίεση παλμού και τον AIx στην αορτή. Όμως, ο δείκτης ανακλώμενων κυμάτων δεν θεωρείται άμεσος δείκτης αρτηριακής σκληρίας και για να εξαχθεί κάποιο τέτοιο συμπέρασμα πρέπει να συνδυάζεται με τη μέτρηση του PWV.

#### **4.4.4 Ευενδοτότητα μεγάλων και μικρών αρτηριών (Large Artery Elasticity Index- LAEI, Small Artery Elasticity Index - SAEI)**

Η αρτηριακή ευενδοτότητα που ορίζεται ως ο λόγος διαφοράς όγκου προς διαφορά πίεσης (ή ως κλίση της καμπύλης πίεσης/όγκου,  $\Delta P/\Delta V$ ) έχει περιγραφεί ως προγνωστικός δείκτης αγγειακών παθήσεων. Τα μέτρα της αρτηριακής ευενδοτότητας, δείκτης ευενδοτότητας μικρών (Small Artery Elasticity Index : SAEI) και μεγάλων (Large Artery Elasticity Index : LAEI) αρτηριών, μπορούν να εξαχθούν μη επεμβατικά από την ανάλυση του περιγράμματος της πίεσης παλμού της αρτηριακής κυματομορφής στην κερκιδική αρτηρία, με βάση το μοντέλο του Windkessel.

Η διατασιμότητα τόσο των μεγάλων όσο και των μικρών αγγείων του αρτηριακού συστήματος λειτουργεί σαν «μαξιλάρι» (αποσβεστικά) με σκοπό τη ρύθμιση της πίεσης και της ροής. Η μειωμένη ρυθμιστική ικανότητα οδηγεί σε ενίσχυση των ανακλώμενων κυμάτων πίεσης και σε μεγαλύτερη ταχύτητα σφυγμικού κύματος. (176) Καθώς κλείνει η αορτική βαλβίδα μετά την εξώθηση του όγκου παλμού, η καμπύλη έκπτωσης της διαστολικής πίεσης (diastolic decay curve) αντιπροσωπεύει την κυματομορφή που εξαρτάται από τη διατασιμότητα του αρτηριακού δένδρου. (Εικόνα 9)

**Εικόνα 9:** Κυματομορφή αρτηριακής πίεσης (189)

Οι ανακλάσεις της πίεσης παλμού είναι κυρίως αποτέλεσμα διαφορών στο διαμέτρημα ή τις ελαστικές ιδιότητες του αρτηριακού συστήματος. Σε περίπτωση μειωμένης περιφερικής διατασιμότητας, οι βασικές αλλαγές που παρατηρούνται στη μορφολογία του αρτηριακού κύματος είναι η βράχυνση και η απόσβεση του διαστολικού κύματος ταλάντωσης.

Μια ανωμαλία στο διαστολικό κύμα ταλάντωσης, ορισμένη ως μειωμένη ενδοτικότητα, έχει βρεθεί σε υπερτασικούς, διαβητικούς, χρόνιους καπνιστές και σε ηλικιωμένους εξεταζόμενους. Μειωμένη αρτηριακή διατασιμότητα έχει επίσης σχετιστεί με αθηροσκληρωτικά συμβάντα. Σχετικές μελέτες προτείνουν ότι η ανάλυση της κυματομορφής πίεσης παλμού είναι μια καλή τεχνική για την εκτίμηση της παρουσίας αγγειακών νοσημάτων.

Ο δείκτης ευενδοτότητας μεγάλων αρτηριών - LAEI αντανακλά την ευενδοτότητα στην αορτή και τις μεγάλες αρτηρίες που διατείνονται καθώς η πίεση αυξάνεται με κάθε καρδιακό παλμό και συστέλλονται καθώς η πίεση μειώνεται.

Ο δείκτης ευενδοτότητας μικρών αρτηριών - SAEI αναπαριστά αθροιστικά την ευενδοτότητα των μικρότερων αγγείων της μικροκυκλοφορίας που λειτουργούν ως σημεία ανάκλασης. Λειτουργικές και δομικές αλλαγές των μικρών αρτηριών, άρα και της ελαστότητας των μικρών αγγείων φαίνεται να σχετίζονται με τη διαδικασία της αθηρογένεσης.

#### **4.5 Αρτηριακή σκληρία και πιθανοί ρόλοι αυτής στην παθοφυσιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας**

Η λειτουργία της καρδιάς συνδέεται με τη λειτουργία του αρτηριακού συστήματος. Η καρδιά εξωθεί το αίμα και οι αρτηρίες έχουν το ρόλο αγωγού και προστατευτικού μαξιλαριού μεταξύ της καρδιάς και της μικροκυκλοφορίας.

Πολλές υποθέσεις έχουν απασχολήσει τους ερευνητές για το αν και σε ποιο βαθμό η επηρεασμένη αρτηριακή λειτουργία, ειδικότερα η αυξημένη αρτηριακή σκληρία (αυξημένη ταχύτητα σφυγμικού κύματος – PWV) και οι αυξημένες τιμές ανακλώμενων κυμάτων (αυξημένη πίεση παλμού - PP, αυξημένος δείκτης ενίσχυσης ανακλώμενων κυμάτων - AIx) μπορούν να βλάψουν την καρδιακή λειτουργία και τελικά να οδηγήσουν σε καρδιακή ανεπάρκεια. (190-191)

Η πρώτη θεώρηση είναι ότι η αυξημένη αρτηριακή σκληρία / ανακλώμενα κύματα θα αυξήσουν το εξωτερικό έργο της καρδιάς. Σε αντίθεση με το σταθερό εξωτερικό έργο, το οποίο είναι απαραίτητο για την άρδευση των ιστών, το εξωτερικό έργο το οποίο οφείλεται στο παλμικό κύμα χάνεται στις ευένδοτες αρτηρίες (και αφορά μόνο το 10% του έργου στις ευένδοτες αρτηρίες). Η αύξηση αυτού του έργου μπορεί να οδηγήσει σε μυοκαρδιοπάθεια από υπερφόρτιση έργου. Επιδημιολογικά δεδομένα έχουν αποδείξει την προγνωστική αξία της βραχιόνιας πίεσης παλμού στην εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας.

Επιπλέον, η αυξημένη αρτηριακή σκληρία / ανακλώμενα κύματα σχετίζονται με πολλές δυσπροσαρμοστικές αλλαγές στη δομή και λειτουργία της αριστερής κοιλίας. Όλα αυτά ίσως συμβάλουν άμεσα ή έμμεσα στην ανάπτυξη κλινικού συνδρόμου καρδιακής ανεπάρκειας. Έμμεσοι παράγοντες που συμβάλλουν είναι δομικές αλλαγές της αριστερής κοιλίας και του αριστερού κόλπου, ειδικά υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και διάταση του αριστερού κόλπου και επιπλέον ο συνδυασμός λειτουργικών (ισχαιμία στο πλαίσιο αυξημένης αρτηριακής σκληρίας/ανακλώμενων κυμάτων) και δομικών (συσχέτιση με αθηροσκλήρυνση και αυξημένη αρτηριακή σκληρία/ανακλώμενα κύματα) βλαβών στην άρδευση της αριστερής κοιλίας.

Πιο συγκεκριμένα όσον αφορά το μονοπάτι της ισχαιμίας, παρόλο που παραδοσιακά η αρτηριοσκλήρυνση (αρτηριακή σκληρία ,εντοπισμένη κυρίως στο μέσο χιτώνα των αρτηριών) και η αθηροσκλήρυνση (νόσος που πρωτίστως χαρακτηρίζεται από ανάπτυξη και πρόοδο πλακών στον έσω χιτώνα των αρτηριών) έχουν θεωρηθεί δυο ξεχωριστές οντότητες, τελευταία αρκετές μελέτες τις έχουν συσχετίσει. Έχει φανερί συσχέτιση μεταξύ PWV και αθηροσκλήρυνσης των στεφανιαίων αρτηριών. Μελέτες έχουν επιβεβαιώσει την σχέση μεταξύ AIx και της παρουσίας και έκτασης αθηροσκλήρυνσης στις στεφανιαίες και άλλες πέραν αυτών αρτηρίες.

Πέραν των ανατομικών παραγόντων σημαντική είναι και η συμβολή της λειτουργικής συνιστώσας: αύξηση στην αορτική σκληρία οδηγεί σε αύξηση πίεσης κατά τη διάρκεια της συστολής και μείωση στη διαστολική πίεση. Αύξηση στη συστολή οδηγεί σε αύξηση του φορτίου της αριστερής κοιλίας, κατά συνέπεια αύξηση στις απαιτήσεις σε οξυγόνο. Η μείωση στη διαστολική πίεση μειώνει την οδηγό πίεση για την άρδευση των στεφανιαίων αρτηριών (αορτική διαστολική πίεση μείον την πίεση στον δεξιό κόλπο). Το αθροιστικό αποτέλεσμα είναι μια τάση για ισχαιμία που μπορεί να επιδεινωθεί από την παρουσία διαστολικής δυσλειτουργίας με αυξημένες πιέσεις πλήρωσης της αριστερής κοιλίας, που περαιτέρω δυσχεραίνουν την διαστολική κλίση πίεσης για τη στεφανιαία άρδευση και οδηγούν σε ένα φαύλο κύκλο καθώς η ισχαιμία μπορεί να επιδεινώσει περαιτέρω τη διαστολική λειτουργία.

Σε υπερτασικούς ασθενείς η παροδική ισχαιμία (κατάσπαση του ST στη άσκηση) , σχετίστηκε με αυξημένο PWV. Ακόμη σε ασθενείς με μέτριας βαρύτητας στεφανιαία νόσο, οι δείκτες PWV και AIX σχετίστηκαν αντίστροφα με το χρόνο εμφάνισης της ισχαιμίας κατά την άσκηση. Ακόμα, μελέτες έχουν δείξει ότι και μετά την επαναγγείωση των στεφανιαίων, μια σκληρή αορτή σχετίζεται με φτωχότερο αποτέλεσμα επαναιμάτωσης, όπως μετράται με PWV και cPP πριν και μετά την αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αρτηριών.

Οι δομικές αλλαγές που συμβαίνουν στην καρδιά και πιθανά συμβάλλουν στην εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας περιλαμβάνουν αλλαγές στη δομή τόσο της αριστερής κοιλίας όσο και του αριστερού κόλπου. Η μελέτη Framingham απέδειξε ότι η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας αυξάνει τον κίνδυνο για καρδιακή ανεπάρκεια περίπου 14 φορές. Μια αύξηση στο παλμικό φορτίο μπορεί να οδηγήσει σε υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. Επιπλέον, έχει επανειλημμένα αποδειχθεί θετική συσχέτιση μεταξύ AIX/PWV και μάζας της αριστερής κοιλίας, η μάζα και το σχετικό πάχος της αριστερής κοιλίας σχετίζονται πιο ισχυρά με τις κεντρικές παρά με τις περιφερικές πιέσεις. Η συγκεντρική υπερτροφία έχει συσχετιστεί με το PWV ειδικά σε ηλικιωμένους.

Επιπλέον, δείκτες αρτηριακής περιφερικής κυκλοφορίας (PWV,cPP,bPP) έχουν συσχετιστεί θετικά με την αύξηση στον όγκο του αριστερού κόλπου. Αυτή η αύξηση του αριστερού κόλπου μπορεί να αποτελέσει υπόβαθρο για αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής, όπως φάνηκε στη μελέτη Framingham. Κλινικά, η ανάπτυξη κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια έχει γνωστές επιπτώσεις.

Από την άλλη , έχουν βρεθεί συσχετίσεις μεταξύ της επηρεασμένης λειτουργικότητας του αρτηριακού συστήματος και της αριστερής κοιλίας – μεταξύ άλλων η παρατεταμένη χάλαση στην καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (‘διαστολική’ καρδιακή ανεπάρκεια) και η μειωμένη συστολική εξώθηση στην καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (‘συστολική’ καρδιακή ανεπάρκεια).

Ειδικότερα, στην καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης, μια προσεκτική ανάλυση της κυματομορφής του παλμικού κύματος μας οδηγεί σε άλλες ερμηνείες. Έχει βρεθεί ότι η κυματομορφή του παλμικού κύματος υφίσταται δραματικές αλλαγές στη σοβαρά επηρεασμένη συστολική λειτουργία. Έτσι, αντί να εμφανίζεται η συστολική κορυφή που συνηθίζεται στους ηλικιωμένους, η καμπύλη της αορτικής πίεσης εμφανίζει μια μόνη στρογγυλεμένη συστολική κορυφή και ένα έντονο διαστολικό κύμα. Επιπλέον, υπάρχει προοδευτική μείωση στη διάρκεια της εξώθησης με μειούμενη συσπαστικότητα και αλλαγή στην καμπύλη της ροής, με πρώιμη μείωση της αορτικής ροής και τελικά περικοπή της διάρκειας της συστολής και κατά συνέπεια έκπτωση στον όγκο παλμού. Η πιο λογική εξήγηση είναι ότι οι επιδράσεις από το ανακλώμενο κύμα που φυσιολογικά ενισχύει την πίεση και αποδυναμώνει τη ροή - στην περίπτωση της μυοκαρδιακής ανεπάρκειας δρα αντίθετα – επιδρώντας πολύ περισσότερο στη ροή (πχ μειώνοντάς τη) παρά στην πίεση, και έτσι η εξώθηση του αίματος σταματάει νωρίς.

Στην καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, οι πολλαπλές συν-νοσηρότητες προσομοιάζουν ακριβώς καταστάσεις αυξημένης αρτηριακής σκληρίας/ανακλώμενων κυμάτων, εγείροντας ερωτήματα σχετικά με το πώς ανεπιθύμητες προσαρμογές του αρτηριακού συστήματος συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία της νόσου, με δεδομένο ότι η καρδιά συζευγνύεται με το αρτηριακό σύστημα μόνο ενώ η αορτική βαλβίδα είναι ανοιχτή πχ στη συστολή, ενώ, φυσιολόγοι έχουν παρατηρήσει ότι ο χρόνος από την έναρξη της διαστολής και η διάρκεια της χάλασης εξαρτώνται από το συστολικό φορτίο.

Τούτο έχει επιβεβαιωθεί και σε επεμβατικές μελέτες σε πειραματόζωα, όπου εξετάστηκε η επίδραση του συστολικού παλμικού κύματος στο ρυθμό μείωσης της πίεσης κατά την ισοογκωτική χάλαση της αριστερής κοιλίας (μέτρηση σταθεράς Tau). Παρατηρήθηκε σημαντική πτώση στο ρυθμό μείωσης της πίεσης της αριστερής κοιλίας όταν η πίεση αυτής αύξανε κατά την όψιμη παρά κατά την πρώιμη φάση της συστολής. Οι ερευνητές απέδωσαν τα ευρήματα στην καθυστερημένη απενεργοποίηση των γεφυρώσεων λόγω του φορτίου στην όψιμη φάση της συστολής. Σε μια άλλη μελέτη σε υπερτασικούς ασθενείς που δεν ελάμβαναν θεραπεία ο δείκτης Alx σχετίστηκε ανεξάρτητα με τη διαστολική δυσλειτουργία. Ενώ, σε άλλη μελέτη τα αυξημένα ανακλώμενα κύματα και η PWV σχετίστηκαν σημαντικά με δείκτες διαστολικής λειτουργίας μετρημένους είτε επεμβατικά είτε μη επεμβατικά με το λόγο E/e'. Τέτοιες συσχετίσεις μεταξύ διαστολικής δυσλειτουργίας /διαστολικής καρδιακής ανεπάρκειας και αυξημένων PWV/αυξημένων κεντρικών πιέσεων έχουν επιβεβαιωθεί σε μια σειρά μελετών που φαίνονται στον Πίνακα 10.

**Πίνακας 10:** Μελέτες που ελέγχουν συσχετίσεις μεταξύ διαστολικής δυσλειτουργίας/διαστολικής καρδιακής ανεπάρκειας και μέτρων αρτηριακής σκληρίας/ ανακλώμενων κυμάτων

Συγγραφέας	Περιοδικό δημοσίευσης	Αριθμός ασθενών	pPP	cPP	Alx	cfPWV
Kang	Eur Heart J 2010	1764	Na	Na	Na	↑(baPWV)
Desai	J Card Fail 2009	53	Na	↑	↔	↑
Yambe	Hypertens Res 2004	147	Na		Na	↑ (ba PWV)
Abhayaratna	J Hypertens 2008	233	↑	↑	Na	↑
Sharman	Am J Cardiol 2007	155	↔	↔	↔	Na
Ikonomidis	J Hum Hypertens 2008	163	↔	Na	↑	Na
Weber	Heart 2006	235	↑	↑	↑	Na
Kawaguchi	Circulation 2003	58	↑	Na	Na	Na

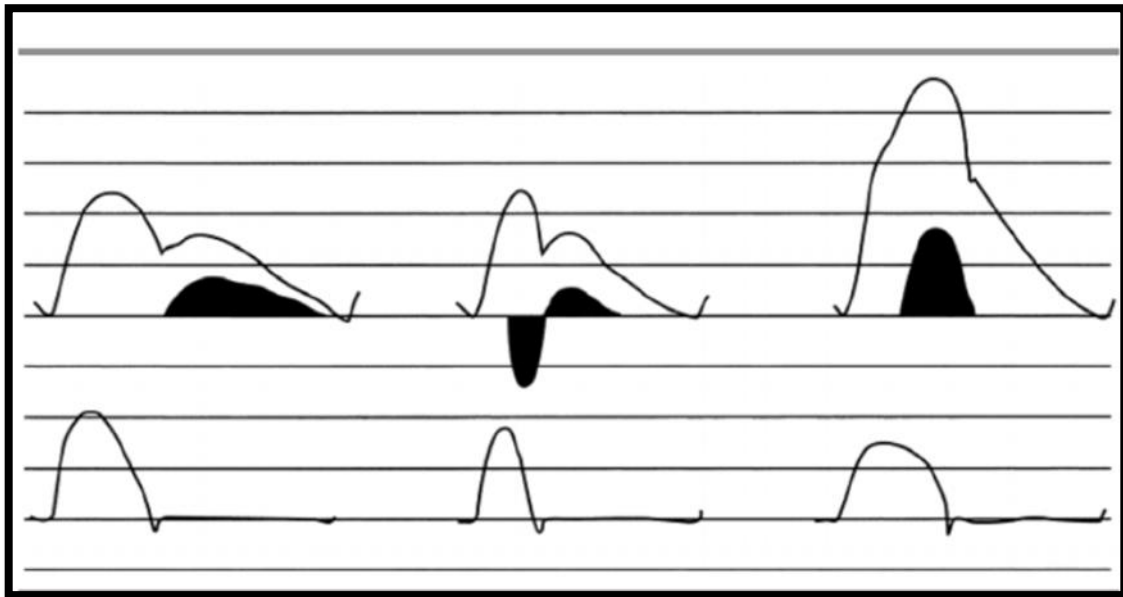
pPP: peripheral pulse pressure, cPP: central pulse pressure, Alx: Augmentation Index, cfPWV: carotid-femoral PWV, baPWV: brachial-ankle PWV

**Σχήμα 10:** Οι επιδράσεις της πρώιμης επιστροφής του παλμικού κύματος που προκαλείται από την αρτηριακή σκληρία σε ασθενή με αριστερή συστολική δυσλειτουργία (κεντρικά) και σε άλλον με διαστολική δυσλειτουργία (δεξιά), συγκριτικά με υγιή νέο ασθενή χωρίς αρτηριακή σκληρία (αριστερά).

Το αορτικό κύμα παλμού φαίνεται επάνω και το κύμα της ροής κάτω, με τις επιδράσεις του (σκιασμένο διάγραμμα κεντρικά) στην πίεση ως θετική επίδραση και την ροή ως αρνητική.  
Συνοψίζοντας τα ανωτέρω, σε νέο υγιή ασθενή η ανάκλαση συμβαίνει μόνο στη διαστολή.

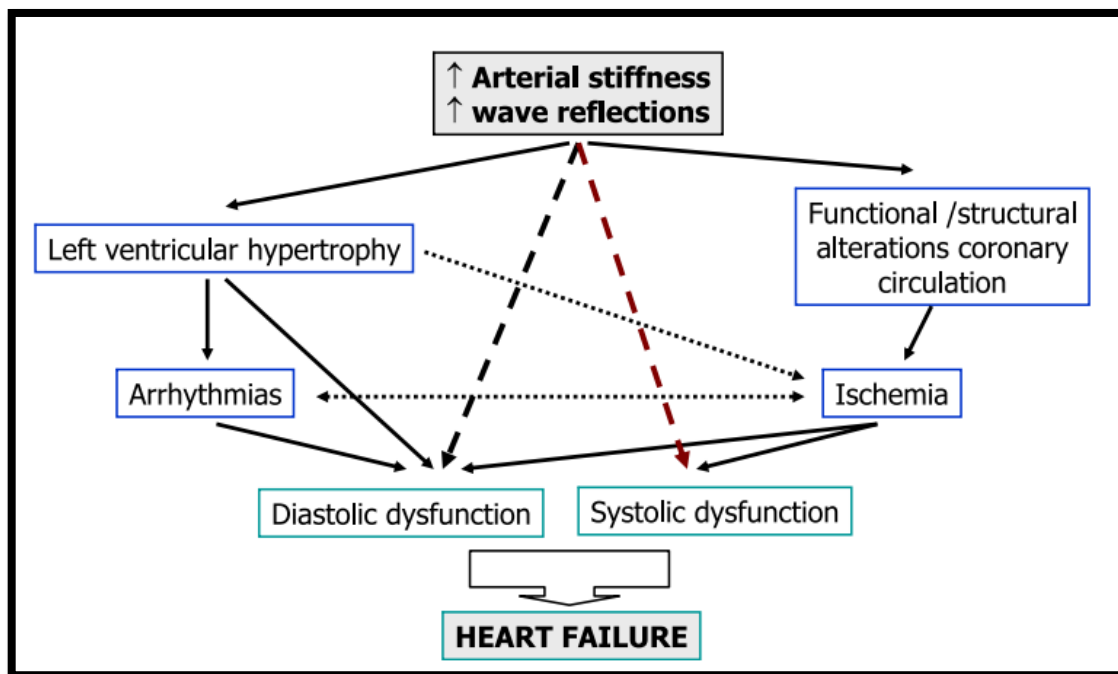
Σε σοβαρή συστολική λειτουργία, οι επιδράσεις στη συστολή αφορούν αποκλειστικά την ροή με επιβράδυνση και πρόωρο τερματισμό της συστολής.

Στη διαστολική δυσλειτουργία μόνο, η σύσπαση είναι σθεναρή και η ροή δια της αορτής δεν αλλάζει - οι επιδράσεις των ανακλώμενων κυμάτων φαίνονται σαν ενίσχυση στην συστολική πίεση. Αυτό ίσως προκαλεί παράταση στην κοιλιακή χάλαση και παράταση του χρόνου Tau, της σταθεράς του χρόνου για ισοογκωτική χάλαση. (177)



Όλα τα ανωτέρω συνοψίζονται στο Σχήμα 11 που ακολουθεί.

**Σχήμα 11:** Πιθανά μονοπάτια μεταξύ αυξημένης αρτηριακής σκληρίας/αυξημένων τιμών ανακλώμενων κυμάτων και ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας (178)



#### 4.6 Προγνωστικός ρόλος δεικτών περιφερικής κυκλοφορίας σε ασθενείς με χρόνια και οξεία καρδιακή ανεπάρκεια

Η εκτίμηση των δεικτών της περιφερικής κυκλοφορίας με τις μεθόδους που αναφέρθηκαν παραπάνω φαίνεται να συνεισφέρει στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου της καρδιακής ανεπάρκειας διότι τα επίπεδα σκληρίας των αγγείων και ειδικά όταν είναι αυξημένα, αποτελούν το παθοφυσιολογικό υπόβαθρο για αυξημένο μεταφόρτιο, ανώμαλη στεφανιαία ροή, αθηρογένεση και υποάρδευση οργάνων. Παρ' όλα αυτά, πολύ λίγα δεδομένα υπάρχουν για τον προγνωστικό ρόλο των δεικτών λειτουργίας των μεγάλων αγγείων σε συνδυασμό με κλασικούς και μη βιολογικούς δείκτες σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και ιδιαίτερα σε διάφορες υποομάδες ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια.

Κάποιες μελέτες έχουν ασχοληθεί με τον προγνωστικό ρόλο διαφόρων δεικτών αρτηριακής σκληρίας σε ασθενείς με χρόνια σταθερή καρδιακή ανεπάρκεια.

Σε υποομάδα της μελέτης EPHEBUS (Eplerenone Post - Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) οι Regnault et al κατέληξαν ότι η αορτική σκληρία υπολογιζόμενη με το PWV σχετίζεται σημαντικά με την πρόγνωση του καρδιαγγειακού θανάτου σε ασθενείς μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας < 40% και συμπτώματα ή σημεία καρδιακής



ανεπάρκειας. Στους ίδιους ασθενείς αντιθέτως, η πίεση παλμού (PP) σχετίστηκε αρνητικά με τις εκβάσεις. (179)

Σε μια σουηδική καταγραφή φάνηκε ότι η συσχέτιση μεταξύ PP και θνητότητας στην καρδιακή ανεπάρκεια επηρεάζεται από το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας. Η χαμηλή PP σχετίστηκε ανεξάρτητα με τη θνητότητα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HF<sub>r</sub>EF <40%) και καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HF<sub>r</sub>EF ≥50%), ενώ μια τέτοια τάση υπήρχε και στην καρδιακή ανεπάρκεια με ενδιάμεσο κλάσμα εξώθησης (HF<sub>m</sub>rEF 40-49%). (180)

Σε ασθενείς με προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια (KE<30%) που είχαν προγραμματιστεί για δεξιό καθετηριασμό, μετρήθηκε αρχικά μη επεμβατικά το PWV και δεν φάνηκε να έχει προγνωστικό ρόλο. (181)

Σε 156 ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης <45%, με μέσο χρόνο παρακολούθησης 36 μήνες, το αυξημένο PWV που μετρήθηκε με τη μέθοδο της υπερηχοκαρδιογραφίας φάνηκε να αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη για νοσηλεία ή θάνατο. (182)

Οι Meguro et al αφού μελέτησαν την αρτηριακή σκληρία με το brachial - ankle PWV σε ασθενείς με σταθερή χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης HF<sub>r</sub>EF (μέσης ηλικίας 68 ετών και μέσης τιμής BNP 216 pg/mL), βρήκαν ότι το αυξημένο ba-PWV (brachial-ankle PWV) αποτελεί παράγοντα κινδύνου για θάνατο ή επανανοσηλεία. (183)

Οι Demir et al μέτρησαν με αρτηριογραφία τις παραμέτρους περιφερικής κυκλοφορίας AIx και PWV και βρήκαν ότι αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς δείκτες θνητότητας σε 100 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (LVEF<35%, NYHA III-IV). (184)

Σε μια μελέτη από τον Petrie et al (185) φάνηκε ότι στο γενικό πληθυσμό και σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, HF<sub>r</sub>EF, υψηλές τιμές PP σχετίζονται με αυξημένα ποσοστά θνητότητας.

Από την άλλη πλευρά, σε ασθενείς με σοβαρή συστολική δυσλειτουργία (υπολογιζόμενη ως καρδιακή παροχή CO<3 l/min/m<sup>2</sup>), μια χαμηλή τιμή PP σχετίζεται με φτωχότερες εκβάσεις. Σε μια μεταανάλυση φάνηκε ότι οι χαμηλότερες τιμές PP (<35 mmHg) αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη θνητότητας σε ασθενείς με HF<sub>r</sub>EF, ειδικά σε ασθενείς με κλάσμα εξώθησης < 30% και συστολική αρτηριακή πίεση >140 mmHg. Δεν φάνηκε να ισχύει το ίδιο για τους ασθενείς με HF<sub>r</sub>EF. (186)

Μια αναδρομική μελέτη κοόρτης (40.421 ασθενείς) κατέδειξε ότι η PP κατά το εξιτήριο ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια σχετίζεται με ανεπιθύμητα συμβάντα σε διάστημα παρακολούθησης ενός έτους. Μη γραμμική συσχέτιση παρατηρήθηκε σε ασθενείς με HF<sub>r</sub>EF, δηλαδή για τιμές PP <50 mmHg ο κίνδυνος αυξάνει όσο μειώνεται η PP, ενώ σε ασθενείς με τιμές PP >50 mmHg, ο κίνδυνος αυξάνει με την

αύξηση της PP. Σε ασθενείς με HFpEF, ο κίνδυνος αυξάνει με την αύξηση της PP και το εύρος της συσχέτισης επηρεάζεται σημαντικά από τη συστολική αρτηριακή πίεση. Η σωστή ερμηνεία της PP σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια προϋποθέτει την κατανόηση των αιμοδυναμικών συνιστωσών και των κλινικών χαρακτηριστικών του ασθενούς. (187, 188)

Όσον αφορά ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, είτε νεοδιαγνωσθείσα, είτε χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια σε απορρύθμιση, έχουν γίνει κάποιες προσπάθειες από ερευνητικές ομάδες να βρεθεί αν υπάρχει κάποιος δείκτης αγγειακής λειτουργίας / αρτηριακής σκληρίας που να λειτουργεί ως ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης.

Οι Shung et al παρακολούθησαν τις αιμοδυναμικές αλλαγές των ασθενών που νοσηλεύτηκαν με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και τις συσχέτισαν με βραχυπρόθεσμες εκβάσεις. (189)

Πιο συγκεκριμένα 80 ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια υπεβλήθησαν σε αιμοδυναμικές μετρήσεις που περιλάμβαναν τα εξής: συστολική αρτηριακή πίεση στην αορτή (κεντρική – cSBP) και τη βραχιόνια αρτηρία (περιφερική – bSBP), πίεση παλμού κεντρικά και περιφερικά (cPP, bPP), ταχύτητα του καρωτιδομηριαίου σφυγμικού κύματος (cf-PWV), δείκτη ενίσχυσης ανακλώμενων κυμάτων (cAIx, cAIx@75) και πίεση ενίσχυσης στην αορτή (cAP). Οι παραπάνω μετρήσεις διενεργήθηκαν σε τρεις φάσεις: εντός 24 ωρών από την εισαγωγή στο νοσοκομείο, προ του εξιτηρίου και 2 εβδομάδες μετά το εξιτήριο. Η περίοδος παρακολούθησης διήρκησε 6 μήνες μετά το εξιτήριο. 29 ασθενείς υπέστησαν συμβάν (επανανοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή θάνατο). Οι προ του εξιτηρίου bPP, cPP, cAP καθώς και οι μετά το εξιτήριο bSBP, cSBP, bPP, cPP, cAP και cf-PWV ήταν σημαντικά χαμηλότερες σε ασθενείς χωρίς συμβάντα. Οι προ εξιτηρίου cPP και cAP βρέθηκαν να είναι προγνωστικοί δείκτες συμβάντων, ανεξάρτητα από την ηλικία και τα επίπεδα NT-proBNP. Ομοίως, οι μετά το εξιτήριο bSBP, cSBP, cPP και cf-PWV. Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η μη ικανοποιητική μείωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων σε ασθενείς που νοσηλεύονται για οξεία καρδιακή ανεπάρκεια ίσως σχετίζεται με βραχυπρόθεσμα συμβάντα και σε αυτές τις περιπτώσεις απαιτείται επιθετική θεραπεία.

Από την ίδια ερευνητική ομάδα, σε μια μελέτη 120 ατόμων με νοσηλεία για οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, από τις αιμοδυναμικές μετρήσεις που διενεργήθηκαν εντός 24 ωρών από την εισαγωγή στο νοσοκομείο, οι cAP, cPb και cPP βρέθηκαν ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες συμβαμάτων κατόπιν πολυπαραγοντικής ανάλυσης. Δεν προέκυψε όμως το ίδιο και για την cf-PWV και το cAIx. (190)

Το PWV μετρήθηκε σε ασθενείς με οξεία απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας κατά την είσοδο στο νοσοκομείο και 3 μήνες μετά το εξιτήριο σε προκαθορισμένο επανέλεγχο. Βρέθηκε ότι το PWV κεντρικά και στα άνω άκρα, αλλά όχι στα κάτω άκρα είναι αρχικά αυξημένο κατά τη φάση της απορρύθμισης και βελτιώνεται

καθώς οι ασθενείς μεταπίπτουν από την οξεία μη αντιρροπούμενη στη χρόνια αντιρροπούμενη φάση της καρδιακής ανεπάρκειας. (191)

Οι Aronson και συνεργάτες σε μια μελέτη 489 ασθενών που νοσηλεύτηκαν με οξεία απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας διαπίστωσαν ότι η χαμηλή PP αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη θνητότητας, αποτελέσματα αντίθετα με άλλες μελέτες που καταδεικνύουν πως η προγνωστική σημασία της PP ίσως δεν είναι η ίδια σε όλο το φάσμα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Η μελέτη αυτή τονίζει ακόμα πιο πολύ την ανάγκη άμεσης μέτρησης της αγγειακής σκληρίας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. (192)

Τέλος, σε μια πολυεθνική μελέτη (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) MESA, οι υψηλότερες τιμές αγγειακής ευενδοτότητας/ελαστικότητας μεγάλων και μικρών αρτηριών (C1 και C2 αντίστοιχα) βρέθηκε να σχετίζονται με χαμηλότερα ποσοστά συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, ενώ μόνο οι τιμές του C2 σχετίστηκαν με χαμηλότερο ρίσκο για στεφανιαία καρδιακή νόσο. (193)

## 5. ΣΦΥΡΟΒΡΑΧΙΟΝΙΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ (Ankle Brachial Index – ABI)

### 5.1 Περιφερική αρτηριακή νόσος και καρδιακή ανεπάρκεια

Η περιφερική αρτηριακή νόσος (ΠΑΝ) αποτελεί μια αθηροσκληρωτικής αρχής αγγειακή διαταραχή, η οποία κυρίως επηρεάζει τα κάτω άκρα. Η ΠΑΝ μοιράζεται παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά με την καρδιακή ανεπάρκεια και η ύπαρξή της διπλασιάζει τον κίνδυνο για ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας. Η ΠΑΝ παρατηρείται σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σε ποσοστό περίπου 6.8-17.1%. Παρόλα αυτά περίπου 50% των περιπτώσεων ΠΑΝ είναι ασυμπτωματικοί ασθενείς και τα συμπτώματα της ΠΑΝ συνήθως συγκαλύπτονται όταν συνυπάρχει καρδιακή ανεπάρκεια. Έτσι, η ακριβής επίπτωση συχνά σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να υποεκτιμάται. (194)

Η ΠΑΝ αποτελεί εκδήλωση συστηματικής αθηροσκλήρωσης και κατ' επέκταση συνοδεύεται από εκτεταμένη ύπαρξη οξειδωτικού στρες και φλεγμονής. Τα παραπάνω συμβάλλουν στην αγγειακή ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και την αύξηση της αγγειακής σκληρίας που σχετίζονται με φτωχά αποτελέσματα στην καρδιακή ανεπάρκεια. Η αυξημένη αρτηριακή σκληρία αυξάνει το μεταφόρτιο της αριστερής κοιλίας και η υψηλή πίεση παλμού δυσχεραίνει τη στεφανιαία κυκλοφορία, με αποτέλεσμα την εμφάνιση υπέρτασης, υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας και τελικά καρδιακής ανεπάρκειας. Επίσης οι ασθενείς με κλινικά έκδηλη ΠΑΝ έχουν περιορισμό στη φυσική δραστηριότητα. Το ίδιο συμβαίνει και στην καρδιακή ανεπάρκεια όπου εμφανίζεται δύσπνοια και κόπωση. Η συνύπαρξη καρδιακής ανεπάρκειας και ΠΑΝ δυσχεραίνει ακόμη περισσότερο την απόδοση στην άσκηση, γεγονός που περαιτέρω επιβαρύνει την πρόγνωση αυτών των ασθενών. Η συμμετοχή των σκελετικών μυών και η κακή απόδοση ίσως επηρεάσουν τη βαρύτητα της καρδιακής ανεπάρκειας. Επιπλέον, ο περιορισμός στη λειτουργική ικανότητα λόγω καρδιακής ανεπάρκειας μπορεί πολλές φορές να συγκαλύψει τα συμπτώματα της ΠΑΝ και με αυτό τον τρόπο η ΠΑΝ να διαλάθει. Η ΠΑΝ σχετίζεται με υψηλά ποσοστά καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Αυτός ο κίνδυνος πολλαπλασιάζεται σε περιπτώσεις όπου συνυπάρχει καρδιακή ανεπάρκεια.

Ο προγνωστικός ρόλος της ΠΑΝ σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια δεν είναι πλήρως καθορισμένος. Παρόλο που πολλές μελέτες έχουν καταδείξει ότι η ύπαρξη ΠΑΝ σχετίζεται με υψηλά ποσοστά ολικής θνητότητας, μερικές μελέτες απέτυχαν να υπολογίσουν τον κίνδυνο θνητότητας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Μια μετα-ανάλυση των Wei et al (194) καταλήγει πως η ΠΑΝ σχετίζεται με αύξηση της ολικής θνητότητας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Επιπλέον, η νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια και η θνητότητα από καρδιαγγειακά αυξάνονται σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και ΠΑΝ σε σχέση με ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια χωρίς ΠΑΝ. Ακόμη, οι Ruiz-Laiglesia et al έδειξαν ότι η ΠΑΝ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για το σύνθετο καταληκτικό σημείο (θνητότητα και επανανοσηλεία) σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. (195) Συγκεντρωτική ανάλυση δύο τυχαιοποιημένων μελετών από τους Mogensen et al έδειξε ότι ακόμη και μετά από

πολυπαραγοντική ανάλυση, η ΠΑΝ παρέμεινε ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. (196)

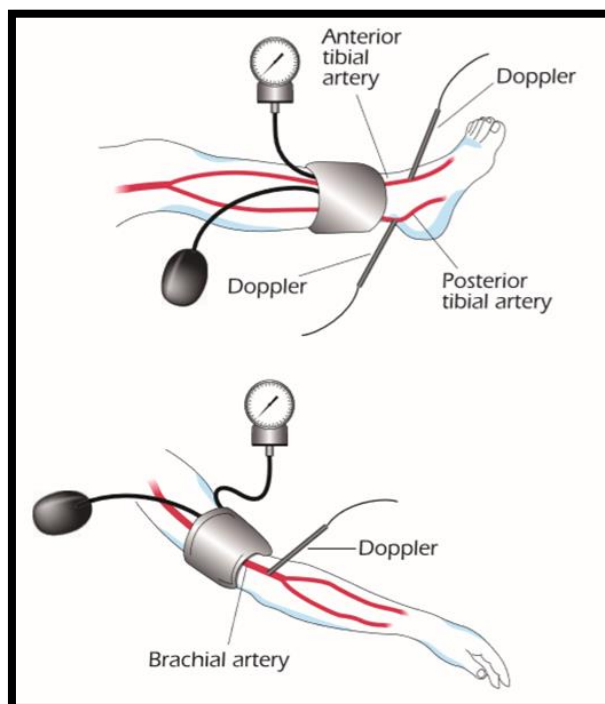
Η αιτιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας αποτελεί έναν ακόμη συγχυτικό παράγοντα προκειμένου να διερευνηθεί σωστά η σχέση ΠΑΝ και καρδιακής ανεπάρκειας. Σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο η συνυπάρχουσα ΠΑΝ σχετίζεται σημαντικά με χειρότερες εκβάσεις. Η παρουσία ΠΑΝ ίσως αντανακλά γενικευμένη αθηροσκλήρωση, γεγονός που επιτείνει την πρόοδο της ισχαιμικής καρδιακής ανεπάρκειας. Οι Nakamura et al παρατήρησαν τον προγνωστικό ρόλο της ΠΑΝ σε ασθενείς με ισχαιμικής αιτιολογίας καρδιακή ανεπάρκεια, αλλά όχι σε ασθενείς με μη ισχαιμικής αιτιολογίας καρδιακή ανεπάρκεια.(197) Ακόμη, έχει βρεθεί ότι η ΠΑΝ έχει μεγαλύτερη επίδραση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, παρά σε ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης.

## 5.2 Σφυροβραχιόνιος δείκτης (ABI) – ορισμός και μεθοδολογία

Ο ABI είναι ένα χρήσιμο μη επεμβατικό εργαλείο για τη διάγνωση και παρακολούθηση της περιφερικής αρτηριακής νόσου των κάτω άκρων. Αποτελεί αποδεδειγμένα δείκτη γενικευμένης αθηροσκλήρωσης και καρδιαγγειακού κινδύνου.  $ABI \leq 0.90$  σχετίζεται με περίπου 2-3 φορές αυξημένο κίνδυνο ολικής και καρδιαγγειακής θνητότητας.  $ABI \geq 1.40$  αντανακλά αρτηριακή σκληρία (μεσαίου βαθμού αρτηριακή ασβεστοποίηση) και σχετίζεται επίσης με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και θνητότητα. Συναντάται περισσότερο σε ηλικιωμένους ασθενείς, κυρίως σε εκείνους με σακχαρώδη διαβήτη και χρόνια νεφρική νόσο. Όταν ο ABI προστίθεται σε μηχανές υπολογισμού κινδύνου, αυξάνει την εγκυρότητα του αποτελέσματος στο 1/3 και 1/5 των γυναικών και ανδρών αντίστοιχα, που εμφανίζονται ως χαμηλού κινδύνου. Αποτελεί έγκυρη μέθοδο για εκτίμηση καρδιαγγειακού κινδύνου σε ομάδες διαφορετικών εθνικοτήτων, ανεξαρτήτως παραγόντων κινδύνου. Είναι μια μέθοδος φθηνή και γρήγορη, ενώ απαιτεί έμπειρο εξεταστή.

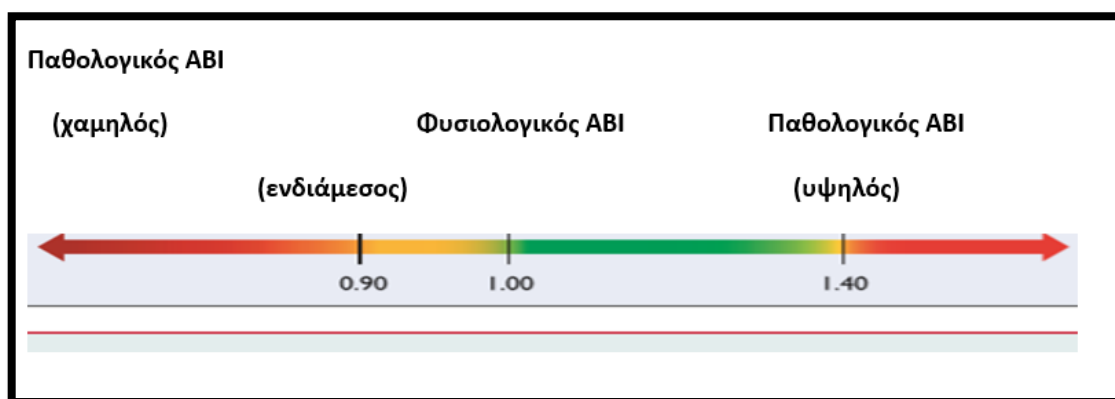
Ο ασθενής τοποθετείται σε ύπτια θέση και στη συνέχεια εφαρμόζεται περιχειρίδα σφυγμομανομέτρου ακριβώς πάνω από τον αστράγαλο, προσέχοντας να αποφεύγουμε πιθανές πληγές στο σημείο. Μετά από 5-10 λεπτά ηρεμίας μετράται η συστολική αρτηριακή πίεση με Doppler (5-10MHz), η κεφαλή του οποίου τοποθετείται στην πρόσθια και οπίσθια κνημιαία αρτηρία σε κάθε άκρο πόδι ξεχωριστά. Κατόπιν μετράται η αρτηριακή πίεση σε κάθε βραχίονα. Δεν ενδείκνυται να χρησιμοποιούμε για αυτό το σκοπό αυτόματα πιεσόμετρα καθώς αυτά δεν είναι τις περισσότερες φορές έγκυρα για τη μέτρηση της πίεσης στον αστράγαλο και ίσως δίνουν υπερεκτιμημένα αποτελέσματα σε περιπτώσεις χαμηλών πιέσεων στον αστράγαλο. (198, 199) Ο ABI σε κάθε πόδι υπολογίζεται διαιρώντας την υψηλότερη τιμή συστολικής αρτηριακής πίεσης στον αστράγαλο με την υψηλότερη τιμή συστολικής αρτηριακής πίεσης στο βραχίονα.

**Εικόνα 10:** Μέτρηση Σφυροβραχιόνιου Δείκτη – ABI (198)



Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας (198), για την ερμηνεία του ABI (Εικόνα 11) θα πρέπει να ελέγχουμε το κάθε πόδι χωριστά (για κάθε πόδι). Για τη διαστρωμάτωση κινδύνου χρησιμοποιούμε το χαμηλότερο ABI μεταξύ των δύο κάτω άκρων.

**Εικόνα 11:** Διαστρωμάτωση κινδύνου ανάλογα με το σφυροβραχιόνιο δείκτη – ABI (198)



### 5.3 Σφυροβραχιόνιος δείκτης και καρδιακή ανεπάρκεια

Ενδιαφέρον παρουσιάζει μια μελέτη των Nishimura et al. οι οποίοι απέδειξαν ότι ο χαμηλός και ενδιάμεσος ABI αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη για μελλοντική εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς χωρίς προηγούμενο ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας. Μάλιστα σε αυτή τη μελέτη απεδείχθη ότι οι ασθενείς με χαμηλό ABI είχαν υψηλότερα ποσοστά καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης τη στιγμή της έναρξης της καρδιακής ανεπάρκειας. Επίσης αυτοί οι ασθενείς φάνηκε να έχουν υψηλότερη συστολική αρτηριακή πίεση και υπερηχογραφικά σημεία υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας. (200) Οι Ostergren et al έδειξαν ότι ο χαμηλός ABI μπορούσε να προβλέψει την καρδιαγγειακή θνητότητα και την ανάπτυξη μελλοντικής καρδιακής ανεπάρκειας. (201) Οι Newman et al βρήκαν ότι ο  $ABI < 0.9$  σχετιζόταν με 1.61 φορές αύξηση στον κίνδυνο για εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας σε σύγκριση με  $ABI > 0.9$  σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη στεφανιαία νόσο. Ανέφεραν ότι τα αποτελέσματα κυρίως οφείλονταν σε μυοκαρδιακή ισχαιμία. (202) Τέλος, η μελέτη ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities Study) κατέληξε ότι  $ABI \leq 1.00$  σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για καρδιακή ανεπάρκεια ανεξαρτήτως παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου. (203)

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



## 6 ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

### 6.1 Σκοπός μελέτης

Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε με σκοπό να διερευνηθεί η προγνωστική αξία των δεικτών περιφερικής κυκλοφορίας (ενδοθηλιακής λειτουργίας και αρτηριακής σκληρίας) για την εμφάνιση μειζόνων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων (θάνατος, επανεισαγωγή λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο), σε ασθενείς με σύνδρομο οξείας καρδιακής ανεπάρκειας (νεοδιαγνωσθείσα ή οξεία απορρύθμιση χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας) και ιδιαιτέρως με μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (HFREF).

Για το σκοπό αυτό μελετήθηκαν ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια (νεοδιαγνωσθείσα ή χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια σε απορρύθμιση). Ο δείκτης ενδοθηλιακής λειτουργίας που μελετήθηκε ήταν η ενδοθηλιοεξαρτώμενη και μη - ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή στη βραχιόνια αρτηρία (brachial Flow - mediated dilation - bFMD). Ως δείκτες αρτηριακής σκληρίας μελετήθηκαν η ταχύτητα σφυγμικού κύματος (Pulse Wave Velocity- PWV), η κεντρική πίεση παλμού (central Pulse Pressure - cPP), ο δείκτης ενίσχυσης ανακλώμενων κυμάτων (Augmentation Index – AIX) και η ευενδοτότητα μεγάλων και μικρών αρτηριών (Large and Small arteries Elasticity - LAE/SAE). Ακόμη, μετρήθηκε ο σφυροβραχιόνιος δείκτης (Ankle- Brachial Index - ABI). Επιπλέον οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε πλήρη υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη και εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης (6 Minute Walking Test - 6MWT). Επιπλέον στα πλαίσια αυτής της μελέτης, στους ασθενείς μετρήθηκαν κλασικοί αλλά και νεότεροι βιοχημικοί δείκτες (BNP, galectin) που έχουν σχετιστεί βιβλιογραφικά με τη διάγνωση, τη βαρύτητα και την πρόγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας.

Συνεπώς, ελέγχθηκε εάν οι προαναφερθέντες παράμετροι που μελετήθηκαν έχουν προγνωστικό ρόλο σε ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, δηλαδή αν σχετίζονται με την εμφάνιση ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων όπως αυτά ορίστηκαν από το πρωτόκολλο της μελέτης στο χρονικό διάστημα της παρακολούθησης των ασθενών αυτών, δηλαδή 6 μήνες μετά το εξιτήριο από το νοσοκομείο.

## 7. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

### 7.1 Πληθυσμός μελέτης

Στη μελέτη αυτή συμπεριλήφθηκαν ασθενείς και των δυο φύλων που είχαν συμπληρώσει το 18<sup>ο</sup> έτος της ηλικίας τους. Η μελέτη των ασθενών ξεκίνησε το 2011 και διήρκησε ως το 2013. Πιο συγκεκριμένα, η διαλογή των ασθενών αυτών γινόταν μεταξύ των νοσηλευόμενων στην Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική του Γενικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Οι ασθενείς θα έπρεπε να νοσηλεύονται για σύνδρομο οξείας καρδιακής ανεπάρκειας - όπως αυτό ορίστηκε στο πρωτόκολλο του γενικού μέρος της παρούσας διατριβής (de novo - νεοδιαγνωσθείσας ή χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας σε απορρύθμιση). Συνολικά, συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη 100 ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια. Προηγουμένως όμως εξετάστηκαν συνολικά περίπου 300 νοσηλευόμενοι ασθενείς οι οποίοι τελικά δεν εισήχθησαν στη μελέτη διότι δεν πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης (τα κριτήρια αποκλεισμού θα αναλυθούν παρακάτω). Συγκεκριμένα κάθε πρωί καταγράφονταν όλες οι εισαγωγές που είχαν γίνει την προηγούμενη ημερολογιακή ημέρα στην Καρδιολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Κατόπιν η ιατρός έκανε μια διαλογή εκείνων των νοσηλευόμενων που είχαν καταγεγραμμένη ως αιτία εισαγωγής τους: νεοδιαγνωσθείσα καρδιακή ανεπάρκεια, απορρύθμιση χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας ή δύσπνοια. Η ιατρός διερευνούσε (με τη μελέτη του ιατρικού φακέλου ή με τη βοήθεια του θεράποντος ιατρού) εάν οι ασθενείς αυτοί πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη. Τελικά υποψήφιοι για την ένταξη στη μελέτη ήταν οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης (αναλύονται παρακάτω) και ταυτόχρονα δεν ικανοποιούσαν κάποιο κριτήριο αποκλεισμού από τη μελέτη (αναφέρονται παρακάτω). Στη συνέχεια η ιατρός προσέγγιζε τον ασθενή, τον ενημέρωνε για τη μελέτη και του έδινε ένα ενημερωτικό έντυπο με σκοπό να ενημερωθεί αναλυτικά για τη μελέτη και να δώσει πιθανά τη συγκατάθεσή του να συμμετάσχει την ημέρα που όριζε το πρωτόκολλο. Κατόπιν η ιατρός της μελέτης με τη βοήθεια των ιατρών της κλινικής, παρακολουθούσε την κλινική πορεία του ασθενούς και εφόσον είχε τη συναίνεσή του φρόντιζε να διενεργηθούν οι απαιτούμενες εξετάσεις στον ασθενή στο χρόνο που όριζε το πρωτόκολλο της μελέτης (αναλυτικά παρακάτω).

### 7.2 Κριτήρια ένταξης στη μελέτη και κριτήρια αποκλεισμού

Ως κριτήρια ένταξης στη μελέτη ορίστηκαν τα κάτωθι:

- ✓ η συμπλήρωση του 18<sup>ου</sup> έτους ηλικίας
- ✓ η διάγνωση οξείας καρδιακής ανεπάρκειας
- ✓ η λειτουργική κατάσταση κατά NYHA II-IV
- ✓ βασικός ρυθμός στο ΗΚΓ: φλεβοκομβικός
- ✓ συναίνεση του ασθενούς

Προ της ένταξης στο πρωτόκολλο της μελέτης και αφού οι ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης, γινόταν πλήρης και λεπτομερής ανάλυση των σταδίων του

πρωτοκόλλου από την ιατρό προς τους υποψήφιους ασθενείς. Μετά την ανάλυση και τις σχετικές πληροφορίες και απαντήσεις σε απορίες των ασθενών, οι τελευταίοι υπέγραψαν έντυπο συγκατάθεσης με το οποίο συναινούν να ενταχθούν στη μελέτη. Στο Παράρτημα 2 παρατίθεται η δήλωση ενημέρωσης και συγκατάθεσης συμμετέχοντος στη μελέτη.

Ως κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ορίστηκαν τα εξής:

- ✓ βασικός ρυθμός στο ηλεκτροκαρδιογράφημα: κολπική μαρμαρυγή
- ✓ μη ελεγχόμενη ταχυαρρυθμία
- ✓ οξύ στεφανιαίο σύνδρομο κατά την συγκεκριμένη εισαγωγή στο νοσοκομείο ή κατά τους τελευταίους 3 μήνες
- ✓ ενεργός μυοκαρδίτιδα
- ✓ διηθητική ή υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια
- ✓ σοβαρού βαθμού βαλβιδοπάθεια
- ✓ άλλο σοβαρό χρόνιο νόσημα (νεοπλασίες, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια σταδίου IV-V , αιμοκάθαρση)
- ✓ σοβαρό ενεργό αυτοάνοσο νόσημα
- ✓ μη ελεγχόμενη θυρεοειδοπάθεια
- ✓ κατάχρηση ουσιών

### 7.3 Πρωτόκολλο μελέτης

Στο Παράρτημα 3 παρατίθεται το ειδικό έντυπο ασθενούς που συμπληρωνόταν για κάθε ασθενή και τοποθετούνταν με όλες τις λοιπές εξετάσεις στο φάκελο μελέτης του ασθενούς. Κάθε ασθενής ελάμβανε έναν αύξοντα αριθμό.

Αναλυτικά το πρωτόκολλο της μελέτης που ακολουθήθηκε, είχε ως εξής: Οι ασθενείς που εισέρχονται με διάγνωση οξείας καρδιακής ανεπάρκειας στο νοσοκομείο καταρχήν σταθεροποιούνται αιμοδυναμικά και αναπνευστικά με τη χρήση όλων των ενδεδειγμένων φαρμακευτικών και μη φαρμακευτικών μέσων. Μετά την κλινική σταθεροποίηση τους και περίπου 24-48 ώρες πριν την έξοδό τους από την καρδιολογική κλινική οι ασθενείς ενημερώνονται για τη συμμετοχή τους στη μελέτη προκειμένου να δώσουν τη γραπτή συναίνεσή τους. Κατόπιν λαμβάνεται και καταγράφεται πλήρες ιατρικό ιστορικό και γίνεται αναλυτική φυσική εξέταση του ασθενούς από την ιατρό - υπεύθυνο της μελέτης. Γνωματεύεται και καταγράφεται η απλή ακτινογραφία θώρακα εισόδου του ασθενούς. Διενεργείται ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών που καταγράφεται και αξιολογείται. Ακολούθως γίνεται αιμοληψία (το πρωί, μετά από ολονύκτια νηστεία) από περιφερική φλέβα και το δείγμα προωθείται άμεσα προς φυγοκέντρηση, απομόνωση ορού και αποθήκευση στους  $-80^{\circ}\text{C}$  για την ανάλυση σε δεύτερο χρόνο νατριουρητικών πεπτιδίων BNP και πιθανόν νέων δεικτών βαρύτητας της καρδιακής ανεπάρκειας ανάλογα και με τις οικονομικές δυνατότητες του τμήματος (galactin κλπ.). Οι ασθενείς την ίδια ημέρα υποβάλλονται σε πλήρες διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα και τα αποτελέσματα καταγράφονται σε ειδικά διαμορφωμένα φύλλα. Ακολουθεί η μέτρηση του σφυροβραχιόνιου δείκτη. Κατόπιν, σε ένα ήρεμο και ελεγχόμενης θερμοκρασίας (περίπου  $25^{\circ}\text{C}$ ) εργαστήριο μελέτης περιφερικών αγγείων που λειτουργεί στην Καρδιολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων γίνεται πλήρης εκτίμηση της περιφερικής κυκλοφορίας με μέτρηση της ταχύτητας παλμικού κύματος PWV, των κεντρικών πιέσεων, του δείκτη ανακλώμενων κυμάτων Aix, των δεικτών ελαστικότητας μεγάλων και μικρών αρτηριών LAE/SAE καθώς και η ροοεξαρτώμενη αγγειοδραστικότητα της βραχιόνιας αρτηρίας (bFMD). Την επόμενη μέρα και προ του εξιτηρίου οι ασθενείς υποβάλλονται σε εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης σε μετρημένο και ειδικά διαμορφωμένο διάδρομο της Καρδιολογικής Κλινικής. Οι ασθενείς κατόπιν λαμβάνουν εξιτήριο, τους δίδονται αναλυτικές οδηγίες σχετικά με την φαρμακευτική αγωγή εξόδου και οι εξειδικευμένες οδηγίες για τη συντήρηση σταθερής κλινικής κατάστασης και αποτροπής υποτροπών (π.χ. αποφυγή λήψης άλατος, περιορισμός λήψης υγρών, καθημερινή ζύγιση). Σύμφωνα με το πρωτόκολλο, στους ασθενείς δίδεται τηλέφωνο επικοινωνίας με την ιατρό της μελέτης για τυχόν απορίες και κρατούνται τα στοιχεία επικοινωνίας (τηλέφωνο και διεύθυνση) του ασθενούς αλλά και ενός οικείου του για τη μετέπειτα παρακολούθηση (follow up). Τη μέρα του εξιτηρίου καθορίζεται τηλεφωνικό ραντεβού έξι μήνες μετά το εξιτήριο για την καταγραφή της κλινικής κατάστασης και πιθανών ανεπιθύμητων συμβάντων του ασθενούς.

Τελικά, και για τους 100 ασθενείς συμπληρώθηκε το υπό εξέταση ερώτημα της μελέτης στους 6 μήνες που αφορούσε την εμφάνιση ανεπιθύμητων συμβάντων στους ασθενείς της μελέτης στην περίοδο παρακολούθησης (όπως αυτά ορίστηκαν από το πρωτόκολλο της μελέτης ήταν θάνατος, επανανοσηλεία για καρδιακή

ανεπάρκεια, μη θανατηφόρο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο). Οι συλλογή των πληροφοριών γινόταν είτε από τον ίδιο τον ασθενή είτε από τους οικείους του, τηλεφωνικά ή δια ζώσης, από τη γιατρό της μελέτης και βασιζόταν σε ενημερωτικά σημειώματα από άλλους θεράποντες, είτε σε ενημερωτικά εξιτηρίων που έφεραν οι ασθενείς μετά τη νοσηλεία τους στο διάστημα παρακολούθησης, είτε σε πιστοποιητικά θανάτου που προσκόμιζαν οι οικείοι σε περίπτωση θανάτου του ασθενούς κατά το διάστημα παρακολούθησης που όριζε η μελέτη. Τα δεδομένα - πληροφορίες καταγράφονταν σε ειδικές φόρμες και σε δεύτερο χρόνο τυποποιούνταν σε φύλλο επεξεργασίας Excel με ειδική κωδικοποίηση. Κατόπιν στα στοιχεία γινόταν στατιστική ανάλυση με τη χρήση του ειδικού προγράμματος στατιστικής ανάλυσης SPSS. Η ανάλυση επιβίωσης κατά Kaplan-Meier χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση διαφορετικών επιπέδων των δεικτών αγγειακής λειτουργίας ως προς την εμφάνιση νέων καρδιαγγειακών συμβαμάτων στους 6 μήνες και κύρια την εμφάνιση θανάτου ή επανεισαγωγών λόγω επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας από την είσοδο των ασθενών στη μελέτη. Παράλληλα, ελέγχθηκε και πλήθος άλλων παραμέτρων που μετρήθηκαν σε αυτή τη μελέτη (κλινικές, εργαστηριακές και ηχοκαρδιογραφικές) για την πιθανή συσχέτιση με την πρόγνωση των ασθενών.

### 7.3.1 Πλήρες ιατρικό ιστορικό ασθενούς

Το ιατρικό ιστορικό του ασθενούς λαμβάνονταν από την ιατρό της μελέτης που με στοχευμένες ερωτήσεις κατέγραφε στην ειδική φόρμα του ασθενούς όσα ήταν απαραίτητα με βάση το πρωτόκολλο. Συγκεκριμένα:

- 1) όνομα - φύλο - ηλικία
- 2) διεύθυνση κατοικίας - τηλέφωνο επικοινωνίας
- 3) ατομικό ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας (χρόνος διάγνωσης, νοσηλείες, εξέλιξη, συμπτώματα, θεραπείες)
- 4) ατομικό ιστορικό στεφανιαίας νόσου (STEMI, non STEMI, σταθερή/ασταθής στηθάγχη, άτυπη συμπτωματολογία, παρεμβάσεις: αγγειοπλαστική ή αορτοστεφανιαία παράκαμψη)
- 5) ατομικό ιστορικό άλλων αγγειακών παθήσεων (αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, περιφερική αγγειοπάθεια)
- 6) ατομικό ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη (τύπος, χρόνος από τη διάγνωσή του)
- 7) ατομικό ιστορικό δυσλιπιδαιμίας - αρτηριακής υπέρτασης
- 8) οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου και σακχαρώδη διαβήτη
- 9) ατομικό ιστορικό κατανάλωσης καπνού, αλκοόλ, καθημερινής φυσικής δραστηριότητας
- 10) άλλες παθήσεις (χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, αναιμία, θυρεοειδοπάθεια, ηπατοπάθεια, πεπτικό έλκος κτλ.)
- 11) πλήρης φαρμακευτική αγωγή (αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης, ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, ανταγωνιστές αλδοστερόνης, διουρητικά, β-αποκλειστές, δακτυλίτιδα, νιτρώδη, αμιωδαρόνη, αντιπηκτικά, αντιαιμοπεταλικά, ανταγωνιστές ασβεστίου, άλλα). Σημειώνονται οι δόσεις των φαρμάκων, από πότε τα λαμβάνει, τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες και αντενδείξεις

12) συμπτώματα ασθενούς και λειτουργική κατάταξη κατά NYHA (New York Heart Association)

### 7.3.2 Αντικειμενική εξέταση ασθενούς

Η αντικειμενική εξέταση του ασθενούς διενεργείτο στον ειδικό χώρο μελέτης αγγείων στην Καρδιολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, που είχε διαμορφωθεί για τη διεξαγωγή της παρούσας μελέτης. Η αντικειμενική εξέταση του ασθενούς συνήθως προηγείτο της έναρξης μελέτης αγγείων και περιλάμβανε τα κάτωθι:

- επισκόπηση (όψη, θρέψη, δύσπνοια)
- σφυγμός (συχνότητα, ρυθμός, χαρακτήρας)
- αρτηριακή πίεση (συστολική, διαστολική)
- καρδιακή ώση
- ακρόαση καρδιάς (καρδιακοί τόνοι, φυσήματα)
- ακρόαση πνευμόνων (υγροί ρόγχοι στα πνευμονικά πεδία, πλευριτική συλλογή)
- έλεγχος κορεσμού αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο με οξύμετρο
- ύπαρξη περιφερικών οιδημάτων και οιδημάτων οσφύος, οίδημα ανά σάρκα
- ηπατομεγαλία και ευαισθησία στην ψηλάφηση
- διατεταμένες σφαγιτιδικές φλέβες, εκτίμηση κεντρικής φλεβικής πίεσης, ηπατοσφαγιτιδικό αντανακλαστικό
- ύπαρξη ασκίτη
- ψηλάφηση περιφερικών σφύξεων, φυσήματα καρωτίδων
- μέτρηση βάρους και ύψους, υπολογισμός δείκτη μάζας σώματος BMI (Body Mass Index), υπολογισμός επιφάνειας σώματος ασθενούς BSA (Body Surface Area)

### 7.3.3 Ηλεκτροκαρδιογράφημα

Για το ηλεκτροκαρδιογράφημα επιφανείας 12 απαγωγών χρησιμοποιήθηκε φορητός ηλεκτροκαρδιογράφος της καρδιολογικής κλινικής. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα γνωματευόταν συστηματικά: καρδιακή συχνότητα, υπολογισμός ηλεκτρικού άξονα, καταγραφή/μέτρηση διαστημάτων PR, QRS, ST-T, καταγραφή τυχόν παθολογικών Q επαρμάτων, αποκλεισμοί σκελών, έλεγχος διαταραχών του ρυθμού, ενδείξεις υπερτροφίας κοιλιών) και τα ευρήματα καταγράφονταν στη φόρμα του ασθενούς. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα αποθηκευόταν στο φάκελο του ασθενούς για μελλοντική χρήση και σύγκριση με επόμενα ηλεκτροκαρδιογραφήματα για πιθανές μεταβολές.

### 7.3.4 Απλή ακτινογραφία θώρακα

Στη μελέτη χρησιμοποιήθηκε η ακτινογραφία θώρακα στην οποία είχε υποβληθεί ο ασθενής κατά την είσοδό του στο νοσοκομείο. Συνήθως, στο ΤΕΠ του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων οι ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια προς εισαγωγή υποβάλλονται σε προσθοπίσθια και προφίλ δεξιά ακτινογραφία θώρακα. Από την ιατρού μελέτης καταγράφονται στη φόρμα ασθενούς τα εξής:

- αυξημένος καρδιοθωρακικός δείκτης
- διάμεση ή κυψελιδική πνευμονική συμφόρηση
- ανάστροφη αγγείωση
- ύπαρξη γραμμών Kerley
- πλευριτικές συλλογές

### 7.3.5 Εξετάσεις στο περιφερικό αίμα

Στη μελέτη καταγράφηκαν εργαστηριακές εξετάσεις τόσο από την ημέρα εισαγωγής του ασθενούς στο νοσοκομείο όσο και από την ημέρα κατά την οποία εισήχθη ο ασθενής στη μελέτη, όπως δηλαδή ορίζει το πρωτόκολλο στη φάση κατά την οποία ήταν κλινικά σταθερός και βελτιωμένος, περίπου 24-48 ώρες προ του εξιτηρίου. Η αιμοληψία γινόταν το πρωί μετά από ολονύκτια νηστεία, από περιφερική φλέβα. Το δείγμα για το βασικό έλεγχο αναλυόταν στα αντίστοιχα εργαστήρια του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, εφόσον οι ασθενείς ήταν νοσηλευόμενοι. Συγκεκριμένα οι εργαστηριακές εξετάσεις που γίνονταν εντός νοσοκομείου ήταν:

- πλήρης αιματολογικός έλεγχος, γενική αίματος, D-dimers, INR και aPTT
- έλεγχος νεφρικής λειτουργίας (ουρία, κρεατινίνη) για να γίνει υπολογισμός του GFR με την εξίσωση EPI-CKD (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)
- ηλεκτρολύτες ορού (κάλιο, νάτριο, ασβέστιο, μαγνήσιο, φώσφορος) και ουρικό οξύ
- ηπατική βιολογία (αλβουμίνη, χολερυθρίνες, AST, ALT, γGT, ALP, LDH)
- γλυκόζη νηστείας και γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη HBA1c
- CRP και TKE
- μυοκαρδιακά ένζυμα (CK, CK-MB) και τροπονίνη I
- θυρεοειδικός έλεγχος (FT4, TT3, TSH)
- λιπιδαιμικό προφίλ (ολική , HDL, LDL χοληστερόλη και τριγλυκερίδια)
- δείκτες αναιμίας
- γενική εξέταση ούρων

Μέρος του δείγματος από το περιφερικό αίμα προωθούνταν για φυγοκέντρηση, που λάμβανε χώρα στο εργαστήριο του Κληροδοτήματος Γ. Μιχαηλίδη, στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Αναλυτικότερα, τα δείγματα αίματος φυγοκεντρώνταν με το μοντέλο φυγόκεντρου Hettich Rotofix 32A (Φωτογραφία 1) στις 3500 στροφές/λεπτό για διάστημα 10 λεπτών της ώρας. Από τη στιγμή της

αιμοληψίας και μέχρι τη φυγοκέντρηση (1 - 4 ώρες) τα δείγματα διατηρούνταν σε ψυγείο στους 4° C. Μετά τη φυγοκέντρηση ο ορός που απομονωνόταν, διαιρούταν με πιπέτα errendorf σε μικρές ποσότητες των 0,5 ml (μέσα σε errendorf φιαλίδια), τοποθετούνταν ειδικοί κωδικοί με αύξοντα αριθμό για κάθε ασθενή και τελικά διατηρούνταν στους -80° C, σε ειδικό καταψύκτη στο Κληροδότημα Γ. Μιχαηλίδη, μέχρι να αναλυθεί. Ο ορός προοριζόταν για εξετάσεις βιολογικών δεικτών σχετικών με τη καρδιακή ανεπάρκεια σε δεύτερο χρόνο ανάλογα και με την οικονομική δυνατότητα προμήθειας αντιδραστηρίων. Τελικά, τα δείγματα χρησιμοποιήθηκαν για τη μέτρηση του νατριουρητικού πεπτιδίου BNP και της galectin-3).

**Φωτογραφία 1:** φυγόκεντρος Hettich Rotofix 32A που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη (από το Κληροδότημα Γ. Μιχαηλίδη)



Για τον ποσοτικό προσδιορισμό του BNP χρησιμοποιήθηκε η ARCHITECT BNP της εταιρείας Abbott. Η εξέταση αποτελεί μικροσωματιδιακή ανοσοεξέταση χημειοφωταύγειας (CMIA) για τον ποσοτικό προσδιορισμό του ανθρώπινου Β-τύπου νατριουρητικού πεπτιδίου (BNP) σε ανθρώπινο πλάσμα σε EDTA στον αναλυτή ARCHiSystem. Η εξέταση ARCHITECT BNP έχει σχεδιαστεί να εμφανίζει έλλειψη ακρίβειας στο άνω όριο του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης  $\leq 12\%$  του ολικού συντελεστή μεταβλητότητας.

Για τον υπολογισμό της galectin-3 χρησιμοποιήθηκε η ARCHITECT Galectin-3 (Abbott), μια μικροσωματιδιακή ανοσοεξέταση χημειοφωταύγειας (CMIA) για τον ποσοτικό προσδιορισμό της galectin-3 σε ανθρώπινο ορό και πλάσμα EDTA.

### 7.3.6 Υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη

Το πρωτόκολλο της μελέτης συμπεριλάμβανε πλήρη υπερηχοκαρδιογραφικό έλεγχο του ασθενούς. Για το σκοπό αυτό και κατά την ίδια χρονική φάση, 24-48 ώρες προ του εξιτηρίου, και αφού ο ασθενής ήταν σταθεροποιημένος διενεργούνταν στο εργαστήριο μελέτης αγγείων πλήρης υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη, με το φορητό



μηχάνημα General Electric μοντέλο Vivid I (Φωτογραφία 2) με την κεφαλή για καρδιολογικό υπέρηχο κεφαλή 4S 2-5 MHz (Κληροδότημα Γ. Μιχαηλίδη - Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων).

**Φωτογραφία 2:** φορητό μηχάνημα υπερήχων General Electric μοντέλο Vivid I που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη



Χρονικά, το υπερηχοκαρδιογράφημα προηγούνταν της μελέτης των αγγείων. Πριν τη μελέτη γινόταν μέτρηση και καταγραφή της αρτηριακής πίεσης του ασθενούς, ενώ κατά τη διάρκεια της υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης γινόταν ταυτόχρονη καταγραφή ηλεκτροκαρδιογραφήματος που βοηθούσε στο χρονοσκόπιο των διάφορων φάσεων του καρδιακού κύκλου κατά την off line ανάλυση. Ο υπέρηχος καρδιάς διενεργούνταν από ειδικό καρδιολόγο που συμμετείχε στη μελέτη. Οι παράμετροι αποθηκεύονταν, γινόντουσαν αναλύσεις off line και καταγράφονταν σε ειδική φόρμα η οποία έχει παρατίθεται σε άλλο κεφάλαιο. Συγκεκριμένα, οι μετρήσεις που καταγράφονταν ήταν:

- το πάχος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και του οπίσθιου τοιχώματος και η μάζα της αριστερής κοιλίας (με την εξίσωση Devereaux)
- ο όγκος της αριστερής κοιλίας από τις κορυφαίες τομές των 4 και 2 κοιλοτήτων και το κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας (Simpson's biplane)
- ο όγκος αριστερού κόλπου προς την επιφάνεια σώματος του ασθενούς (LAVI)
- η διαμυροειδική ροή με παλμικό Doppler από την κορυφαία τομή 4 κοιλοτήτων (μετρήσεις E, A, E dec time, A duration, IVRT)
- η ροή των πνευμονικών φλεβών από την κορυφαία τομή 4 κοιλοτήτων με παλμικό Doppler (Μετρήσεις S, D, PVA, PVA dur, D dec time)
- οι συστολικές και διαστολικές ταχύτητες του μυτροειδικού δακτυλίου (στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα, το πλάγιο τοίχωμα και στο ελεύθερο τμήμα του

τριγλωχινικού δακτυλίου) με παλμικό ιστικό Doppler από την κορυφαία τομή 4 κοιλοτήτων

Στο τέλος, η κάθε μελέτη αποθηκευόταν τόσο σε DVD όσο και στο σκληρό δίσκο και με τη χρήση του υπολογιστικού πακέτου υπερήχων Echo Pac της Καρδιολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων γινόντουσαν σε δεύτερο χρόνο οι off line αναλύσεις.

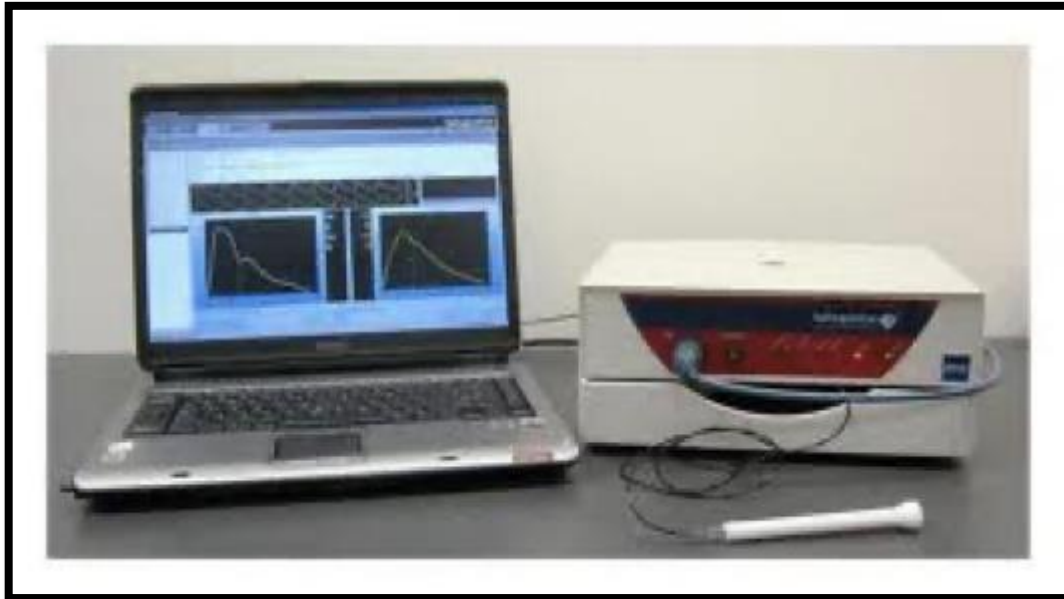
### **7.3.7 Μελέτη δεικτών περιφερικής κυκλοφορίας**

#### **7.3.7.1 Ταχύτητα σφυγμικού κύματος (Pulse Wave Velocity - PWV) Κεντρική πίεση παλμού (Pulse Pressure - PP) Δείκτης ενίσχυσης ανακλώμενων κυμάτων (Augmentation Index - AIX)**

Η εκτίμηση των δεικτών περιφερικής κυκλοφορίας στη μελέτη μας πραγματοποιήθηκε στο ειδικά διαμορφωμένο Εργαστήριο Μελέτης Αγγείων στην Καρδιολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Ο χώρος ήταν σχετικά προστατευμένος από εξωγενείς παράγοντες και η θερμοκρασία δωματίου ελεγχόμενη και σταθερή, περίπου 25 βαθμοί Κελσίου κατά τη διάρκεια εκτέλεσης των μελετών.

Για τη μελέτη της ταχύτητας σφυγμικού κύματος στο εργαστήριο υπήρχαν διαθέσιμες δυο συσκευές ανάλυσης των κυματομορφών του αρτηριακού παλμού βασισμένες στη μέθοδο της τονομετρίας. Η συσκευή Sphygmocor (Version 7.01, At Cor Medical, Sydney, Australia - Κληροδότημα Μιχαηλίδη) (Φωτογραφία 3) επιτρέπει τον προσδιορισμό αρκετών δεικτών αρτηριακής σκληρίας, οι σημαντικότεροι εκ των οποίων είναι η καρωτιδο - μηριαία ταχύτητα του παλμικού κύματος (carotid - femoral pulse wave velocity, cf - PWV), ο δείκτης ενίσχυσης ανακλώμενων κυμάτων (Augmentation Index, (AIX) και οι κεντρικές αρτητικές πιέσεις (central pulse pressure, cPP).

**Φωτογραφία 3:** Η συσκευή Sphygmocor (Version 7.01, At Cor Medical, Sydney, Australia) που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη

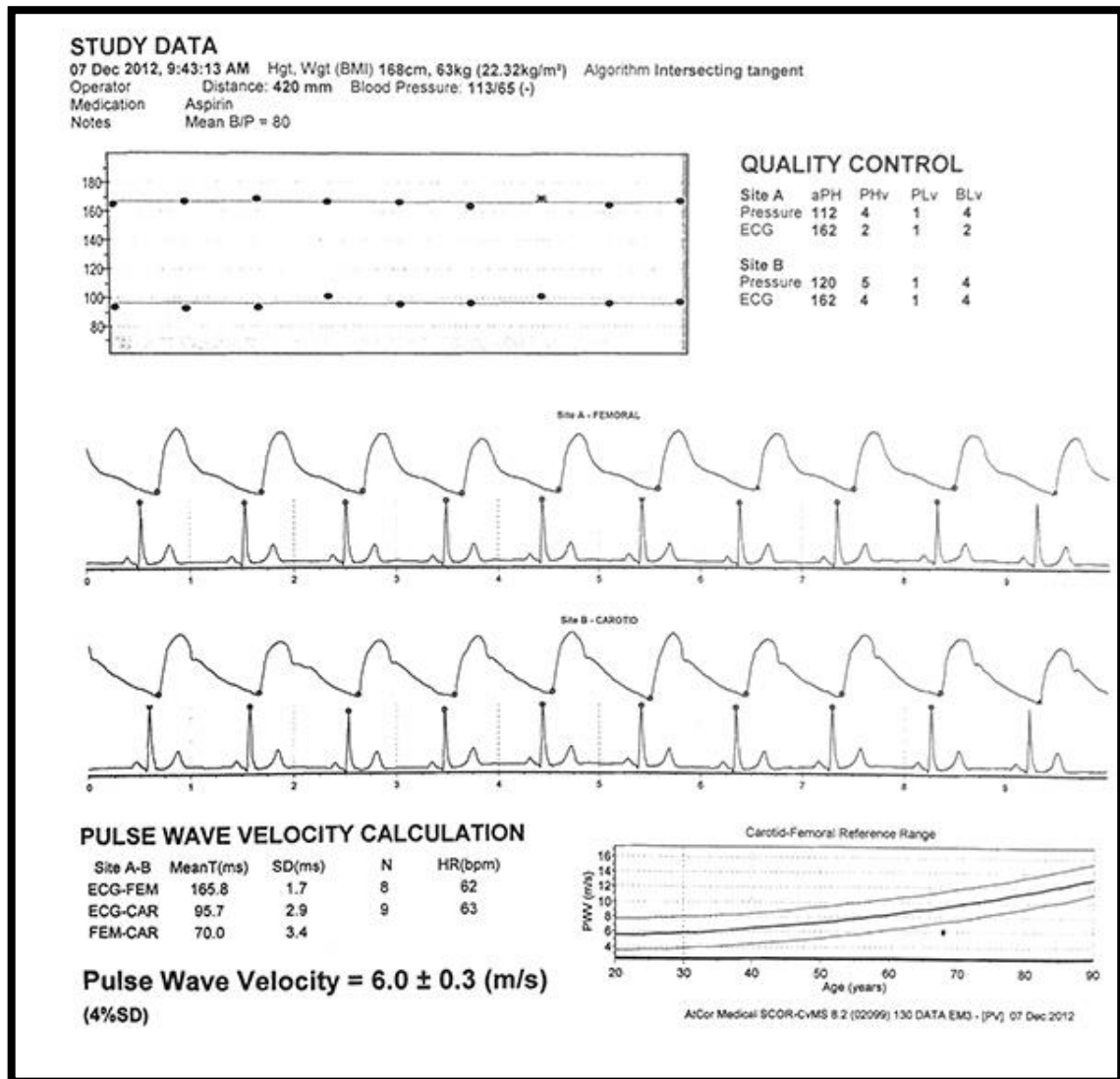


Αρχικά, ο ασθενής μετά από ολονύκτια νηστεία και έχοντας λάβει μόνο την φαρμακευτική του αγωγή (εφόσον αυτή δεν ήταν δυνατό να παραληφθεί), ηρεμούσε για 10 λεπτά με σκοπό να εγκλιματιστεί και να νιώσει οικεία με το χώρο και τη διαδικασία της εξέτασης. Στη συνέχεια, ξάπλωνε σε εξεταστική κλίνη δίπλα από τη συσκευή εκτίμησης της αρτηριακής σκληρίας. Πριν την έναρξη της μελέτης γινόταν μια σύντομη και συνοπτική επεξήγηση της διαδικασίας στον ασθενή. Η εξέταση γινόταν πάντα από τη δεξιά πλευρά του ασθενούς για τεχνικούς λόγους (θέση της κλίνης). Στον ασθενή γινόταν με τη βοήθεια ηλεκτροδίων στο θώρακα ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της μελέτης. Στην αρχή μετρούνταν η αρτηριακή πίεση. Στη συνέχεια ψηλαφητικά και με βάση την ανατομία από τον ιατρό της μελέτης εντοπιζόταν η καρωτίδα και η μηριαία αρτηρία. Με μεζούρα υπολογιζόταν πάνω από την επιφάνεια σώματος η απόσταση μεταξύ των δύο σημείων, δηλαδή μεταξύ δεξιάς καρωτίδας και δεξιάς μηριαίας αρτηρίας και στη συνέχεια η απόσταση από την στερνική εντομή μέχρι τη δεξιά καρωτίδα. Η απόσταση αυτή αφαιρούνταν από την αρχική μεγάλη απόσταση. Κατόπιν, στα σημεία εφαρμοζόταν το τονόμετρο με σκοπό την καταγραφή των κυματομορφών πίεσης, αρχικά στην καρωτίδα και κατόπιν στη μηριαία αρτηρία. Ο χρόνος μετάδοσης του σφυγμικού κύματος, transit time (t) μεταξύ των δύο σημείων υπολογιζόταν αυτόματα από το λογισμικό της συσκευής χρησιμοποιώντας το κύμα R από την ταυτόχρονη καταγραφή του ηλεκτροκαρδιογραφήματος για το χρονισμό. Ως ταχύτητα μετάδοσης του σφυγμικού κύματος - PWV υπολογιζόταν ο λόγος της διανυόμενης απόστασης διά τον χρόνο t προκειμένου να διανυθεί η απόσταση, μετρημένη σε m/sec.

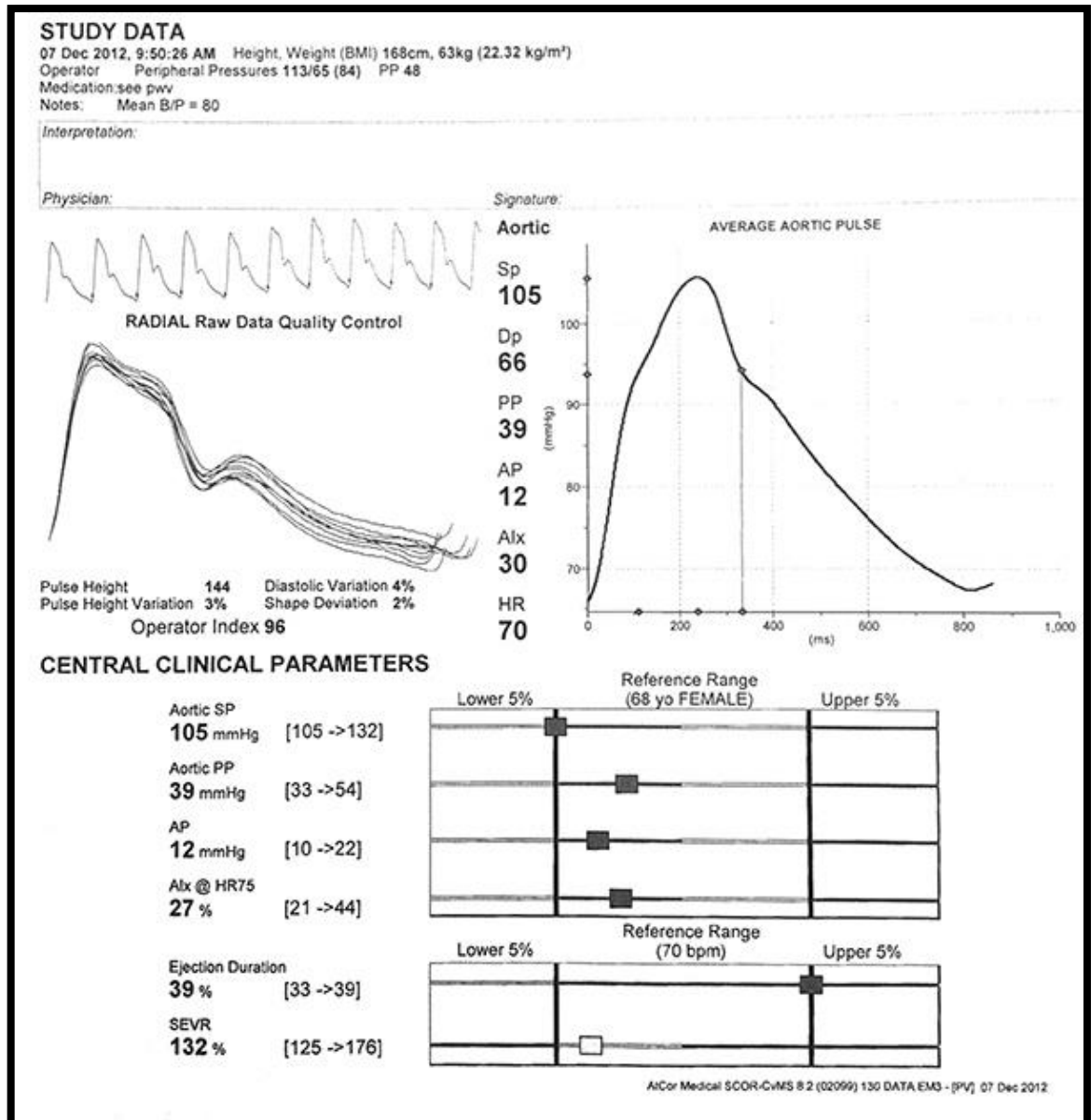
Ο δείκτης ενίσχυσης ανακλώμενων κυμάτων Augmentation Index (AIx) προέκυπτε από την κυματομορφή πίεσης που λαμβανόταν από τη δεξιά κερκιδική αρτηρία με τη χρήση του τονομέτρου της ίδιας συσκευής. Μετά την καταγραφή 15-20 κυματομορφών και τη χρήση μιας γενικευμένης εξίσωσης μετατροπής από το

λογισμικό της συσκευής, προέκυπτε η αντίστοιχη κυματομορφή κεντρικής πίεσης. Ο δείκτης ενίσχυσης A1x προέκυπτε από την ανακατασκευασμένη κυματομορφή της κεντρικής πίεσης και υπολογιζόταν σαν η διαφορά μεταξύ της δεύτερης από την πρώτη συστολική κορυφή - αιχμή που παρατηρούνταν στην κυματομορφή της κεντρικής πίεσης. Το A1x εκφραζόταν ως ποσοστό επί τοις εκατό και τελικά διορθωνόταν από το λογισμικό για την καρδιακή συχνότητα (A1x@75). Στη μελέτη καταχωρούνταν προς ανάλυση μόνο καλής ποιότητας καταγραφές που καθοριζόταν τόσο από την ίδια τη συσκευή ως καταγραφές με δείκτη ποιότητας  $\geq 80\%$  (όπως αυτός προέκυπτε από έναν αλγόριθμο που περιλάμβανε το μέσο ύψος του παλμού, την παραλλαγή του ύψους του παλμού, τη διαστολική παραλλαγή και τη μέγιστη συχνότητα αύξησης της περιφερικής κυματομορφής) όσο και από την οπτική – υποκειμενική κρίση του ιατρού που διενεργούσε την εξέταση. Στο τέλος της μελέτης εκτυπωνόταν συνολική αναλυτική αναφορά από το λογισμικό της συσκευής, υπόδειγμα του οποίου παρατίθεται παρακάτω, και το αποτέλεσμα καταγράφονταν σε ειδικό έντυπο που έφερε και τον κωδικό του ασθενούς, ενώ η αναλυτική αναφορά (report) που εξέδιδε εκτυπωμένη η συσκευή, αποθηκευόταν στο αρχείο του ασθενούς.

**Εικόνα 12:** Πρότυπο αποτελεσμάτων όπως προέκυπτε από κάθε μελέτη περιφερικών αγγείων με τη συσκευή Sphygmocor. Στην παρακάτω φόρμα απεικονίζεται η καταγραφή των κυματομορφών του σφυγμικού κύματος και ο υπολογισμός ταχύτητας διάδοσης του σφυγμικού κύματος – PWV σε m/s



**Εικόνα 13:** Πρότυπο αποτελεσμάτων όπως προέκυπτε από κάθε μελέτη περιφερικών αγγείων με τη συσκευή Sphygmocor. Στην παρακάτω φόρμα απεικονίζεται η καταγραφή των κυματομορφών και ο υπολογισμός του δείκτη ενίσχυσης ανακλώμενων κυμάτων A1x και των κεντρικών αρτηικών πιέσεων cPP.



### 7.3.7.2 Ευενδοτότητα μεγάλων και μικρών αρτηριών (Large and Small Artery Elasticity - LAE/SAE)

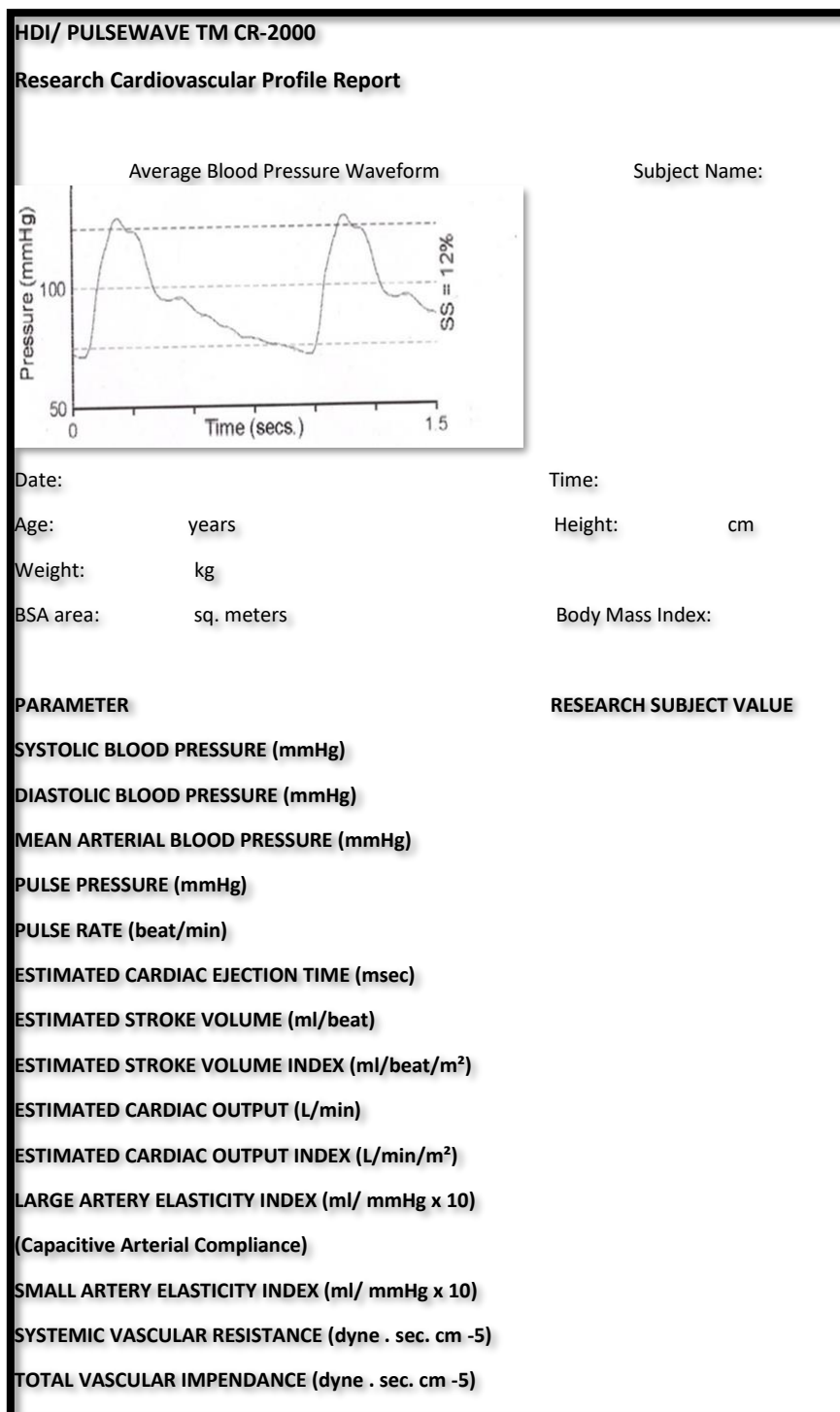
Η αρτηριακή ελαστικότητα/ευενδοτότητα στους ασθενείς της μελέτης μας μετρήθηκε με τη συσκευή HDI/Pulsewave™ CR-2000 Cardiovascular Profiling System (Hypertension Diagnostic, Inc., Eagan, Minnesota, USA) (Φωτογραφία 4). Χρησιμοποιώντας ως βάση ένα τροποποιημένο μοντέλο διάδοσης των παλμικών κυμάτων κατά Windkessel, η μέθοδος αυτή εστιάζει στην ανάλυση του διαστολικού τμήματος της καμπύλης παλμού και παρέχει πληροφορίες σχετικές με την ευενδοτότητα (compliance) εγγύς/μεγαλύτερου μεγέθους (Large Artery Elasticity Index – LAEI/C1) και άπω/μικρότερου μεγέθους (Small Artery Elasticity Index – SAEI/C2) αρτηριών, στο Εργαστήριο Μελέτης Αγγείων της Καρδιολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Και αυτή η μελέτη διεξαγόταν από την ιατρό της μελέτης μετά από περίοδο εκπαίδευσης (καμπύλη εκμάθησης). Το σύστημα αποτελούνταν από σταθεροποιητή καρπού, έναν αισθητήρα πίεσης (που βασίζεται στο πιεζοηλεκτρικό φαινόμενο) πάνω σε μια βάση, μια περιχειρίδα αρτηριακής πίεσης βασισμένη στην ταλάντωση και τον αλγόριθμο του λογισμικού. Ο σταθεροποιητής χρησιμοποιούνταν για να ακινητοποιήσει το δεξί καρπό του ασθενούς και η συσκευή - βάση που είχε πάνω της τον αισθητήρα τοποθετούνταν πάνω από την περιοχή της μέγιστης αίσθησης παλμού της βραχιόνιας αρτηρίας. Οι μετρήσεις συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ/ΔΑΠ) καταγράφονταν με την περιχειρίδα τοποθετημένη στον αριστερό βραχίονα του ασθενούς και οι πιέσεις καταγράφονταν από τη δεξιά κερκιδική αρτηρία με ρυθμό 200 ανά δευτερόλεπτο για συνολικό χρόνο 30 δευτερολέπτων. Το λογισμικό της συσκευής υπολόγιζε το C1, C2 και το R (αγγειακή αντίσταση). Τα C1 και C2, προκύπτουν το καθένα από μια εξίσωση παραμέτρων που υπολογίζονται από το τροποποιημένο Windkessel μοντέλο της κυματομορφής παλμού (συνεχείς καταγραφές πιέσεων που σταθμίζονται με τις τιμές ΣΑΠ και ΔΑΠ), διαιρεμένο με το R, μια εκτίμηση της αγγειακής αντίστασης. Το R προκύπτει από εξίσωση που συνδέει την κυματομορφή παλμού και επίσης το ύψος, βάρος, αρτηριακή πίεση και την ηλικία του εξεταζόμενου. Με το πέρας της εξέτασης η συσκευή εκτύπωνε αναλυτική έκθεση με τα αποτελέσματα. Ενδεικτικά επισυνάπτεται μια τέτοια έκθεση. Τα αποτελέσματα καταγράφονταν στην ειδική φόρμα του ασθενούς. Γινόταν μια ταξινόμηση των αποτελεσμάτων C1 και C2 σε φυσιολογικά ή παθολογικά, με βάση ειδικό πίνακα που παρατίθεται και κατηγοριοποιεί τους ασθενείς ανάλογα με την ηλικία και το φύλο.

**Φωτογραφία 4:** Συσκευή HDI/Pulsewave™ CR-2000 Cardiovascular Profiling System (Hypertension Diagnostic, Inc., Eagan, Minnesota, USA)





**Εικόνα 14:** Αναλυτική έκθεση αποτελεσμάτων όπως προέκυπταν από τη μελέτη ευενδοτότητας μεγάλων και μικρών αγγείων



**Εικόνα 15:** Ειδικός πίνακας τιμών αναφοράς που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη για την ταξινόμηση των αποτελεσμάτων LAEI/C1 και SAEI/C2 των ασθενών σε φυσιολογικά ή παθολογικά ανάλογα με την ηλικία και το φύλο

**Hypertension Diagnostics Inc. CVProfilor™  
ARTERIAL ELASTICITY GUIDELINES\***

Male	C1- Large Artery Elasticity Index Range			C2 – Small Artery Elasticity Index Range		
	Abnormal	Borderline	Normal	Abnormal	Borderline	Normal
Age Range						
15 - 19	< 10	10 -16	> 16	< 6	6 - 8	> 8
20 - 29	< 9	9 -15	> 15	< 5	5 - 7	> 7
30 - 39	< 9	9 - 14	> 14	< 5	5 - 7	> 7
40 - 49	< 8	8 - 13	> 13	< 4	4 - 6	> 6
50 - 59	< 7	7 - 12	> 12	< 4	4 - 6	> 6
60 - 69	< 6	6 - 10	> 10	< 4	4 - 5	> 5
> 70	< 5	5 - 9	> 9	< 3	3 - 4	> 4

Female	C1- Large Artery Elasticity Index Range			C2 – Small Artery Elasticity Index Range		
	Abnormal	Borderline	Normal	Abnormal	Borderline	Normal
Age Range						
15 - 19	< 8	8 -14	> 14	< 5	5 - 7	> 7
20 - 29	< 7	7 -13	> 13	< 5	5 - 6	> 6
30 - 39	< 7	7 - 12	> 12	< 4	4 - 5	> 5
40 - 49	< 6	6 - 10	> 10	< 3	3 - 4	> 4
50 - 59	< 5	5 - 9	> 9	< 3	3 - 4	> 4
60 - 69	< 4	4 - 8	> 8	< 2	2 - 3	> 3
> 70	< 4	4 - 7	> 7	< 2	2 - 3	> 3

**Comments:** From birth until old age, there occurs a gradual loss of arterial elasticity (or flexibility) thus, there are no specific values for normal or abnormal, but rather a continuum of decreasing C1 and C2 values. The lower the C1 and C2 values, the less arterial elasticity is present, and, in general, the higher the cardiovascular risk (based on individual's age and gender). Premature loss of arterial elasticity (also called "hardening of the arteries") predicts risk of developing cardiovascular disease.

Reduced C1 and/or C2 values indicate that individuals may have a potential for underlying vascular disease (for example, atherosclerosis) that might require more specific diagnostic evaluation by a physician or other health care provider. If the C1 and C2 values present different results, then the one with the greatest risk should be considered. In general, the C2 value is the more significant of the two and often shows a loss of arterial elasticity before, and to a somewhat greater degree, than the C1 value.

The CVProfilor™ Report should be interpreted by a licensed physician or other health care provider in light of physical examination, lab test and/or other clinical findings.

\* Effects of moderate smoking on arterial elasticity - in healthy European population – the seven European sites study of arterial elasticity. Reuven Zimlichman, Mona Boaz, Daniel Duprez, Karl-Heinz Rahn, Damiano Rizonni, Antonio Coca Payeras, Christian Hamm. American Journal of Hypertension, May 2003, Vol. 16, No. 5, Part 2, pages 149-150 Abstracts

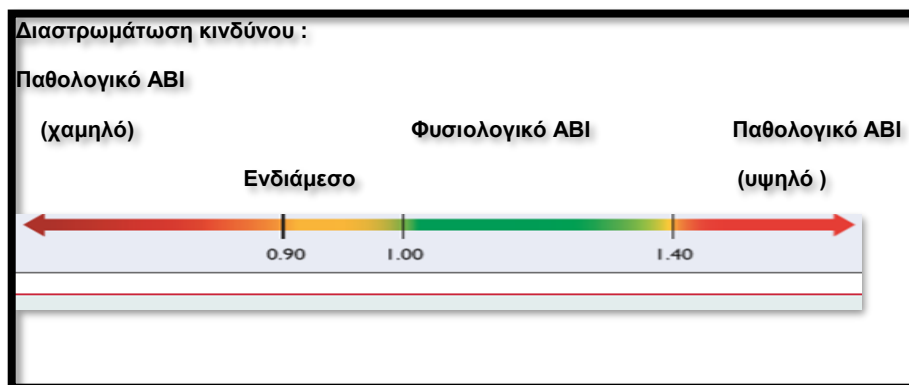
\* Effects of family history of hypertension and cva on arterial elasticity in healthy population – the seven European sites study of arterial elasticity (AE). Reuven Zimlichman, Mona Boaz, Daniel Duprez, Karl-Heinz Rahn, Damiano Rizonni, Antonio Coca Payeras, Christian Hamm. American Journal of Hypertension, May 2003, Vol. 16, No. 5, Part 2, page 150 Abstracts

\* The seven European sites study of arterial elasticity – using the blood pressure waveform analysis – reliability, repeatability and establishment of normal values for healthy European population with comparison to healthy US population. Reuven Zimlichman, Mona Boaz, Daniel Duprez, Karl-Heinz Rahn, Damiano Rizonni, Antonio Coca Payeras, Christian Hamm. American Journal of Hypertension, May 2003, Vol. 16, No. 5, Part 2, page 150 Abstracts

### 7.3.8 Μέτρηση σφυροβραχιόνιου δείκτη (Ankle Brachial Index: ABI)

Μετά τη μελέτη της αρτηριακής σκληρίας ο ασθενής στον ίδιο χώρο μελέτης αγγείων και ύπτιος ως ήταν υποβαλλόταν στη μέτρηση του σφυροβραχιόνιου δείκτη - ABI. Συγκεκριμένα, στον ασθενή τοποθετούνταν περιχειρίδα σφυγμομανομέτρου ακριβώς πάνω από τον αστράγαλο, προσέχοντας να αποφεύγουμε πιθανές πληγές στο σημείο. Μετά από 5-10 λεπτά ηρεμίας, μετριόταν η συστολική αρτηριακή πίεση με Doppler (5-10MHz), η κεφαλή του οποίου τοποθετούνταν στην πρόσθια και οπίσθια κνημιαία αρτηρία. Η αρτηριακή πίεση μετριόταν επίσης σε κάθε βραχίονα. Το ABI σε κάθε πόδι υπολογιζόταν διαιρώντας την υψηλότερη τιμή συστολικής αρτηριακής πίεσης στον αστράγαλο με την υψηλότερη τιμή συστολικής αρτηριακής πίεσης στο βραχίονα. Κατόπιν γινόταν υπολογισμός του ABI με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας σε κάθε πόδι χωριστά (μια τιμή ABI για κάθε πόδι). Για τη διαστρωμάτωση κινδύνου χρησιμοποιούσαμε τον χαμηλότερο ABI μεταξύ των δύο κάτω άκρων.

#### Εικόνα 16: Διαστρωμάτωση κινδύνου ανάλογα με το ABI



#### Φωτογραφία 5: Μέτρηση ABI στο εργαστήριο μελέτης αγγείων



**Εικόνα 17:** Φόρμα καταγραφής αποτελεσμάτων σφυροβραχιόνιου δείκτη – ABI

<u>ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ</u>	
<u>ΑΣΘΕΝΟΥΣ:</u>	
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ:	
ΔΙΑΜΟΝΗ/ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑ/ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ:	

**Right Arm:**  
Systolic Pressure    mmHg

**Right Ankle:**  
Systolic Pressure  
Posterior Tibial (PT)    mmHg  
Dorsalis Pedis (DP)    mmHg

**Right ABI equals Ratio of:**  
Higher of the Right Ankle Pressures (PT or DP)  
Higher Arm Pressure (right or left arm)

$\frac{\text{Higher of the Right Ankle Pressures (PT or DP)}}{\text{Higher Arm Pressure (right or left arm)}} = \text{Right ABI}$

**Left Arm:**  
Systolic Pressure    mmHg

**Left Ankle:**  
Systolic Pressure  
Posterior Tibial (PT)    mmHg  
Dorsalis Pedis (DP)    mmHg

**Left ABI equals Ratio of:**  
Higher of the Left Ankle Pressures (PT or DP)  
Higher Arm Pressure (right or left arm)

$\frac{\text{Higher of the Left Ankle Pressures (PT or DP)}}{\text{Higher Arm Pressure (right or left arm)}} = \text{Left ABI}$

**Ankle-Brachial Index Interpretation**

Above 0.90: Normal  
0.71 - 0.90: Mild Obstruction  
0.61 - 0.70: Moderate Obstruction  
0.00 - 0.40: Severe Obstruction

### 7.3.9 Ενδοθηλιοεξαρτώμενη και μη ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή στη βραχιόνια αρτηρία (brachial Flow-Mediated Dilation - bFMD/ brachial Nitroglycerin - Mediated Dilation - bNMD)

Στη μελέτη μας, η μέτρηση της ενδοθηλιοεξαρτώμενης και μη αγγειοδιαστολής στη βραχιόνια αρτηρία βασίστηκε στη μέθοδο που περιγράφεται στις κατευθυντήριες οδηγίες το 2002 και αναλύθηκε στο κεφάλαιο 3 του γενικού μέρους. Η ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή εκτιμήθηκε μέσω της ροο - εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής στη βραχιόνια αρτηρία ως συνέπεια της αντιδραστικής υπεραϊμίας και της επακόλουθης αύξησης της διατμητικής τάσης της αιματικής ροής μετά από σύσφιξη του σύστοιχου αντιβραχίου. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκε το φορητό μηχάνημα υπερήχων General Electric μοντέλο Vivid I (βλέπε Φωτογραφία 6) με την κεφαλή για περιφερικά αγγεία 9L (Κληροδότημα Γ. Μιχαηλίδη - Πανεπιστήμιο

Ιωαννίνων). Συγκεκριμένα, οι υπό μελέτη ασθενείς στο εργαστήριο μελέτης αγγείων (ελεγχόμενης θερμοκρασίας χώρος και προστατευμένος από εξωτερικά ερεθίσματα) μετά από ολονύκτια νηστεία, έχοντας λάβει τη φαρμακευτική τους αγωγή, τοποθετούνταν σε ύπτια θέση, με το δεξιό άνω άκρο σε απαγωγή περίπου 60 μοίρες, τοποθετημένο σε ειδική κατασκευή στήριξης και ακινητοποίησης του αγκώνα. Όλες οι μετρήσεις αφορούσαν τη δεξιά βραχιόνια αρτηρία. Αρχικά γινόταν απεικόνιση της βραχιόνιας αρτηρίας σε ηρεμία, 5 - 10 εκατοστά πάνω από τον αγκώνα, σε όσο το δυνατό πιο ευθύγραμμο τμήμα της αρτηρίας, με οδηγό σημείο λίγα εκατοστά πάνω από την κύρτωση της αρτηρίας στον αγκώνα. Ακολουθούσε καταγραφή της επιμήκους τομής του αγγείου για τέσσερις καρδιακούς κύκλους. Ως καλής ποιότητας καταγραφή θεωρούνταν η εικόνα που επέτρεπε το διαχωρισμό των ορίων έσω - μέσου χιτώνα και στα δύο τοιχώματα του αγγείου ή μία διατομή του αγγείου με τη μέγιστη διάμετρο εφόσον δεν μπορούσε να απεικονιστεί ο έσω - μέσος χιτώνας (κάθετη θέση του μορφομετατροπέα ως προς το αγγείο). Εφαρμοζόταν Doppler κεντρικά στην απεικονιζόμενη αρτηρία με σκοπό τον υπολογισμό μετρήσεων παλμικού Doppler ροής του αγγείου (καρδιακή συχνότητα, ολοκλήρωμα ταχύτητας - χρόνου ροής). Οι μετρήσεις καταγράφονταν σε ειδική φόρμα και κατόπιν αποθηκεύονταν στο σκληρό δίσκο του μηχανήματος με σκοπό μελλοντικές off-line μετρήσεις με το όνομα του ασθενούς, τον αύξοντα αριθμό του και την ημερομηνία διεξαγωγής της εξέτασης. Στη συνέχεια τοποθετούνταν από την ιατρό της μελέτης περιχειρίδα ενηλίκου στη μεσότητα του δεξιού αντιβραχίου και συσφιγγόταν για 4 λεπτά σε σταθερή πίεση 300 mmHg χωρίς να μετακινείται το δεξιό άνω άκρο. Κατά τη διάρκεια της ίσχαιμης περιόδου ο ασθενής παρέμενε σε ηρεμία. Με την απελευθέρωση του άκρου λαμβάνονταν μετρήσεις ροής του αγγείου στα πρώτα 10-15 δευτερόλεπτα για την καταγραφή της μέγιστης ροής που οφειλόταν στην αντιδραστική υπεραϊμία. Όλες οι καταγραφές της διαμέτρου της βραχιόνιας αρτηρίας γίνονταν στην τελοδιαστολή - συγχρονισμός με ηλεκτροκαρδιογράφημα. Επαναλαμβανόμενες καταγραφές της βραχιόνιας αρτηρίας στο ίδιο οδηγό σημείο (που είχε καταγραφεί πριν την περίοδο στη φάση ηρεμίας) συνέχιζαν να καταγράφονται κάθε μισό λεπτό για τον καθορισμό της διαμέτρου του υπό εξέταση τμήματος του αγγείου αρχής γενομένης από το 1<sup>ο</sup> έως και το 3<sup>ο</sup> λεπτό μετά την απελευθέρωση του άκρου από την περιχειρίδα για τον καθορισμό της ροο-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής. 10-15 λεπτά μετά την απελευθέρωση του άκρου λαμβάνονταν εκ νέου μετρήσεις της αγγειακής διαμέτρου και ροής της βραχιόνιας αρτηρίας προκειμένου να επιβεβαιωθεί ότι όλες οι μελετώμενες παράμετροι είχαν επιστρέψει σε τιμές ηρεμίας. Στους ασθενείς που δεν υπήρχε αντένδειξη (χαμηλή αρτηριακή πίεση, ζάλη κτλ.) γινόταν προσπάθεια υπολογισμού και της μη - ενδοθηλιοεξαρτώμενης, εξαρτώμενης από νιτρογλυκερίνη αγγειοδιαστολής. Συγκεκριμένα γινόταν ψεκάσμος στον ασθενή υπογλώσσια 400 μg νιτρογλυκερίνης και 4 λεπτά αργότερα λαμβάνονταν εκ νέου μετρήσεις ροής και διαμέτρου της βραχιόνιας αρτηρίας στο οδηγό σημείο. Μετά την ολοκλήρωση της εξέτασης και πριν από την έγερση του ασθενούς από το εξεταστικό κρεβάτι, μετρούσαν η αρτηριακή πίεση και εφόσον ήταν σε επιτρεπτά επίπεδα και ο ασθενής σε καλή κατάσταση γινόταν η έγερση. Οι μετρήσεις / αναλύσεις στη βραχιόνια αρτηρία γινόταν off-line σε δεύτερο χρόνο. Ως ροο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή της βραχιόνιας αρτηρίας (bFMD), οριζόταν η μέγιστη επί τοις εκατό μεταβολή της διαμέτρου της αρτηρίας κατά την φάση της υπεραϊμίας σε σύγκριση με τις τιμές ηρεμίας. Η επαγόμενη αντιδραστική υπεραϊμία

ορίζεται ως η ποσοστιαία μεταβολή της ροής στην αρτηρία σε σχέση με τη ροή στην ηρεμία.

**bFMD % = [(ΔBA στην υπεραιμία - ΔBA στην ηρεμία) x 100] / ΔBA στην ηρεμία**  
όπου ΔBA: Διάμετρος Βραχιόνιας Αρτηρίας

Η εξαρτώμενη από τα νιτρώδη αγγειοδιαστολή (NMD) υπολογιζόταν ως η μέγιστη % μεταβολή της διαμέτρου της αρτηρίας μετά τη χορήγηση νιτρωδών σε σχέση με την ηρεμία.

**Φωτογραφία 6:** Μηχάνημα υπερήχων General Electric μοντέλο Vivid I με τις κεφαλές υπερήχων καρδιάς κεφαλή 4S 2-5 MHz και περιφερικών αγγείων linear 9L 3.1- 10 MHz



**Εικόνα 18:** Φόρμα καταγραφής αποτελεσμάτων ενδοθηλιοεξαρτώμενης ή μη αγγειοδιαστολής στη βραχιόνιο αρτηρία

<b>ΜΕΤΡΗΣΗ FMD</b>	
Όνοματεπώνυμο ασθενούς:	
Baseline study	or follow up study (circle)
<u>Baseline μέτρηση:</u>	
Διάμετρος αγγείου:	cm
Volume flow :	ml/min
Tmax:	cm/s
Tmean:	cm/s
 <u>Μέτρηση μετά την ισχαιμία:</u>	
Διάμετρος αγγείου στο 1 min :	cm
1,5 min:	cm
2 min:	cm
2,5 min:	cm
3 min:	cm
 Volume flow στη δ του 1 min:	ml/min
Tmax:	cm/s
Tmean:	cm/s
 Volume flow στη max δ:	ml/min
Tmax:	cm/s
Tmean:	cm/s
 FMD = (δ στο 1 min- δ baseline/d baseline )*100 % =	
FMD '= (δ max- δ baseline/d baseline )*100 % =	
<b>ΜΕΤΡΗΣΗ NMD</b>	
Διάμετρος αγγείου μετά το νιτρόδες :	cm
Volume flow :	ml/min
Tmax:	cm/s
Tmean:	cm/s

Στο τέλος της μελέτης των αγγείων ο ασθενής παραλάμβανε ειδικό έντυπο με όλα τα αποτελέσματα - Εικόνα 19.

**Εικόνα 19:** Έντυπο με τα αποτελέσματα όλων των μετρήσεων δεικτών περιφερικής κυκλοφορίας

ΜΕΤΡΗΣΗ ΑΓΓΕΙΩΝ	
ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΑΣΘΕΝΟΥΣ	
ΚΩΔΙΚΟΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ	
ΣΦΥΡΟΒΡΑΧΙΟΝΙΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ (Ankle-brachial Index - ABI)	
ΤΑΧΥΤΗΤΑ ΠΑΛΜΙΚΟΥ ΚΥΜΑΤΟΣ ΚΑΤΑ ΜΗΚΟΣ ΤΗΣ ΑΟΡΤΗΣ (Carotid-femoral Pulse Wave Velocity)	
ΔΕΙΚΤΗΣ ΑΝΑΚΛΩΜΕΝΩΝ ΚΥΜΑΤΩΝ (Augmentation Index-AIx)	
ΕΚΤΙΜΩΜΕΝΕΣ ΠΙΕΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΑΟΡΤΗ (Central aortic blood pressures)	
ΕΥΕΝΔΟΤΟΤΗΤΑ ΜΕΓΑΛΩΝ ΚΑΙ ΜΙΚΡΩΝ ΑΡΤΗΡΙΩΝ (large and small artery compliance)	
ΕΝΔΟΘΗΛΙΟ-ΕΞΑΡΤΩΜΕΝΗ ΚΑΙ ΜΗ ΑΓΓΕΙΟΔΙΑΣΤΟΛΗ ΣΤΗ ΒΡΑΧΙΟΝΙΑ ΑΡΤΗΡΙΑ (brachial artery flow-mediated dilation-FMD)	

### 7.3.10 Εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης : μεθοδολογία

Σε αυτή τη δοκιμασία μετράται η απόσταση που μπορεί να διανύσει ένας ασθενής με γρήγορο ρυθμό σε μια επίπεδη, σκληρή επιφάνεια κατά τη διάρκεια 6 λεπτών και με βάση ειδικές οδηγίες. Η 6-λεπτη δοκιμασία βάδισης διενεργούνταν στο διάδρομο της Καρδιολογικής Κλινικής (περίπου 42 μέτρα, σηματοδότηση ανά 10 μέτρα) το πρωί της επομένης από τη μελέτη αγγείων, μετά από ένα ελαφρύ γεύμα. Μετά από μια σύντομης διάρκειας προθέρμανση και αφού ο ασθενής ηρεμούσε για λίγα λεπτά λαμβάνονταν οι βασικές μετρήσεις αρτηριακής πίεσης, καρδιακού ρυθμού και κορεσμού οξυγόνου. Ακολούθως ο ασθενής άρχιζε τη βόδιση μέχρι να συμπληρωθούν τα 6 λεπτά. Υπήρχε η δυνατότητα προσωρινής ή και μόνιμης διακοπής της βάδισης αν ο ασθενής το έκρινε απαραίτητο. Υπήρχε στο μέσο της διαδρομής ειδική πολυθρόνα για χρήση - ανάπαυση στην προσωρινή διακοπή. Επιπλέον η ιατρός μελέτης ήταν παρούσα σε όλη τη διάρκεια της βάδισης και με χαρακτηριστικές φράσεις όπως ορίζεται από τις οδηγίες ενθάρρυνε τον ασθενή να συνεχίσει τη δοκιμασία βάδισης. Μετά το τέλος της δοκιμασίας λαμβάνονταν οι νέες μετρήσεις αρτηριακής πίεσης, καρδιακού ρυθμού και κορεσμού οξυγόνου, ενώ η ιατρός εκτιμούσε το βαθμό κόπωσης και δύσπνοιας του ασθενούς με βάση την κλίμακα του Borg. Τα αποτελέσματα καταγράφονταν σε ειδική φόρμα και αποθηκεύονταν στο φάκελο - αρχείο του ασθενούς.



**Φωτογραφία 7:** Ο διάδρομος της καρδιολογικής κλινικής που χρησιμοποιήθηκε για την εξάλεπτη δοκιμασία βάρδισης



**Εικόνα 20:** Έντυπο καταγραφής απόδοσης στην εξάλεπτη δ Εξάλεπτη δοκιμασία βάρδισης – 6 Minute Walking Test (6MWT)

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΑΣΘΕΝΟΥΣ:		
ΚΩΔΙΚΟΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ:		
Σύνολο μέτρων που βάρδισε ο ασθενής		
<i>Παράμετροι</i>	<i>ηρεμία</i>	<i>τέλος βάρδισης</i>
ΚΣ		
ΣΑΠ		
ΔΑΠ		
κορεσμός		
σχόλια		

## 7.4 Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων έγινε με τη χρήση του ειδικού λογισμικού προγράμματος στατιστικής ανάλυσης SPSS (IBM SPSS Statistics, Version 23). Όλες οι συνεχείς μεταβλητές στους διάφορους μελετώμενους πληθυσμούς ελέγχθηκαν ως προς την κανονική κατανομή με τη χρήση της στατιστικής δοκιμασίας Z Kolmogorov - Smirnov.

Οι τιμές των συνεχών μεταβλητών με κανονική κατανομή παρουσιάζονται στα αποτελέσματα ως μέση τιμή  $\pm$  τυπική απόκλιση (mean value  $\pm$  standard deviation), ενώ αυτές που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή, παρουσιάζονται ως διάμεσος (διατεταρτημοριακό εύρος). Οι μεταβλητές με μη κανονική κατανομή υπέστησαν λογαριθμική μεταβολή και στη μελέτη συσχετίσεων και παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκαν οι φυσικοί τους λογάριθμοι.

Εκτιμήθηκε η σημασία των δεικτών αγγειακής λειτουργίας αλλά και των υπόλοιπων μελετώμενων δεικτών (υπερηχοκαρδιογραφικοί και βιοχημικοί δείκτες καρδιακής ανεπάρκειας, ικανότητα άσκησης κ.α.) με τη χρήση μοντέλων παλινδρόμησης κατά Cox (Cox regression analysis) σε μονοπαραγοντική ανάλυση στην πρόγνωση των ασθενών με σύνδρομο οξείας καρδιακής ανεπάρκειας.

Οι μεταβλητές με μονοπαραγοντικές συσχετίσεις που έφτασαν ένα επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας  $P < 0.1$  εισήχθησαν στο μοντέλο για πολυπαραγοντική ανάλυση (multivariate regression analysis) χρησιμοποιώντας την conditional Cox regression analysis Backward με σκοπό να αναγνωριστούν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες των προκαθορισμένων κλινικών συμβάντων (θάνατος, επανανοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια, μη θανατηφόρο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο). Στατιστικά σημαντικό θεωρήθηκε κάθε αποτέλεσμα με επίπεδο σημαντικότητας  $P < 0.05$ . Η ανάλυση επιβίωσης κατά Kaplan-Meier χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση διαφορετικών επιπέδων των δεικτών αγγειακής λειτουργίας ως προς την εμφάνιση επανεισαγωγών λόγω επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας αλλά και την εμφάνιση νέων καρδιαγγειακών συμβάντων όπως αυτά ορίζονται από το πρωτόκολλο της μελέτης στους πρώτους 6 μήνες από την είσοδο των ασθενών στη μελέτη.

## 8. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΗΣ.

### 8.1 Βασικά χαρακτηριστικά πληθυσμού μελέτης

Τα βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης όπως αυτά προέκυψαν από το ιστορικό των ασθενών περιγράφονται αναλυτικά στον Πίνακα 8.1.

Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη ήταν 100, μέσης ηλικίας  $70\pm 11$  έτη. Οι 78 ήταν άνδρες και 28 ήταν καπνιστές. Από τους βασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου οι ασθενείς της μελέτης συγκέντρωναν τα εξής: 85 έπασχαν από αρτηριακή υπέρταση, 61 από υπερλιπιδαιμία και 37 από σακχαρώδη διαβήτη. Το σωματικό βάρος των ασθενών της μελέτης ήταν  $75\pm 13$  κιλά με μέση τιμή του δείκτη μάζας σώματος BMI  $27.5\pm 4.4$  kg/m<sup>2</sup> και λόγος μέσης/ισχίων  $1.01\pm 0.09$ . Οι 52 από τους ασθενείς έπασχαν από στεφανιαία νόσο και οι 40 είχαν υποβληθεί σε στεφανιαία επαναγγείωση. Έξι ασθενείς είχαν υποστεί αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και 5 έπασχαν από περιφερική αρτηριακή νόσο. Σε ό,τι αφορά τις άλλες συννοσηρότητες, 37 ασθενείς είχαν αναιμία, 54 χρόνια νεφρική νόσο και 16 έπασχαν από χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.

Επιπλέον, 39 ασθενείς είχαν κλάσμα εξώθησης >40%, και 61 ασθενείς είχαν μειωμένο κλάσμα εξώθησης  $\leq 40\%$ . Από τα στοιχεία που καταγράφησαν κατά την αξιολόγηση των ασθενών στην εισαγωγή τους, 35 από αυτούς είχαν περιφερικά οιδήματα, 70 δύσπνοια και 25 εικόνα οξέος πνευμονικού οιδήματος. Από τους ασθενείς της μελέτης, 21 είχαν επιβεβαιωμένη απορρυθμισμένη καρδιακή ανεπάρκεια τους τελευταίους 12 μήνες.

Από το ιστορικό που αφορούσε την κατ' οίκον φαρμακευτική αγωγή των ασθενών αυτών προ της εισόδου στο νοσοκομείο και όπως καταγράφηκε κατά την είσοδο, 53 ελάμβαναν από του στόματος φουροσεμίδη, 60 β-αποκλειστές, 34 ανταγωνιστές υποδοχέων αλδοστερόνης, 57 αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης II ή ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτασίνης II, 12 θειαζιδικά διουρητικά, 12 ελάμβαναν νιτρώδη, 4 διγοξίνη, 11 αμιωδαρόνη, 15 ινσουλίνη και 46 στατίνες.

Από τα ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα 18 ασθενείς εμφάνιζαν αποκλεισμό αριστερού σκέλους (LBBB). Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι όλοι οι ασθενείς είχαν φλεβοκομβικό ρυθμό καθώς η ύπαρξη κολπικής μαρμαρυγής θα καθιστούσε αδύνατη την αξιολόγηση των δεικτών περιφερικής κυκλοφορίας. Στον πληθυσμό που μελετήσαμε, 23% είχαν παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή.

<b>Πίνακας 8.1 Βασικά χαρακτηριστικά από το ιστορικό των ασθενών (n=100)</b>	
Ηλικία, έτη	70±11
Άρρεν φύλο	78
Κάπνισμα	28
Αρτηριακή Υπέρταση	85
Δυσλιπιδαιμία	61
Σακχαρώδης Διαβήτης	37
Βάρος σώματος, kg	75±13
Δείκτης μάζας σώματος , kg/m <sup>2</sup>	27.5±4.4
Περίμετρος μέσης, cm	100±13
Λόγος περίμετρος μέσης / περίμετρος ισχίων	1.01±0.09
Στεφανιαία Νόσος	52
Στεφανιαία επαναγγείωση	40
Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο	6
Περιφερική αρτηριοπάθεια	5
Παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή	23
Αναιμία*	37
Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια**	54
Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια	16
Παρουσία αποκλεισμού αριστερού σκέλους – LBVB	18
Απορρυθμίσεις ΚΑ σε διάστημα <12 μηνών	21
ΚΑ με κλάσμα εξώθησης >40%	39
ΚΑ με κλάσμα εξώθησης >50%	24
ΚΑ με κλάσμα εξώθησης ≤40%	61
<b>Κλινική εικόνα εισόδου</b>	
Περιφερικά οιδήματα	35
Δύσπνοια	70
Οξύ πνευμονικό οίδημα	25
<b>Φαρμακευτική αγωγή εισόδου</b>	
Φουροσεμίδη	53
Β-αποκλειστές αδρενεργικών υποδοχέων	60
Ανταγωνιστές αλδοστερόνης	34

Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης II ή ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτασίνης II	57
Θειαζιδικά διουρητικά	12
Νιτρώδη	12
Διγοξίνη	4
Αμιωδαρόνη	11
Ινσουλίνη	15
Στατίνες	46

*Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση*  
*\* Αναιμία ορίζεται ως αιμοσφαιρίνη ορού <12gr/dl για τις γυναίκες και <13gr/dl για τους άνδρες*  
*\*\* Χρόνια νεφρική νόσος ορίζεται ως νεφρική κάθαρση υπολογισμένη με την εξίσωση EPI-CKD (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) eGRF <60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>*

## 8.2 Εργαστηριακός έλεγχος κατά τη βασική εκτίμηση των ασθενών

Από τον εργαστηριακό έλεγχο προέκυψαν τα αποτελέσματα που παρατίθενται αναλυτικά στον Πίνακα 8.2.

Από τη γενική εξέταση αίματος, η αιμοσφαιρίνη των ασθενών ήταν  $13.3 \pm 1.9$  g/dl, η μέση τιμή του εύρους κατανομής ερυθρών αιμοσφαιρίων (RCDW) ήταν 14.4%, τα λευκά αιμοσφαίρια (WBC)  $7908 \pm 2366 \times 10^3$ /ml και ο χρόνος INR (International Normalized Ratio) 1.10. Από το βιοχημικό έλεγχο: η διάμεση τιμή της γλυκόζης νηστείας των ασθενών ήταν 137 mg/dl, της ουρίας 57 mg /dl, της κρεατινίνης στον ορό 1.2 mg/dl, ενώ η κάθαρση κρεατινίνης με βάση την εξίσωση EPI-CKD (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) ήταν  $58.7 \pm 17.9$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Από τους ηλεκτρολύτες ορού το νάτριο είχε διάμεση τιμή 138 meq/l και το κάλιο μέση τιμή  $4.3 \pm 0.6$  meq/l. Η διάμεση τιμή ουρικού οξέος στον ορό ήταν 7.0 mg/dl. Από τον βιοχημικό έλεγχο του ήπατος: διάμεση τιμή της ασπαρτικής ή οξαλοξικής αμινοτρανσφεράσης (AST ή SGOT) ήταν 24 UI/L, της αλανινικής ή πυροσταφυλικής αμινοτρανσφεράσης (ALT ή SGPT) 21 UI/L, και της γ-γλουταμυλ-τρανσφεράσης (γGT) 31 UI/L. Η διάμεση τιμή ολικής χοληρυθρίνης ήταν 0.8 mg/dl και της αλβουμίνης 3.9 mg/dl. Από τον έλεγχο του λιπιδαιμικού προφίλ των ασθενών, η τιμή της ολικής χοληστερόλης ήταν  $166 \pm 38$  mg/dl, η LDL χοληστερόλη  $99 \pm 31$  mg/dl, η HDL χοληστερόλη  $40 \pm 10$  mg/dl και η διάμεση τιμή των τριγλυκεριδίων 120 mg/dl. Η διάμεση τιμή τροπονίνης ορού ήταν 0.04 ng/dl και του δείκτη φλεγμονής CRP (C - reactive protein) ήταν 6 mg/dl.

<b>Πίνακας 8.2 Εργαστηριακός έλεγχος κατά τη βασική εκτίμηση των ασθενών (n=100)</b>	
Αιμοσφαιρίνη, g/dl	13.3±1.9
RCDW, %	14.4 (13.6, 16.1)
WBC, 10 <sup>3</sup> /ml	7908±2366
INR	1.10 (1.04, 1.19)
Γλυκόζη νηστείας, mg/dl	137 (97, 191)
Ουρία, mg/dl	57 (42, 78)
Κρεατινίνη, mg/dl	1.2 (1.0, 1.5)
Εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης (eGFR) με την εξίσωση CKD-EPI (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	58.7±17.9
Νάτριο, meq/l	138 (136, 140)
Κάλιο, meq/l	4.3±0.6
Ουρικό οξύ, mg/dl	7.0 (5.7, 9.1)
AST, IU/L	24 (19, 30)
ALT, IU/L	21 (16, 31)
γGT, IU/L	31 (18, 47)
Ολική χολερυθρίνη, mg/dl	0.8 (0.6, 1.2)
Αλβουμίνη, g/dl	3.9 (3.6, 4.2)
Ολική χοληστερόλη, mg/dl	166±38
HDL χοληστερόλη, mg/dl	40±10
Τριγλυκερίδια, mg/dl	120 (90, 140)
LDL χοληστερόλη, mg/dl	99±31
Τροπονίνη, ng/ml	0.04 (0.01, 0.07)
CRP, mg/dl	6.0 (3.0, 17.0)
<i>Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση ή ως διάμεση τιμή (95% διαστήματα εμπιστοσύνης), οι συντομογραφίες επεξηγούνται στο κείμενο που προηγήθηκε</i>	

### 8.3 Υπερηχοκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά κατά τη βασική εκτίμηση των ασθενών

Από την ανάλυση των υπερηχοκαρδιογραφικών μελετών των ασθενών της μελέτης προέκυψαν τα αποτελέσματα που περιγράφονται αναλυτικά στον Πίνακα 8.3.

Η διάμεση τιμή της καρδιακής συχνότητας ήταν 69 σφύξεις/λεπτό. Όσον αφορά τις διαστάσεις της αριστερής κοιλίας μετρημένες με τη δισδιάστατη υπερηχοκαρδιογραφία 2D, η μέση τιμή της τελοδιαστολικής εσωτερικής διαμέτρου της αριστερής κοιλίας, LVDD ήταν  $57 \pm 10$  mm, η διάμεση τιμή της διαμέτρου του μεσοκοιλιακού διαφράγματος στη διαστολή (IVSDd) ήταν 10 mm, του πάχους του οπισθίου τοιχώματος της αριστερής κοιλίας (LVPWd) ήταν 10 mm, η μάζα της αριστερής κοιλίας αναγόμενη στο εμβαδόν επιφανείας της μάζας της αριστερής κοιλίας (LVMI) ήταν  $135 \pm 39$  g/m<sup>2</sup>, η διάμεση τιμή για το σχετικό πάχος των τοιχωμάτων (RWT) ήταν 0.35, η διάμετρος του αριστερού κόλπου (LAd)  $44 \pm 9$  mm, και ο όγκος του αριστερού κόλπου ανά μονάδα επιφανείας σώματος (LAVI) ήταν 44.8 ml/m<sup>2</sup>. Από τις μετρήσεις Doppler, η διάμεση τιμή του λόγου E/A (μέγιστη ταχύτητα της διαμυροειδικής ροής στην πρώιμη διαστολική φάση / μέγιστη ταχύτητα της διαμυροειδικής ροής στην όψιμη διαστολική φάση) ήταν 1.18, το Dec T του κύματος E (χρόνος υποδιπλασιασμού ταχύτητας του κύματος E) ήταν 198 msec, και η διάμεση τιμή του λόγου E/e' (μέγιστη ταχύτητα της διαμυροειδικής ροής στην πρώιμη διαστολική φάση/ μέγιστη ταχύτητα της μετατόπισης του μυροειδικού δακτυλίου στην πρώιμη διαστολική φάση) ήταν 12.6. Τιμή λόγου E/e' >14 (που εκτιμά αυξημένες πιέσεις πλήρωσης της αριστερής κοιλίας) είχαν 40 ασθενείς. Το ολοκλήρωμα του χρόνου ταχύτητας στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας (LVOT-VTI) είχε διάμεση τιμή 17.1 cm. Η μέση τιμή του δείκτη συστολικού όγκου (SVI) ήταν  $32.4 \pm 10.1$  ml/m<sup>2</sup>. Ο τελοδιαστολικός όγκος αριστερής κοιλίας (LVEDV) ήταν  $162 \pm 66$  ml και ο τελοσυστολικός όγκος αριστερής κοιλίας (LVESV) ήταν  $109 \pm 61$  ml. Η διάμεση τιμή του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF) ήταν 35% και η διάμετρος της κάτω κοίλης φλέβας (IVC) 15 mm. Η διάμεση συστολική πίεση στην πνευμονική αρτηρία ήταν 34mmHg. Οι ασθενείς με συστολική πίεση στην πνευμονική αρτηρία >35mmHg ήταν 43. Δεκαέξι ασθενείς βρέθηκαν με ανεπάρκεια μυροειδούς βαλβίδας μεγαλύτερη από 2+/4+ και 70 ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (LVH).

<b>Πίνακας 8.3 Υπερηχοκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά κατά την εκτίμηση των ασθενών πριν το εξιτήριο (n=100)</b>	
Καρδιακή συχνότητα, παλμοί/λεπτό	69 (61, 79)
LVDd (Left Ventricular end-Diastolic diameter - εσωτερική διάμετρος αριστερής κοιλίας στην τελοδιαστολή), mm	57±10
IVSDd (Intraventricular Septum Diastolic diameter - διαστολική διάμετρος μεσοκοιλιακού διαφράγματος), mm	10 (9, 13)
LVPWd (Left Ventricular Posterior Wall thickness at end diastole - πάχος οπισθίου τοιχώματος αριστερής κοιλίας στην τελοδιαστολή), mm	10 (8, 12)
*LVMI (LV Mass Indexed to Body Surface Area - μάζα αριστερής κοιλίας μετά από αναγωγή προς το σωματικό βάρος), g/m <sup>2</sup>	135±39
LVH (Left Ventricular Hypertrophy - υπερτροφία αριστερής κοιλίας) - Increased left ventricular mass - αυξημένη μάζα αριστερής κοιλίας), n	71
RWT (Relative Wall Thickness - σχετικό πάχος τοιχωμάτων)	0.35 (0.27, 0.43)
LAd (Left Atrial diameter-διάμετρος αριστερού κόλπου), mm	44±9
**LAVI (Left Atrial Volume Index-δείκτης όγκου αριστερού κόλπου), ml/m <sup>2</sup>	44.8 (34.5, 54.0)
E/A (peak velocity of early diastolic transmitral flow/ peak velocity of late transmitral flow - μέγιστη ταχύτητα πρώιμης διαστολικής διαμυροειδικής ροής /μέγιστη ταχύτητα όψιμης διαστολικής διαμυροειδικής ροής), ratio	1.18 (0.65, 2.13)
MV Dec T (Deceleration Time of the early Mitral inflow Velocity= χρόνος επιβράδυνσης της ταχύτητας του κύματος E της πρώιμης διαστολικής διαμυροειδικής ροής), msec	198 (145, 243)
E/E' (Peak velocity of early diastolic transmitral flow/ Peak velocity of early diastolic mitral annular motion - μέγιστη ταχύτητα πρώιμης διαστολικής διαμυροειδικής ροής/μέγιστη ταχύτητα πρώιμης διαστολικής κίνησης μυροειδικού δακτυλίου), ratio	12.6 (9.0, 18.6)
E/e' >14, n	40
LVOT-VTI (Left Ventricular Outflow Tract Velocity Time Integral-ολοκλήρωμα ταχύτητας στο χώρο εξόδου αριστερής κοιλίας), cm	17.1 (13.5, 19.8)
SVI (Systolic Volume Index - δείκτης συστολικού όγκου), ml/m <sup>2</sup>	32.4±10.1
LVEDV (LV End - Diastolic Volume - τελοδιαστολικός όγκος αριστερής κοιλίας), ml	162±66



LVESV (LV End-Systolic Volume- τελοσυστολικός όγκος αριστερής κοιλίας), ml	109±61
Left ventricular ejection fraction (κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας), %	35 (27, 45)
PASP (Pulmonary Artery Systolic Pressure - συστολική πίεση στην πνευμονική αρτηρία), mmHg	34 (20,42)
PASP >35 mmHg, n	43
IVC diameter (Inferior Vena Cava - κάτω κοίλη φλέβα διάμετρος), mm	15 (11, 20)
Mitral Regurgitation - ανεπάρκεια μιτροειδούς (>+2/4+)	16
<p><i>Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση ή ως διάμεση τιμή (95% διαστήματα εμπιστοσύνης)</i></p> <p><i>*Αυξημένο LVMI ορίζεται ως &gt;95 και 115 g/m<sup>2</sup> για γυναίκες και άνδρες αντίστοιχα</i></p> <p><i>**Μέγιστη τιμή φυσιολογικού LAVI: 16-34 ml/m<sup>2</sup></i></p>	

#### 8.4 Αποτελέσματα μελέτης δεικτών αγγειακής λειτουργίας κατά τη βασική εκτίμηση των ασθενών

Τα αποτελέσματα από τη βασική (baseline) μελέτη των δεικτών αγγειακής λειτουργίας περιγράφονται αναλυτικά στον Πίνακα 8.4.

Η μέση τιμή της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ) στη βραχιόνια αρτηρία ήταν 123±20 mmHg και της διαστολικής (ΔΑΠ) 72±10 mmHg, ενώ η διάμεσος της πίεσης παλμού (ΠΠ) περιφερικά (στη βραχιόνια αρτηρία) ήταν 47 mmHg. Η διάμεση τιμή της καρδιακής συχνότητας ήταν 60 παλμοί/λεπτό. Η μέση τιμή του λόγου ΣΑΠ/ΠΠ περιφερικά στη βραχιόνια ήταν 0.41±0.09 κατά απόλυτο αριθμό. Όσον αφορά τις μετρήσεις κεντρικά (στην αορτή), η μέση τιμή της συστολικής αρτηριακής πίεσης ήταν 111±19 mmHg και της διαστολικής πίεσης κεντρικά 72±10 mmHg, ενώ η διάμεσος της κεντρικής (στην αορτή) πίεσης παλμού (κΠΠ) ήταν 35 mmHg. Η μέση τιμή της ταχύτητας σφυγμικού κύματος PWV βρέθηκε 11.2±3.4 m/sec, με 57 ασθενείς να έχουν PWV>10 m/s. Η διάμεση τιμή του δείκτη ενίσχυσης ανακλώμενων κυμάτων (AIx) ήταν 21%. Η διάμεσος του δείκτη ευενδοτότητας των μεγάλων αρτηριών - C1 ήταν 11.5 ml/mmHg<sup>x</sup>10 και των μικρών αρτηριών - C2 ήταν 3.4 ml/mmHg<sup>x</sup>10. Από τους ασθενείς που μελετήθηκαν, 9 βρέθηκαν με παθολογική τιμή δείκτη ευενδοτότητας των μεγάλων αρτηριών - C1 και 71 με παθολογική τιμή δείκτη ευενδοτότητας των μικρών αρτηριών - C2, με βάση τον πίνακα κατηγοριοποίησης που παρατέθηκε στο ειδικό κεφάλαιο. Η διάμεση τιμή για το σφυροβραχιόνιο δείκτη (ABI) ήταν 0.90 και για την ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή της βραχιόνιας αρτηρίας (bFMD) 3.17%.

<b>Πίνακας 8.4 Δείκτες αγγειακής λειτουργίας κατά τη βασική εκτίμηση των ασθενών (n=100)</b>	
Συστολική ΑΠ (ΣΑΠ) στη βραχιόνια αρτηρία, mmHg	123±20
Διαστολική ΑΠ (ΔΑΠ) στη βραχιόνια αρτηρία, mmHg	72±10
Πίεση παλμού (ΠΠ) στη βραχιόνια αρτηρία, mmHg	47 (40, 62)
Καρδιακή συχνότητα, παλμοί/ λεπτό	60 (60,79)
Λόγος ΣΑΠ/ΠΠ στη βραχιόνια αρτηρία	0.41±0.09
Κεντρική (στην αορτή) ΣΑΠ, mmHg	111±19
Κεντρική (στην αορτή) ΔΑΠ, mmHg	72±10
Κεντρική Πίεση Παλμού (στην αορτή) (κΠΠ), mmHg	35 (29, 47)
PWV (Pulse Wave Velocity - ταχύτητα σφυγμικού κύματος), m/s	11.2±3.4
PWV > 10 m/s, n	57
Aix (Augmentation Index- δείκτης ενίσχυσης ανακλώμενων κυμάτων), %	21.0 (17.0, 29.0)
C1 (δείκτης ευενδοτότητας μεγάλων αρτηριών) -LAEI (Large artery elasticity), ml/mm Hg x 10	11.2 (8.0, 16.2)
Παθολογικός δείκτης ευενδοτότητας μεγάλων αρτηριών-C1, n	8
C2 (δείκτης ευενδοτότητας μικρών αρτηριών) - SAEI (Small artery elasticity), ml/mm Hg x 10	3.4 (2.6, 4.8)
Παθολογικός δείκτης ευενδοτότητας μικρών αρτηριών - C2, n	68
Σφυροβραχιόνιος δείκτης (ABI)	0.90 (0.80, 0.90)
bFMD (brachial Flow Mediated Dilation - ροοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή στη βραχιόνια αρτηρία), %	3.14 (2.37,3.70)
<i>Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται με τη μορφή μέση τιμή ± τυπική απόκλιση ή ως διάμεση τιμή (95% διαστήματα εμπιστοσύνης)</i>	

### **8.5 Ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα κατά την εξάμηνη παρακολούθηση των ασθενών**

Τα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα που παρουσιάστηκαν στους ασθενείς της μελέτης μας κατά τους 6 μήνες της παρακολούθησης περιγράφονται αναλυτικά στον Πίνακα 8.5. Τα ανεπιθύμητα συμβάντα όπως αυτά ορίστηκαν από το πρωτόκολλο της μελέτης ήταν θάνατος, επανανοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια, μη θανατηφόρο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Πίνακας 8.5 Ανεπιθύμητα Καρδιαγγειακά συμβάντα κατά την 6μηνη παρακολούθηση των ασθενών (n=100)	
Θάνατος από οποιαδήποτε αιτία, n	9
Καρδιαγγειακός θάνατος, n	9
Αιφνίδιος θάνατος, n	1
Θάνατος από επιδείνωση ΚΑ, n	8
Επανανοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια, n	23
Μη θανατηφόρο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ) , n	1
Μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) , n	1

Πίνακας 8.5.1 Ταξινόμηση καρδιαγγειακών θανάτων ανά μήνα παρακολούθησης στον οποίο συνέβησαν	
Μήνας παρακολούθησης	Αριθμός θανάτων
Μήνας 1	0
Μήνας 2	2
Μήνας 3	1
Μήνας 4	2
Μήνας 5	1
Μήνας 6	3
Σύνολο θανάτων στους 6 μήνες παρακολούθησης	9

<b>Πίνακας 8.5.2 Ταξινόμηση επανανοσηλειών για καρδιακή ανεπάρκεια ανά μήνα παρακολούθησης στον οποίο συνέβησαν</b>	
<b>Μήνας παρακολούθησης</b>	<b>Αριθμός Επανανοσηλειών</b>
Μήνας 1	5
Μήνας 2	7
Μήνας 3	4
Μήνας 4	1
Μήνας 5	2
Μήνας 6	4
<b>Σύνολο επανανοσηλειών στους 6 μήνες παρακολούθησης</b>	<b>23</b>

<b>Πίνακας 8.5.3 Ταξινόμηση μη θανατηφόρων οξέων στεφανιαίων συνδρόμων (ΟΣΣ) ανά μήνα παρακολούθησης στον οποίο συνέβησαν</b>	
<b>Μήνας παρακολούθησης</b>	<b>Αριθμός συμβάντων</b>
Μήνας 1	1
Μήνας 2	0
Μήνας 3	0
Μήνας 4	0
Μήνας 5	0
Μήνας 6	0
<b>Σύνολο ΟΣΣ στους 6 μήνες παρακολούθησης</b>	<b>1</b>

<b>Πίνακας 8.5.4 Ταξινόμηση μη θανατηφόρων αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΑΕΕ) ανά μήνα παρακολούθησης στον οποίο συνέβησαν</b>	
<b>Μήνας παρακολούθησης</b>	<b>Αριθμός συμβάντων</b>
Μήνας 1	0
Μήνας 2	0
Μήνας 3	0
Μήνας 4	1
Μήνας 5	0
Μήνας 6	0
Σύνολο ΑΕΕ στους 6 μήνες παρακολούθησης	1

## **8.6 Μονοπαραγοντική ανάλυση συσχετίσεων των κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων με τα μείζονα ανεπιθύμητα συμβάντα**

Από τη μονοπαραγοντική ανάλυση με τη μέθοδο γραμμικής παλινδρόμησης κατά Cox που φαίνεται στον Πίνακα 8.6 προέκυψαν σημαντικές συσχετίσεις ( $P$  value  $<0.05$ ) των κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων με τα ανεπιθύμητα συμβάντα όπως αυτά ορίστηκαν από το πρωτόκολλο της μελέτης (θάνατος, επανανοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια, μη θανατηφόρο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο).

Πιο συγκεκριμένα, ο κίνδυνος για μείζονα ανεπιθύμητα συμβάντα συσχετίστηκε με την παρουσία καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης  $>50\%$  (HR: 2.28,  $P=0.024$ ).

Επιπλέον, για κάθε αύξηση της αιμοσφαιρίνης κατά 1 μονάδα, ο κίνδυνος για μείζονα ανεπιθύμητα συμβάντα βρέθηκε μικρότερος (HR:0.84,  $P=0.047$ ). Παρόμοια, η αύξηση της ολικής χοληστερόλης ανά 30 mg/dl (HR:0.70,  $P=0.017$ ), της HDL χοληστερόλης ανά 10 mg/dl (HR:0.60,  $P=0.012$ ) και της LDL χοληστερόλης ανά 25mg/dl (HR:0.73,  $P=0.04$ ) σχετίστηκαν επίσης με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης συμβάντων.

<b>Πίνακας 8.6 Μονοπαραγοντικές συσχετίσεις των κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων με τα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα σε ανάλυση παλινδρόμησης κατά Cox (n=32)</b>			
	<b>HR</b>	<b>95% CI</b>	<b>P value</b>
Ηλικία ανά 10ετία	1.38	0.96, 1.99	0.081
Άρρεν φύλο	0.99	0.43, 2.29	0.986
ΚΑ με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (ΚΕ>40%)	1.14	0.56, 2.30	0.723
<b>ΚΑ με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (ΚΕ&gt;50%)</b>	<b>2.28</b>	<b>1.11, 4.67</b>	<b>0.024</b>
Ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια	0.85	0.42, 1.70	0.642
Ασθενείς με απορρυθμίσεις εντός 12 μηνών	1.87	0.88, 3.95	0.102
Ιστορικό στεφανιαίας νόσου	1.21	0.60, 2.44	0.589
Ιστορικό στεφανιαίας επαναγγείωσης	1.35	0.67, 2.70	0.402
Δυσλιπιδαιμία	1.21	0.58, 2.51	0.609
Αρτηριακή υπέρταση	6.32	0.86, 46.31	0.070
Σακχαρώδης διαβήτης	1.59	0.79, 3.18	0.192
Κάπνισμα	0.42	0.16, 1.10	0.078
Παροξυσμική κοιλιακή μαρμαρυγή	1.15	0.52, 2.56	0.735
Χρόνια νεφρική νόσος	1.60	0.78, 3.27	0.200
Αναιμία	1.90	0.95, 3.80	0.069
Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια	1.92	0.86, 4.29	0.110
Δείκτης μάζας σώματος BMI, kg/m <sup>2</sup>	1.01	0.93, 1.09	0.806
Εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης (eGFR) με την εξίσωση CKD-EPI, ανά 10 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> αύξηση	0.86	0.70, 1.04	0.119
<b>Αιμοσφαιρίνη, g/dl</b>	<b>0.84</b>	<b>0.70, 0.99</b>	<b>0.047</b>
*Ln (Γλυκόζη), mg/dl	1.05	0.47, 2.36	0.908
*Ln (Ουρία), mg/dl	1.77	0.79, 3.93	0.164
Νάτριο, mmol/l	1.08	0.96, 1.21	0.206
Κάλιο, mmol/l	0.69	0.40, 1.19	0.184
Ουρικό οξύ, mg/dl	1.03	0.88, 1.20	0.710
<b>Ολική χοληστερόλη ανά 30 mg/dl</b>	<b>0.70</b>	<b>0.52, 0.94</b>	<b>0.017</b>
<b>HDL χοληστερόλη ανά 10 mg/dl</b>	<b>0.60</b>	<b>0.41, 0.89</b>	<b>0.012</b>

<b>LDL χοληστερόλη ανά 25 mg/dl</b>	<b>0.73</b>	<b>0.54, 0.99</b>	<b>0.040</b>
*Ln (Τριγλυκερίδια), mg/dl	1.27	0.49, 3.27	0.625
*Ln (AST), IU/L	1.08	0.56, 2.08	0.811
*Ln (ALT), IU/L	0.72	0.40, 1.31	0.281
*Ln(γGT), IU/L	0.85	0.52, 1.39	0.513
*Ln (Ολική χολερυθρίνη), mg/dl	1.23	0.60, 2.54	0.578
*Ln (Αλβουμίνη), mg/dl	0.18	0.03, 1.14	0.068
*Ln (Καρδιακή συχνότητα)	0.90	0.16, 5.22	0.908
Καρδιακή συχνότητα <70 παλμοί/λεπτό	0.81	0.40, 1.64	0.556
*Ln (Απόσταση στην 6λεπτη δοκιμασία βάρδισης), m	0.83	0.62, 1.12	0.220
Απόσταση στην 6λεπτη δοκιμασία βάρδισης <250 m	1.33	0.66, 2.66	0.421
<i>*Οι συγκεκριμένες μεταβλητές υπέστησαν λογαριθμική τροποποίηση (Ln =φυσικός λογάριθμος) λόγω μη κανονικής κατανομής και προκειμένου να χρησιμοποιηθούν σε αναλύσεις συσχετίσεων και παλινδρόμησης.</i>			

## **8.7 Μονοπαραγοντική ανάλυση συσχετίσεων αγγειακών και η-χωκαρδιογραφικών παραμέτρων με τα μείζονα ανεπιθύμητα συμβάντα στους 6 μήνες παρακολούθησης**

Από τη μονοπαραγοντική ανάλυση με τη μέθοδο γραμμικής παλινδρόμησης κατά Cox που φαίνεται αναλυτικά στον Πίνακα 8.7, προέκυψαν σημαντικές συσχετίσεις (P value <0.05) με τα ανεπιθύμητα συμβάντα (n=32) που παρουσίασαν οι ασθενείς της μελέτης μας στους πρώτους 6 μήνες παρακολούθησης.

Από τις αγγειακές παραμέτρους, μόνο η ταχύτητα σφυγμικού κύματος PWV (HR: 1.12, P=0.014) σχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με τα ανεπιθύμητα συμβάντα. Από τις ηχωκαρδιογραφικές παραμέτρους προέκυψε ότι για κάθε αύξηση του λόγου E/e'>14 και κάθε αύξηση του κλάσματος εξώθησης, ο κίνδυνος για συμβάντα αυξάνονταν (HR:2.45, P=0.014 και HR:3.19, P=0.018 αντίστοιχα).

**Πίνακας 8.7 Μονοπαραγοντικές συσχετίσεις αγγειακών και ηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων με τα ανεπιθύμητα συμβάντα από ανάλυση παλινδρόμησης κατά Cox (n=32)**

	HR	95% CI	P value
Συστολική ΑΠ ανά 10 mmHg αύξηση	1.15	0.97, 1.37	0.097
Διαστολική ΑΠ ανά 10 mmHg αύξηση	1.38	0.98, 1.96	0.066
<b>Ταχύτητα σφυγμικού κύματος ,PWV, m/s</b>	<b>1.12</b>	<b>1.02, 1.22</b>	<b>0.014</b>
Ταχύτητα σφυγμικού κύματος >10 m/s	1.55	0.75, 3.21	0.242
*Ln (AIx,% - Δείκτης ενίσχυσης ανακλώμενων κυμάτων)	1.49	0.69, 3.23	0.309
Αορτική συστολική ΑΠ (ΣΑΠ) ανά 10 mmHg αύξηση	1.19	0.99, 1.43	0.063
Αορτική διαστολική ΑΠ (ΔΑΠ) 10 mmHg αύξηση	1.33	0.94, 1,87	0.109
Αορτική πίεση παλμού (ΠΠ) ανά 5 mmHg αύξηση	1.10	0.99, 1.22	0.072
Σφυροβραχιόνιος δείκτης, ABI	0.93	0.75, 1.15	0.524
Σφυροβραχιόνιος δείκτης ABI <0.9	1.49	0.75, 2.99	0.257
*Ln (bFMD - Ροοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή στη βραχιόνιο αρτηρία)	1.03	0.77, 1.38	0.849
Ροο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή στη βραχιόνιο αρτηρία - bFMD <3.14%	0.90	0.45, 1.79	0.755
*Ln (Δείκτης ευενδοτότητας μεγάλων αρτηριών - LAEI/C1)	0.94	0.48, 1.84	0.857
Παθολογικός δείκτης LAEI/C1	1.73	0.61, 4.93	0.306
*Ln (Δείκτης ευενδοτότητας μικρών αρτηριών - SAEI/C2)	0.90	0.43, 1.86	0.772
Παθολογικός δείκτης SAEI/C2	0.85	0.41, 1.75	0.652
Τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας (LVDD) ανά 5mm αύξηση	0.95	0.80, 1.13	0.567
Δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας (LVMI) ανά 10 g/m <sup>2</sup>	1.05	0.97, 1.15	0.227
Αυξημένη μάζα αριστερής κοιλίας (LVM)	2.47	0.95, 6.40	0.064
*Ln (Δείκτης μάζας αριστερού κόλπου-LAVI)	1.99	0.82, 4.83	0.130
*Ln (E/e')	2.02	0.95, 4.28	0.067
<b>E/e' &gt;14</b>	<b>2.45</b>	<b>1.20, 5.01</b>	<b>0.014</b>
Δείκτης όγκου παλμού (SVI) ανά 5 ml/m <sup>2</sup> αύξηση	1.07	0.90, 1.26	0.452



*Ln (Κλάσμα εξώθησης - EF)	3.19	1.23, 8.30	0.018
*Ln (Συστολική πίεση στην πνευμονική αρτηρία-PASP)	1.14	0.54, 2.41	0.722
Συστολική πίεση στην πνευμονική αρτηρία >35 mmHg	1.13	0.56, 2.29	0.735
*Ln (Ημέρες νοσηλείας)	1.34	0.71, 2.53	0.364
<i>*Οι συγκεκριμένες μεταβλητές υπέστησαν λογαριθμική τροποποίηση (Ln=φυσικός λογάριθμος) λόγω μη κανονικής κατανομής και προκειμένου να χρησιμοποιηθούν σε αναλύσεις συσχετίσεων και παλινδρόμησης.</i>			

## 8.8 Πολυπαραγοντική ανάλυση συσχετίσεων των υπό μελέτη παραμέτρων με τα μείζονα ανεπιθύμητα συμβάντα στους 6 μήνες παρακολούθησης

Από τις μονοπαραγοντικές αναλύσεις, οι παράμετροι που συσχετίστηκαν με ανεπιθύμητα συμβάντα σε επίπεδο  $P < 0.1$  τέθηκαν σε πολυπαραγοντική ανάλυση.

Από την πολυπαραγοντική ανάλυση (Πίνακας 8.8) προέκυψε ότι η ύπαρξη καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, HFpEF (EF>50%) σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων (HR:3.20,  $P=0.003$ ). Παρόμοια, η αύξηση της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος PWV (HR:1.17,  $P=0.004$ ), η αυξημένη μάζα αριστερής κοιλίας LVMI (HR:2.84,  $P=0.05$ ) και η αυξημένη τιμή του  $E/e' > 14$  (HR:2.76,  $P=0.010$ ) σχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο συμβάντων. Αντίθετα, για κάθε αύξηση της HDL χοληστερόλης κατά 10 mg/dl (HR:0.54,  $P=0.006$ ) ο κίνδυνος εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων ήταν μικρότερος.

**Πίνακας 8.8 Πολυπαραγοντικές συσχετίσεις των υπό μελέτη παραμέτρων με τα ανεπιθύμητα συμβάντα σε ανάλυση παλινδρόμησης κατά Cox (χρησιμοποιώντας μονοπαραγοντικές συσχετίσεις στο επίπεδο  $P < 0.1$  ( $n=32$ ))**

	HR	95% CI	P value
Καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης >50%	3.20	1.49, 6.85	0.003
Ταχύτητα σφυγμικού κύματος PWV, m/s	1.17	1.05, 1.30	0.004
$E/e' > 14$	2.76	1.28, 5.97	0.010
Αυξημένη μάζα αριστερής κοιλίας, LVM	2.84	1.00, 8.34	0.050
HDL χοληστερόλη ανά 10 mg/dl	0.54	0.34, 0.84	0.006

## 8.9 Μονοπαραγοντική ανάλυση συσχετίσεων των κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων με τη θνητότητα στους 6 μήνες παρακολούθησης

Από τη μονοπαραγοντική ανάλυση με τη μέθοδο γραμμικής παλινδρόμησης κατά Cox που φαίνεται αναλυτικά στον Πίνακα 8.9 προέκυψαν οριακά σημαντικές συσχετίσεις με τη θνητότητα στην περίοδο παρακολούθησης.

Η αύξηση της ηλικίας των ασθενών ανά δεκαετία οριακά σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο θανάτου (HR:2.18, P=0.065). Παρόμοια, η αύξηση του αριθμού των απορρυθμίσεων της καρδιακής ανεπάρκειας τους προηγούμενους 12 μήνες οριακά σχετίστηκε με αυξημένη θνητότητα (HR:3.37, P=0.070).

<b>Πίνακας 8.9 Μονοπαραγοντικές συσχετίσεις κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων με τη θνητότητα στους 6 μήνες με ανάλυση παλινδρόμησης κατά Cox (n=9, 9%)</b>			
	<b>HR</b>	<b>95% CI</b>	<b>P value</b>
Ηλικία ανά 10 έτη	2.18	0.95, 4.99	0.065
Άρρεν φύλο	2.27	0.28, 18.18	0.440
ΚΑ με κλάσμα εξώθησης >40%	0.75	0.19, 2.99	0.682
ΚΑ με κλάσμα εξώθησης >50%	1.54	0.39, 6.16	0.542
Ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια	1.82	0.46, 7.30	0.397
Προηγούμενες απορρυθμίσεις εντός των 12 τελευταίων μηνών	3.37	0.91, 12.57	0.070
Ιστορικό στεφανιαίας νόσου	3.42	0.71, 16.45	0.126
Ιστορικό στεφανιαίας επαναγγείωσης	1.92	0.52, 7.14	0.332
Δυσλιπιδαιμία	2.38	0.49, 11.43	0.281
Αρτηριακή υπέρταση	26.05	0.01, >1000	0.414
Σακχαρώδης διαβήτης	2.17	0.58, 8.07	0.249
Κάπνισμα	0.31	0.04, 2.45	0.264
Παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή	2.92	0.78, 10.88	0.110
Χρόνια νεφρική νόσος	1.75	0.44, 6.98	0.430
Αναιμία	2.14	0.58, 7.99	0.255
Χρόνια πνευμονική νόσος	2.85	0.71, 11.40	0.139
Δείκτης μάζας σώματος BMI, kg/m <sup>2</sup>	0.87	0.74, 1.03	0.103
Εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης (eGFR) με την εξίσωση CKD-EPI, ανά 10 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> αύξηση	0.92	0.63, 1.32	0.634

Αιμοσφαιρίνη, g/l	0.89	0.64, 1.25	0.504
*Ln (Γλυκόζη), mg/dl	0.81	0.17, 3.75	0.785
*Ln (Ουρία), mg/dl	0.93	0.22, 4.00	0.922
Νάτριο, mmol/l	1.03	0.82, 1.28	0.828
Κάλιο, mmol/l	0.56	0.21, 1.46	0.236
Ουρικό οξύ, mg/dl	1.02	0.77, 1.35	0.880
Ολική χοληστερόλη ανά 30 mg/dl αύξηση	0.70	0.40, 1.21	0.196
HDL χοληστερόλη ανά 10 mg/dl αύξηση	0.95	0.49, 1.85	0.880
LDL χοληστερόλη ανά 25 mg/dl αύξηση	0.64	0.35, 1.16	0.140
*Ln (Τριγλυκερίδια), mg/dl	2.59	0.57, 11.75	0.218
*Ln (AST), IU/L	1.99	0.78, 5.09	0.151
*Ln (ALT), IU/L	1.04	0.39, 2.79	0.942
*Ln (γGT), IU/L	0.85	0.34, 2.13	0.733
*Ln (Ολική χολερυθρίνη), mg/dl	0.87	0.22, 3.48	0.846
*Ln (Αλβουμίνη), mg/dl	2.83	0.04, 220.9	0.640
*Ln (Καρδιακή συχνότητα)	0.18	0.01, 4.55	0.297
Καρδιακή συχνότητα <70 παλμοί/λεπτό	0.33	0.07, 1.57	0.163
*Ln (Απόσταση στην 6λεπτη δοκιμασία βάρδισης), m	0.80	0.46, 1.37	0.412
Απόσταση στην 6λεπτη δοκιμασία βάρδισης <250 m	1.14	0.31, 4.23	0.849
<i>*Οι συγκεκριμένες μεταβλητές υπέστησαν λογαριθμική τροποποίηση (Ln=φυσικός λογάριθμος) λόγω μη κανονικής κατανομής και προκειμένου να χρησιμοποιηθούν σε αναλύσεις συσχετίσεων και παλινδρόμησης.</i>			

### 8.10 Μονοπαραγοντική ανάλυση των συσχετίσεων αγγειακών και ηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων με τη θνητότητα στους 6 μήνες παρακολούθησης

Από την ανάλυση με τη μέθοδο γραμμικής παλινδρόμησης κατά Cox που φαίνεται αναλυτικά στον Πίνακα 8.10 προέκυψαν οι ακόλουθες σημαντικές συσχετίσεις (P value <0.05) με τη θνητότητα στην περίοδο παρακολούθησης.

Η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος PWV σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο θνητότητας (HR:1.32, P<0.001). Παρόμοια, η αύξηση της μάζας της αριστερής κοιλίας ανά 10 g/dl σχετίστηκε με αυξημένη θνητότητα (HR:1.18, P=0.011).

<b>Πίνακας 8.10 Μονοπαραγοντικές συσχετίσεις αγγειακών και ηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων με τη θνητότητα στους 6 μήνες σε ανάλυση παλινδρόμησης κατά Cox, n=9</b>			
	<b>HR</b>	<b>95% CI</b>	<b>P value</b>
Συστολική ΑΠ ανά 10 mmHg αύξηση	1.07	0.78, 1.46	0.683
Διαστολική ΑΠ ανά 10 mmHg αύξηση	1.10	0.58, 2.08	0.781
<b>Ταχύτητα σφυγμικού κύματος, PWV, m/s</b>	<b>1.32</b>	<b>1.15, 1.53</b>	<b>&lt;0.001</b>
Ταχύτητα σφυγμικού κύματος >10 m/s	2.68	0.56, 12.92	0.218
*Ln (Δείκτης ενίσχυσης ανακλώμενων κυμάτων, Alx )	0.78	0.21, 2.86	0.705
Αορτική συστολική ΑΠ ανά 10 mmHg αύξηση	1.07	0.76, 1.51	0.692
Αορτική διαστολική ΑΠ ανά 10 mmHg αύξηση	1.09	0.58, 2.07	0.791
Αορτική πίεση παλμού (ΠΠ) ανά 5 mmHg αύξηση	1.01	0.83, 1.23	0.944
Σφυροβραχιόνιος δείκτης ABI ανά 0.1 αύξηση	1.02	0.66, 1.60	0.916
Σφυροβραχιόνιος δείκτης <0.9	1.06	0.28, 3.93	0.937
*Ln (Ροοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή στη βραχιόνιο αρτηρία, FMD)	0.26	0.04, 1.58	0.142
Ροο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή στη βραχιόνιο αρτηρία, FMD <3.14%	3.69	0.77, 17.79	0.103
*Ln (Δείκτης ευενδοτότητας μεγάλων αρτηριών, LAEI/ C1)	0.62	0.17, 2.23	0.462
Παθολογικός δείκτης ευενδοτότητας μεγάλων αρτηριών	1.38	0.17, 11.06	0.760
*Ln (Δείκτης ευενδοτότητας μικρών αρτηριών, SAEI/C2)	0.69	0.16, 2.98	0.624
Παθολογικός δείκτης ευενδοτότητας μικρών αρτηριών	1.65	0.34, 7.92	0.534
Τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας (LVDd) ανά 5mm αύξηση	1.04	0.75, 1.45	0.818

<b>Δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας (LVMI) ανά 10 g/m<sup>2</sup> αύξηση</b>	<b>1.18</b>	<b>1.04, 1.33</b>	<b>0.011</b>
Υπερτροφία αριστερής κοιλίας	1.45	0.30, 6.96	0.645
*Ln (Δείκτης όγκου αριστερού κόλπου, LAVI)	0.49	0.10, 2.27	0.359
*Ln (E/e')	1.33	0.32, 5.51	0.692
E/e' >14	1.18	0.32, 4.41	0.802
Δείκτης όγκου παλμού SVI ανά 5 ml/m <sup>2</sup> αύξηση	1.13	0.84, 1.52	0.410
*Ln (Κλάσμα εξώθησης, EF)	3.02	0.54, 16.97	0.209
*Ln (PASP - Συστολική πίεση στην πνευμονική αρτηρία)	1.52	0.37, 6.24	0.559
PASP >35 mmHg	1.01	0.27, 3.76	0.988
*Ln (Ημέρες νοσηλείας)	2.39	0.75, 7.59	0.139
<i>*Οι συγκεκριμένες μεταβλητές υπέστησαν λογαριθμική τροποποίηση (Ln=φυσικός λογάριθμος) λόγω μη κανονικής κατανομής και προκειμένου να χρησιμοποιηθούν σε αναλύσεις συσχετίσεων και παλινδρόμησης.</i>			

### 8.11 Πολυπαραγοντική ανάλυση συσχετίσεων των υπό μελέτη παραμέτρων με τη θνητότητα στους 6 μήνες παρακολούθησης

Από την πολυπαραγοντική ανάλυση που φαίνεται αναλυτικά στον Πίνακα 8.11 προέκυψε ότι η αύξηση της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος PWV, κατά 1 m/sec, (HR:1.59, P=0.001) και η αύξηση της μάζας της αριστερής κοιλίας LVMI ανά 10 g/m<sup>2</sup> (HR:1.18, P=0.029) σχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο θνητότητας στους 6 μήνες παρακολούθησης.

<b>Πίνακας 8.11 Πολυπαραγοντικές συσχετίσεις των υπό μελέτη παραμέτρων με τη θνητότητα στους 6 μήνες σε ανάλυση παλινδρόμησης κατά Cox (χρησιμοποιώντας μονοπαραγοντικές συσχετίσεις στο επίπεδο p&lt;0.1)</b>			
	<b>HR</b>	<b>95% CI</b>	<b>P value</b>
<b>Ταχύτητα σφυγμικού κύματος - PWV, ανά 1 m/s</b>	1.59	1.22, 2.08	<b>0.001</b>
<b>Δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας - LVMI, ανά 10 g/m<sup>2</sup></b>	1.18	1.02, 1.36	<b>0.029</b>

### 8.12 Μονοπαραγοντική ανάλυση συσχετίσεων των κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων με τις επανανοσηλίες για καρδιακή ανεπάρκεια στους 6 μήνες παρακολούθησης

Από τη μονοπαραγοντική ανάλυση με τη μέθοδο γραμμικής παλινδρόμησης κατά Cox που φαίνεται αναλυτικά στον Πίνακα 8.12 προέκυψαν οι ακόλουθες σημαντικές συσχετίσεις ( $P$  value  $<0.05$ ) με τις επανανοσηλίες για καρδιακή ανεπάρκεια στην περίοδο παρακολούθησης.

Πιο συγκεκριμένα, η ύπαρξη καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης HFpEF ( $EF > 50\%$ ) αυξάνει τον κίνδυνο επανανοσηλίας για καρδιακή ανεπάρκεια ( $HR: 2.33$ ,  $P=0.048$ ).

Επιπλέον, η αύξηση της αλβουμίνης ορού κατά  $1 \text{ mg/dl}$  σχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο επανανοσηλίας για καρδιακή ανεπάρκεια ( $HR: 0.11$ ,  $P < 0.019$ ).

<b>Πίνακας 8.12 Μονοπαραγοντικές συσχετίσεις των κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων με τις επανανοσηλίες για καρδιακή ανεπάρκεια στους 6 μήνες (n=23, 23%) σε ανάλυση παλινδρόμησης κατά Cox</b>			
	<b>HR</b>	<b>95% CI</b>	<b>P value</b>
Ηλικία ανά 10 έτη	1.19	0.79, 1.80	0.404
Άρρεν φύλο	0.78	0.31, 1.97	0.591
ΚΑ με κλάσμα εξώθησης $>40\%$	1.26	0.55, 2.86	0.589
<b>ΚΑ με κλάσμα εξώθησης <math>&gt;50\%</math></b>	<b>2.33</b>	<b>1.01, 5.39</b>	<b>0.048</b>
Ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια	0.53	0.23, 1.23	0.142
Προηγούμενες απορρυθμίσεις εντός των προηγούμενων 12 μηνών	1.43	0.56, 3.63	0.451
Ιστορικό στεφανιαίας νόσου	0.71	0.31, 1.61	0.406
Ιστορικό στεφανιαίας επαναγγείωσης	1.17	0.52, 2.68	0.703
Δυσλιπιδαιμία	0.81	0.35, 1.84	0.612
Υπέρταση	4.38	0.59, 32.47	0.149
Σακχαρώδης διαβήτης	1.11	0.48, 2.58	0.800
Κάπνισμα	0.50	0.17, 1.46	0.203
Παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή	0.51	0.15, 1.72	0.280
Χρόνια νεφρική νόσος	1.76	0.75, 4.15	0.197
Αναιμία	1.40	0.62, 3.20	0.422
Χρόνια πνευμονική νόσος	2.04	0.80, 5.19	0.133

Δείκτης μάζας σώματος BMI, kg/m <sup>2</sup>	1.07	0.98, 1.17	0.152
Εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης (eGFR) με την εξίσωση CKD-EPI, ανά 10 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> αύξηση	0.82	0.65, 1.04	0.107
Αιμοσφαιρίνη, g/l	0.85	0.69, 1.05	0.137
*Ln (Γλυκόζη), mg/dl	0.88	0.34, 2.31	0.795
*Ln (Ουρία), mg/dl	1.67	0.67, 4.21	0.275
Νάτριο, mmol/l	1.11	0.97, 1.28	0.134
Κάλιο, mmol/l	0.98	0.47, 2.03	0.951
Ουρικό οξύ, mg/dl	1.07	0.90, 1.28	0.445
Ολική χοληστερόλη ανά 30 mg/dl αύξηση	0.83	0.60, 1.16	0.278
HDL χοληστερόλη ανά 10 mg/dl αύξηση	0.64	0.41, 1.02	0.060
LDL χοληστερόλη ανά 25 mg/dl αύξηση	0.87	0.62, 1.21	0.407
*Ln (Τριγλυκερίδια), mg/dl	1.15	0.37, 3.56	0.812
*Ln (AST), IU/L	0.84	0.35, 1.99	0.684
*Ln (ALT), IU/L	0.68	0.33, 1.40	0.294
*Ln (γGT), IU/L	0.67	0.36, 1.24	0.199
Ln (Ολική χολερυθρίνη), mg/dl	1.26	0.54, 2.90	0.594
<b>*Ln (Αλβουμίνη), mg/dl</b>	<b>0.11</b>	<b>0.02, 0.70</b>	<b>0.019</b>
*Ln (Καρδιακή συχνότητα)	2.46	0.31, 19.69	0.396
Καρδιακή συχνότητα <70 παλμοί/λεπτό	1.32	0.58, 3.00	0.503
*Ln (Απόσταση στην 6λεπτη δοκιμασία βάρδισης), m	0.87	0.61, 1.24	0.446
Απόσταση στην 6λεπτη δοκιμασία βάρδισης <250 m	1.39	0.61, 3.16	0.428
<i>*Οι συγκεκριμένες μεταβλητές υπέστησαν λογαριθμική τροποποίηση (Ln=φυσικός λογάριθμος) λόγω μη κανονικής κατανομής και προκειμένου να χρησιμοποιηθούν σε αναλύσεις συσχετίσεων και παλινδρόμησης.</i>			

### 8.13 Μονοπαραγοντική ανάλυση συσχετίσεων αγγειακών και η-χωκαρδιογραφικών παραμέτρων με τις επανανοσηλίες για καρδιακή ανεπάρκεια στους 6 μήνες παρακολούθησης

Από τη μονοπαραγοντική ανάλυση με τη μέθοδο γραμμικής παλινδρόμησης κατά Cox που φαίνεται αναλυτικά στον Πίνακα 8.13 προέκυψαν σημαντικές συσχετίσεις ( $P$  value  $<0.05$ ) κάποιων ηχωκαρδιογραφικών παραμέτρων με τις επανανοσηλίες για καρδιακή ανεπάρκεια στην περίοδο παρακολούθησης των 6 μηνών.

Πιο συγκεκριμένα, η αύξηση του δείκτη όγκου αριστερού κόλπου – LAVI σχετίστηκε με αύξηση του κινδύνου επανανοσηλίας (HR:3.35,  $P=0.028$ ), το ίδιο και η αύξηση του λόγου  $E/e' >14$  (HR:2.95,  $P=0.015$ ). Παρόμοια συσχέτιση παρουσίασε και η αύξηση του κλάσματος εξώθησης (HR:3.26,  $P=0.040$ ). Από τις υπό μελέτη αγγειακές παραμέτρους μόνο η αύξηση της αορτικής πίεσης παλμού ανά 5 mmHg, σχετίστηκε σημαντικά με τον κίνδυνο επανανοσηλίας (HR:1.11,  $P=0.035$ ).

<b>Πίνακας 8.13 Μονοπαραγοντικές συσχετίσεις αγγειακών και ηχωκαρδιογραφικών παραμέτρων με τις επανανοσηλίες για καρδιακή ανεπάρκεια στους 6 μήνες με ανάλυση παλινδρόμησης κατά Cox</b>			
	<b>HR</b>	<b>95% CI</b>	<b>P value</b>
Συστολική ΑΠ ανά 10 mmHg αύξηση	1.17	0.96, 1.43	0.115
Διαστολική ΑΠ ανά 10 mmHg αύξηση	1.44	0.95, 2.16	0.083
Ταχύτητα σφυγμικού κύματος PWV , m/s	1.05	0.94, 1.18	0.413
Ταχύτητα σφυγμικού κύματος PWV >10 m/s	1.50	0.64, 3.53	0.357
*Ln (Δείκτης ανακλώμενων κυμάτων, ALx)	1.45	0.58, 3.59	0.427
Αορτική συστολική πίεση ανά 10 mmHg αύξηση	1.19	0.97, 1.48	0.103
Αορτική διαστολική πίεση ανά 10 mmHg αύξηση	1.40	0.94, 2.10	0.100
<b>Αορτική πίεση παλμού ανά 5 mmHg αύξηση</b>	<b>1.11</b>	<b>0.98, 1.25</b>	<b>0.035</b>
Σφυροβραχιόνιος δείκτης ABI ανά 0.1 αύξηση	0.92	0.72, 1.18	0.518
Σφυροβραχιόνιος δείκτης - ABI <0.9	1.38	0.61, 3.13	0.439
*Ln (Ροοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή στη βραχιόνιο αρτηρία - bFMD)	1.81	0.59, 5.59	0.304
bFMD <3.14%	0.48	0.20, 1.13	0.092
*Ln (Δείκτης ευενδοτότητας μεγάλων αρτηριών – LAEI/C1)	1.09	0.50, 2.39	0.835
Παθολογικός δείκτης ευενδοτότητας μεγάλων αρτηριών	1.84	0.55, 6.19	0.325



*Ln (Δείκτης ελαστικότητας μικρών αρτηριών – SAEI/C2)	0.79	0.33, 1.89	0.597
Παθολογικός δείκτης ευενδοτότητας μικρών αρτηριών	0.86	0.36, 2.02	0.721
Τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας LVDD ανά 5 mm αύξηση	0.95	0.78, 1.16	0.623
Δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας LVMI ανά 10 g/m <sup>2</sup> αύξηση	1.04	0.94, 1.15	0.415
Υπερτροφία αριστερής κοιλίας ,LVH	2.97	0.88, 10.01	0.078
<b>*Ln (Δείκτης όγκου αριστερού κόλπου - LAVI)</b>	<b>3.35</b>	<b>1.14, 9.87</b>	<b>0.028</b>
*Ln (E/e')	1.94	0.80, 4.74	0.145
<b>E/e' &gt;14</b>	<b>2.95</b>	<b>1.24, 7.04</b>	<b>0.015</b>
Δείκτης όγκου παλμού SVI ανά 5 ml/m <sup>2</sup> αύξηση	0.99	0.80, 1.22	0.898
<b>*Ln (Κλάσμα εξώθησης - EF)</b>	<b>3.26</b>	<b>1.06, 10.04</b>	<b>0.040</b>
*Ln (Συστολική πίεση στην πνευμονική αρτηρία - PASP)	1.10	0.45, 2.66	0.834
PASP >35 mmHg	1.20	0.52, 2.78	0.665
*Ln (Ημέρες νοσηλείας)	0.84	0.37, 1.88	0.668
<i>*Οι συγκεκριμένες μεταβλητές υπέστησαν λογαριθμική τροποποίηση (Ln=φυσικός λογάριθμος) λόγω μη κανονικής κατανομής και προκειμένου να χρησιμοποιηθούν σε αναλύσεις συσχετίσεων και παλινδρόμησης.</i>			

### 8.14 Πολυπαραγοντική ανάλυση συσχετίσεων των υπό μελέτη παραμέτρων με τις επανανοσηλίες για καρδιακή ανεπάρκεια στους 6 μήνες παρακολούθησης

Από την πολυπαραγοντική ανάλυση που φαίνεται αναλυτικά στον Πίνακα 8.14 προέκυψε ότι η αύξηση της αορτικής πίεσης παλμού ανά 5 mmHg (HR:1.17, P=0.022), η αύξηση του δείκτη όγκου του αριστερού κόλπου (HR:6.23, P=0.004) σχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο επανανοσηλίας για καρδιακή ανεπάρκεια στους 6 μήνες. Αντίθετα, η αύξηση της αλβουμίνης ορού σχετίστηκε με μικρότερο κίνδυνο επανανοσηλίας στους 6 μήνες παρακολούθησης (HR:0.06, P=0.07). Τέλος, η ύπαρξη καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF>50%) παρουσίασε οριακά σημαντική συσχέτιση με αυξημένο κίνδυνο επανανοσηλίων (HR:2.53, P=0.053).

<b>Πίνακας 8.14 Πολυπαραγοντικές συσχετίσεις των υπό μελέτη παραμέτρων με τις επανανοσηλίες για καρδιακή ανεπάρκεια στους 6 μήνες σε ανάλυση παλινδρόμησης κατά Cox</b>			
	<b>HR</b>	<b>95% CI</b>	<b>P value</b>
<b>Αορτική πίεση παλμού (cPP) ανά 5 mmHg αύξηση</b>	1.17	1.02, 1.35	<b>0.022</b>
<b>Ln (δείκτης όγκου αριστερού κόλπου - LAVI)</b>	6.23	1.78, 21.89	<b>0.004</b>
<b>KA με διατηρημένο KE &gt;50%</b>	2.53	0.99,6.46	0.053
<b>Ln (αλβουμίνη ορού)</b>	0.06	0.01, 0.47	<b>0.007</b>

### 8.15 Μονοπαραγοντική ανάλυση συσχετίσεων των τιμών του νατριουρητικού πεπτιδίου BNP ορού με τις εκβάσεις στους 6 μήνες παρακολούθησης

Η διάμεση τιμή των επιπέδων του νατριουρητικού πεπτιδίου BNP στο αίμα των ασθενών ήταν 436 pg/ml, ενώ τιμή BNP >450 pg/ml είχαν 46 ασθενείς. Από τη μονοπαραγοντική ανάλυση που φαίνεται στον Πίνακα 9.15 δεν προέκυψαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις με τα ανεπιθύμητα συμβάντα στους 6 μήνες παρακολούθησης των ασθενών.

**Πίνακας 8.15 Μονοπαραγοντική ανάλυση συσχετίσεων των τιμών του BNP ορού με τα ανεπιθύμητα συμβάντα στους 6 μήνες με μοντέλο ανάλυσης κατά Cox (n=100)**

	HR	95% CI	P value
<b>Ανεπιθύμητα συμβάντα</b>			
*Ln (BNP)	0.98	0.71, 1.36	0.920
BNP >450 pg/ml	0.76	0.34, 1.70	0.501
<b>Θνητότητα</b>			
*Ln (BNP)	1.30	0.74, 2.30	0.367
BNP >450 pg/ml	1.16	0.29, 4.63	0.835
<b>Επανενοσηλείες για ΚΑ</b>			
*Ln (BNP)	0.88	0.59, 1.32	0.543
BNP >450 pg/ml	0.66	0.24, 1.83	0.426
<i>BNP median = 436 (IQ range 110, 832)</i>			
<i>BNP &gt;450 – N=46</i>			

### 8.16 Μονοπαραγοντική ανάλυση συσχετίσεων των τιμών galectin-3 ορού με τις εκβάσεις στους 6 μήνες παρακολούθησης

Η διάμεση τιμή των επιπέδων galectin στο αίμα των ασθενών ήταν 22.4 ng/ml , ενώ τιμές galectin >25ng/ml είχαν 40 ασθενείς. Από τη μονοπαραγοντική ανάλυση που φαίνεται στον Πίνακα 8.16 δεν προέκυψαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις με τα ανεπιθύμητα συμβάντα στους 6 μήνες της παρακολούθησης των ασθενών.

**Πίνακας 8.16 Μονοπαραγοντική ανάλυση συσχετίσεων των τιμών galectin ορού με τα ανεπιθύμητα συμβάντα στους 6 μήνες με μοντέλο ανάλυσης κατά Cox (n=100)**

	HR	95% CI	P value
<b>Ανεπιθύμητα συμβάντα</b>			
*Ln (galectin)	1.15	0.32, 4.14	0.826
galectin>25 ng/ml	1.48	0.65, 3.34	0.352
<b>Θνητότητα</b>			
*Ln (galectin)	1.35	0.16, 11.63	0.787
galectin>25 ng/ml	1.58	0.39, 6.31	0.519
<b>Επανενοσηλείες για ΚΑ</b>			
*Ln (galectin)	1.11	0.23, 5.44	0.901
galectin> 25 ng/ml	1.35	0.49, 3.73	0.560
<i>galectin median = 22.4ng/ml (IQ range 19.4, 29.1)</i>			
<i>galectin 25ng/ml – N=40</i>			

## 9. Συσχετίσεις δεικτών περιφερικής κυκλοφορίας με καρδιαγγειακά συμβάντα στους 6 μήνες παρακολούθησης ασθενών με σύνδρομο οξείας καρδιακής ανεπάρκειας, ανάλογα με την ταξινόμησή τους σε HFrEF και HFpEF

Κατά την επεξεργασία των αποτελεσμάτων της μελέτης αναζητήθηκαν συσχετίσεις μεταξύ των αγγειακών δεικτών της περιφερικής κυκλοφορίας και των ανεπιθύμητων συμβάντων τόσο στο σύνολό τους όσο και στα επιμέρους συμβάντα (θνητότητα, νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια) σε ασθενείς τόσο με μειωμένο κλάσμα εξώθησης <40% (HFrEF) όσο και με διατηρημένο ΚΕ>40% (HFpEF).

### 9.1 Συσχετίσεις δεικτών περιφερικής κυκλοφορίας με καρδιαγγειακά συμβάντα στους 6 μήνες παρακολούθησης ασθενών με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας – HFrEF

Πιο συγκεκριμένα, σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης HFrEF (ΚΕ<40%) από τους αγγειακούς δείκτες που μελετήθηκαν, μόνο η ταχύτητα σφυγμικού κύματος PWV φάνηκε να σχετίζεται σημαντικά με τη θνητότητα στους 6 μήνες. Καμία άλλη αγγειακή παράμετρος δεν σχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με την πρόγνωση σε αυτή την ομάδα ασθενών. Τα αποτελέσματα των συσχετίσεων παρατίθενται στον Πίνακα 9.1.

<b>Πίνακας 9.1 Μονοπαράγοντική ανάλυση συσχετίσεων των αγγειακών δεικτών με τα ανεπιθύμητα συμβάντα συνολικά και επί μέρους με τη θνητότητα και την επανανοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια στους 6 μήνες παρακολούθησης για ασθενείς με HFrEF (n=61)</b>			
	<b>Ανεπιθύμητα συμβάντα</b>	<b>Θνητότητα</b>	<b>Επανανοσηλεία για ΚΑ (HHF)</b>
<b>Ταχύτητα σφυγμικού κύματος – PWV</b>	R 0.209, p=0.106	<b>R 0.386, p=0.002</b>	R 0.078, p=0.548
Δείκτης ανακλώμενων κυμάτων – AIx	R 0.074, p=0.568	R 0.045, p=0.728	R 0.036, p=0.780
Ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή στη βραχιόνιο αρτηρία – bFMD	R -0.050, p=0.700	R -0.178, p=0.169	R 0.048, p=0.715
Δείκτης ευενδοτότητας μεγάλων αρτηριών – LAEI/C1	R 0.014, p=0.914	R -0.202, p=0.119	R -0.233, p=0.071
Λογάριθμος του δείκτη ευενδοτότητας μικρών αρτηριών – ln SAEI/C2	R 0.038, p=0.770	R -0.005, p=0.971	R 0.043, p=0.741
Κεντρική αορτική πίεση παλμού – cPP	R 0.097, p=0.459	R 0.138, p=0.290	R 0.098, p=0.453

## 9.2 Συσχετίσεις δεικτών περιφερικής κυκλοφορίας με καρδιαγγειακά συμβάντα στους 6 μήνες παρακολούθησης ασθενών με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας – HFpEF

Ακόμη, σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης HFpEF (KE>50%) μόνο η κεντρική πίεση παλμού - cPP φάνηκε να σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με την εμφάνιση όλων των ανεπιθύμητων συμβάντων στους 6 μήνες παρακολούθησης, χωρίς όμως να σχετίζεται με τη θνητότητα ή την επανανοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια ξεχωριστά. Κανένας από τους λοιπούς δείκτες αγγειακής κυκλοφορίας δεν παρουσίασε τέτοια συσχέτιση σε αυτή την ομάδα ασθενών. Τα αποτελέσματα των συσχετίσεων παρατίθενται στον Πίνακα 9.2 που ακολουθεί.

<b>Πίνακας 9.2 Μονοπαραγοντική ανάλυση συσχετίσεων των αγγειακών δεικτών με τα ανεπιθύμητα συμβάντα συνολικά και επί μέρους με τη θνητότητα και την επανανοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια στους 6 μήνες παρακολούθησης για ασθενείς με HFpEF (n=24)</b>			
	<b>Ανεπιθύμητα συμβάντα</b>	<b>Θνητότητα</b>	<b>Επανανοσηλεία για ΚΑ (HHF)</b>
Ταχύτητα σφυγμικού κύματος – PWV	R 0.313, p=0.136	R -0.027, p=0.899	R 0.218, p=0.307
Δείκτης ανακλώμενων κυμάτων – AIX	R -0.085, p=0.694	R -0.329, p=0.117	R -0.075, p=0.728
Ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή στη βραχιόνιο αρτηρία – bFMD	R -0.036, p=0.867	R -0.228, p=0.285	R 0.168, p=0.433
Δείκτης ευενδοτότητας μεγάλων αρτηριών – C1	R -0.247, p=0.245	R 0.046, p=0.833	R -0.373, p=0.072
Δείκτης ευενδοτότητας μικρών αρτηριών – C2	R -0.030, p=0.889	R 0.000, p=1.000	R -0.131, p=0.543
<b>Κεντρική αορτική πίεση παλμού – cPP</b>	<b>R 0.445, p=0.029</b>	R 0.046, p=0.833	R 0.292, p=0.166

## 10. ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

### 10.1 Πρόγνωση ασθενών με σύνδρομο οξείας καρδιακής ανεπάρκειας κατά την εξάμηνη παρακολούθηση

Η παρούσα μελέτη εκτίμησε κλινικές, εργαστηριακές, αγγειακές και ηχοκαρδιογραφικές παραμέτρους σε ασθενείς με σύνδρομο οξείας καρδιακής ανεπάρκειας, εντός 24-48 ωρών προ του εξιτηρίου, με τους ασθενείς σε σταθερή κλινική κατάσταση. Παρ' όλο που όλοι οι ασθενείς της μελέτης ήταν κλινικά βελτιωμένοι και έλαβαν εξιτήριο σε σταθερή κατάσταση, τα ποσοστά των ανεπιθύμητων συμβάντων παρέμεναν υψηλά. Ως ανεπιθύμητα συμβάντα ορίσαμε τα παρακάτω: θάνατο, επανανοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, μη θανατηφόρο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Καταλήξαμε ότι κατά την 6μηνη παρακολούθηση, 32% του πληθυσμού της μελέτης εμφάνισε ανεπιθύμητο συμβάν. Συγκεκριμένα, 9% πέθαναν και 23% επανανοσηλεύτηκαν λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, ποσοστά πολύ κοντινά με αυτά που παρατηρούνται παγκόσμια. Αριθμός μεγάλων καταγραφών (ADHERE, OPTIMIZE-HF) που διεξήχθησαν στις ΗΠΑ καθώς και η διεθνής ALARM-HF μας παρέχουν επιδημιολογικά δεδομένα για τη μελέτη της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας. Στις καταγραφές αυτές αναφέρεται ότι τα ποσοστά επανεισόδου εντός 60-90 ημερών μετά το εξιτήριο είναι 25-30% και η θνητότητα κυμαίνεται από 7-11%. (19, 20, 204, 205)

Από την μελέτη μας φάνηκε ότι τα περισσότερες επανανοσηλείες για καρδιακή ανεπάρκεια (Πίνακας 8.5.2) συνέβησαν κατά το πρώτο τρίμηνο παρακολούθησης. Ακριβέστερα, 16 από τις 23 νοσηλείες που παρατηρήθηκαν στην εξάμηνη παρακολούθηση των ασθενών συνέβησαν στο πρώτο τρίμηνο. Ο Desai και συνεργάτες έδειξαν ότι τα ποσοστά επανεισαγωγής ακολουθούν μια διφασική καμπύλη, η οποία περιλαμβάνει μια πρώιμη κορυφή κατά τους πρώτους 2 με 3 μήνες μετά το εξιτήριο και μια πιο όψιμη κορυφή κατά το τελικό στάδιο του συνδρόμου της ΟΚΑ. (206)

Όσον αφορά τους θανάτους στη μελέτη μας, αυτοί αφορούν το 9% του πληθυσμού. Στη μελέτη μας και οι 9 θάνατοι αφορούσαν καρδιαγγειακές αιτίες (8 σχετίστηκαν με επιδείνωση καρδιακής ανεπάρκειας και 1 αφορούσε αιφνίδιο θάνατο). Συγκεκριμένα 3 θάνατοι σημειώθηκαν στο πρώτο τρίμηνο παρακολούθησης, ενώ 6 ασθενείς πέθαναν στο δεύτερο τρίμηνο της περιόδου παρακολούθησης των ασθενών της μελέτης (Πίνακας 8.5.1). Η κλινική μελέτη EVEREST κατέληξε ότι 41% των ασθενών με ΟΚΑ πεθαίνουν από επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας, 26% πεθαίνουν αιφνίδια και 13% πεθαίνουν από μη καρδιαγγειακές συννοσηρότητες. (25)

### 10.2 Προγνωστικός ρόλος των δεικτών αγγειακής λειτουργίας κατά την εξάμηνη παρακολούθηση ασθενών με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια

Στη μελέτη μας σε ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, βρέθηκε ότι η ταχύτητα σφυγμικού κύματος (PWV) σχετίζεται ανεξάρτητα και σημαντικά με τα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα στους 6 μήνες παρακολούθησης.

Συγκεκριμένα, στους ασθενείς που μελετήσαμε, αύξηση του PWV κατά 1 m/s σχετίζεται με 17% αύξηση κινδύνου για οποιοδήποτε καρδιαγγειακό συμβάν στους 6 μήνες παρακολούθησης και με 59% αύξηση κινδύνου για θάνατο στους 6 μήνες παρακολούθησης.

Είναι ήδη γνωστό ότι η ταχύτητα σφυγμικού κύματος αντανακλά το «αγγειακό γήρας» και έχει ήδη χαρακτηριστεί ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για πολλές υποομάδες ασθενών (με αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, χρόνια νεφρική νόσο και για ηλικιωμένους). (207-210)

Μεγάλος αριθμός μελετών έχουν διερευνήσει το PWV και τον πιθανό του ρόλο ως προγνωστικό δείκτη για ανεπιθύμητα συμβάντα. Από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση, οι μελέτες αυτές περιλαμβάνουν κυρίως ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και κυρίως αφορούν ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας.

Μια ανάλυση υποομάδων της EPHEBUS ( Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) αποκάλυψε ότι η ταχύτητα σφυγμικού κύματος - PWV μπορεί να προβλέψει τη θνητότητα από καρδιαγγειακά αίτια σε ασθενείς με κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας LVEF <45% και συμπτώματα ή σημεία καρδιακής ανεπάρκειας. (179) Μια άλλη μελέτη που παρακολούθησε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια για 36 μήνες βρήκε ότι η αυξημένη ταχύτητα σφυγμικού κύματος - PWV είναι ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης για επανανοσηλεία ή/και θνητότητα.(182)

Στην ίδια κατεύθυνση ήταν και τα αποτελέσματα που ανακοινώθηκαν από τους Meguro et al. (183) Ομοίως οι Demir et al βρήκαν ότι η PWV είναι ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης θνητότητας σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια με LVEF<35% και λειτουργική κατάσταση NYHA III-IV. (184) Από την άλλη πλευρά, άλλη μελέτη δεν ανέδειξε ύπαρξη συσχέτισης του PWV με την πρόγνωση των ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και LVEF <30%.(181)

Ένας μικρός αριθμός μελετών έχουν ερευνήσει τον πιθανό ρόλο της αρτηριακής σκληρίας μετρημένης με PWV σε ασθενείς με συμπτώματα οξείας καρδιακής ανεπάρκειας.

Τα ευρήματά μας είναι σε συμφωνία με μια μελέτη των Sung et al, που απέδειξε ότι η αιμοδυναμική των αγγείων, περιλαμβανομένης της καρωτιδο-μηριαίας PWV μετρημένης σύντομα- 2 εβδομάδες μετά από το εξιτήριο, ως δείκτη αρτηριακής σκληρίας, σχετίζεται σημαντικά με βραχυπρόθεσμα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα σε ασθενείς με νοσηλεία για οξεία καρδιακή ανεπάρκεια (190). Από την άλλη, τα ευρήματά μας έρχονται σε αντίθεση με άλλη μελέτη από την ίδια ερευνητική ομάδα η οποία δεν ανίχνευσε κανένα προγνωστικό ρόλο της καρωτιδο-μηριαίας PWV σε ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια. Βέβαια, στην τελευταία περίπτωση η καρωτιδομηριαία PWV μετρήθηκε εντός 24 ωρών από την εισαγωγή των ασθενών για σύνδρομο απορρύθμισης καρδιακής ανεπάρκειας.(189)

Καταλήξαμε ότι η αυξημένη αορτική σκληρία, όπως αυτή εκτιμάται με την ταχύτητα παλμικού κύματος PWV, είναι ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης των ανεπιθύμητων συμβάντων στο εξάμηνο, καταδεικνύοντας τη σημαντικότητα της

αρτηριακής σκληρίας στη βραχυπρόθεσμη (6μηνη παρακολούθηση) πρόγνωση των ασθενών με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια.

Όλα τα ανωτέρω μας οδηγούν στην υπόθεση ότι η περιφερική κυκλοφορία εκφρασμένη από την αρτηριακή σκληρία (όπως αυτή εκτιμάται με την ταχύτητα παλμικού κύματος PWV στην αορτή) παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας. Είναι απαραίτητο να διεξαχθούν περισσότερες μελέτες ειδικά στο πεδίο της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας προκειμένου να μελετηθεί σε βάθος η επίδραση της περιφερικής κυκλοφορίας στις εκβάσεις των ασθενών με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια. Επιπλέον, πρέπει να ερευνηθεί αν το PWV είναι απλά ένας προγνωστικός δείκτης ή μπορεί να αποτελέσει πιθανό θεραπευτικό στόχο με σκοπό να αποφευχθούν και να προληφθούν μελλοντικά ανεπιθύμητα συμβάντα στους ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια. Για το σκοπό αυτό θα πρέπει να ερευνηθεί η επίδραση θεραπειών που στοχεύουν την αρτηριακή σκληρία και η αναζήτηση συσχέτισης πιθανών βελτιώσεων στην αρτηριακή σκληρία με τις εκβάσεις στους ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια. Σύγχρονες θεραπείες ήδη μελετώνται προς την κατεύθυνση αυτή. Στη μελέτη EVALUATE-HF, η sacubitril-valsartan, που μελετήθηκε σε σχέση με την εναλαπρίλη σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης, παρά τις ευεργετικές της επιδράσεις στις κλινικές εκβάσεις, δεν έδειξε στατιστικά σημαντική μείωση της κεντρικής αορτικής σκληρίας (244)

Ακόμη, από τη μελέτη των περιφερικών αρτηριών, καταλήξαμε ότι η κεντρική πίεση παλμού (cPP – central Pulse Pressure) είναι σημαντικός προγνωστικός δείκτης επανανοσηλείας σε ασθενείς με σύνδρομο οξείας καρδιακής ανεπάρκειας. Λεπτομερέστερα, δείξαμε ότι σε ένα πληθυσμό με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια η αυξημένη κεντρική πίεση παλμού, cPP, αποτελεί προγνωστικό δείκτη επανανοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια στους 6 μήνες παρακολούθησης.

Προηγούμενες μελέτες πάνω σε αυτό το θέμα κυρίως περιλάμβαναν τη σταθερή χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Σε μια υποανάλυση της κλινικής δοκιμής EPHE-SUS, η PP σχετίστηκε αρνητικά με ανεπιθύμητα συμβάντα.(179) Μια Σουηδική καταγραφή έδειξε ότι η συσχέτιση μεταξύ PP και θνητότητας σε χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια επηρεάζεται από το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας.(180) Ο Petrie και συνεργάτες (185) κατέληξαν ότι στο γενικό πληθυσμό και στην καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, οι υψηλές τιμές PP σχετίζονται σημαντικά με ανεπιθύμητα συμβάντα κατά την παρακολούθηση διάρκειας ενός έτους.

Από την άλλη, η χαμηλή PP σχετίζεται με φτωχή πρόγνωση σε ασθενείς με σοβαρή συστολική δυσλειτουργία (καρδιακή παροχή <3 l/min/m<sup>2</sup>). Μια μετα-ανάλυση (186) έδειξε ότι η χαμηλή PP (PP <35 mmHg) είναι ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης θνητότητας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης, ειδικά σε ασθενείς με κλάσμα εξώθησης <30%. Αυτό το αποτέλεσμα δεν παρατηρήθηκε σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης.

Μια αναδρομική μελέτη κοόρτης έδειξε την ύπαρξη μη γραμμικής συσχέτισης μεταξύ PP και θνητότητας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης (<40%). Ο κίνδυνος μειώθηκε καθώς η PP αυξήθηκε μέχρι τα 50 mmHg. Όταν η PP ήταν ≥50 mmHg, ο κίνδυνος αυξανόταν όσο αυξανόταν η PP. Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (≥40%)



υπήρχε σημαντική συσχέτιση μεταξύ PP και θνητότητας με κίνδυνο αύξησης καθώς η PP αυξανόταν. Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν για το σύνθετο καταληκτικό σημείο και τη χρήση του κλάσματος εξώθησης >50% ως κατώφλι για το χαρακτηρισμό της καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. (178, 187)

Περιορισμένες ερευνητικές προσπάθειες έχουν γίνει για να μελετήσουν τον προγνωστικό ρόλο της PP στην οξεία καρδιακή ανεπάρκεια. Οι Shung και συνεργάτες (189) έδειξαν ότι οι κατά την εισαγωγή του ασθενούς, μετρήσεις της cPP είναι πιθανόν χρήσιμες για τη μακροπρόθεσμη πρόγνωση σε ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια. Η ίδια ερευνητική ομάδα απέδειξε ότι η μέτρηση της cPP 24 ώρες πριν το εξιτήριο είναι σημαντικός ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης μειζόνων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων σε ασθενείς που νοσηλεύονται με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια. (190) Βρήκαν ότι η προ του εξιτηρίου cPP ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε ασθενείς χωρίς συμβάντα σε σύγκριση με την cPP σε εκείνους με ανεπιθύμητα συμβάντα. Αυτά τα αποτελέσματα είναι σε συμφωνία με τα αποτελέσματα της δικής μας μελέτη και υποδηλώνουν τον σημαντικό ρόλο της αρτηριακής σκληρίας και των ανακλώμενων κυμάτων στην παθογένεση του συνδρόμου της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας.

Τελευταίο αλλά εξίσου σημαντικό δεδομένο προέρχεται από τους Aronson και συνεργάτες (192), οι οποίοι κατέληξαν ότι στην οξεία καρδιακή ανεπάρκεια η χαμηλή τιμή PP είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης θνητότητας. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με άλλες μελέτες που υποστηρίζουν ότι η προγνωστική αξία της PP δεν είναι η ίδια σε όλο το φάσμα της καρδιακής ανεπάρκειας. Αυτή η μελέτη τονίζει την ανάγκη για άμεση μέτρηση των ανακλώμενων κυμάτων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Όπως και για την ταχύτητα παλμικού κύματος στην αορτή, πρέπει να ερευνηθεί αν η κεντρική αορτική πίεση μπορεί να αποτελέσει πιθανό θεραπευτικό στόχο με σκοπό να αποφευχθούν και να προληφθούν μελλοντικά ανεπιθύμητα συμβάντα στους ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια. Για το σκοπό αυτό θα πρέπει να ερευνηθεί η επίδραση θεραπειών που στοχεύουν την αρτηριακή σκληρία και την κεντρική αορτική πίεση και η αναζήτηση συσχέτισης πιθανών βελτιώσεων στην αρτηριακή σκληρία με τις εκβάσεις στους ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια.

### **10.3 Προγνωστικός ρόλος δεικτών περιφερικής κυκλοφορίας στους 6 μήνες παρακολούθησης, ανάλογα με τον τύπο της καρδιακής ανεπάρκειας HFrEF και HFpEF**

Από τα αποτελέσματα της μελέτης μας προέκυψε ότι σε ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης HFrEF (KE<40%) , η ταχύτητα σφυγμικού κύματος σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με τη θνητότητα στους 6 μήνες. Καμία άλλη αγγειακή παράμετρος δεν σχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με την πρόγνωση σε αυτή την ομάδα ασθενών.

Ακόμη, σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης HFpEF (KE>50%) μόνο η κεντρική πίεση παλμού - cPP φάνηκε να σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με την εμφάνιση ανεπιθύμητων συμβάντων στους 6 μήνες, χωρίς να μπορεί να προβλέψει τη θνητότητα ή την επανανοσηλεία για καρδιακή

ανεπάρκεια ξεχωριστά. Κανένας από τους λοιπούς δείκτες αγγειακής κυκλοφορίας δεν παρουσίασε τέτοια συσχέτιση σε αυτή την ομάδα ασθενών.

Στο κεφάλαιο 4.6 παρουσιάζονται αναλυτικά οι μελέτες στη βιβλιογραφία που έχουν αναζητήσει τον πιθανό προγνωστικό ρόλο των δεικτών αγγειακής λειτουργίας στην χρόνια και οξεία καρδιακή ανεπάρκεια. Μάλιστα σε ορισμένες μελέτες έχει γίνει προσπάθεια να εξαχθούν επιμέρους συμπεράσματα χωρίζοντας τους ασθενείς ανάλογα με το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, και το αν πάσχουν από HFpEF ή HFrEF. Συνοπτικά, φαίνεται ότι οι περισσότερες μελέτες χρησιμοποιούν την βραχιόνιο πίεση παλμού – bPP, που είναι και ένας δείκτης που μπορεί να μετρηθεί πολύ εύκολα. Είναι πολύ σημαντικό να τονιστεί ότι, όπως αναλύθηκε παραπάνω, η περιφερική πίεση παλμού δεν είναι δυνατό απόλυτα να ταυτιστεί με την κεντρική πίεση παλμού, ενώ ασθενείς με πανομοιότυπες τιμές περιφερικής πίεσης παλμού έχουν εντελώς διαφορετικά προφίλ κεντρικών πιέσεων.

Σε προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης HFpEF, η χαμηλότερη bPP συχνά σχετίζεται με κακή πρόγνωση. Σε αυτούς τους ασθενείς, η χαμηλή bPP αποδίδεται στην κακή λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας. Σε ασθενείς με λιγότερο σοβαρή HFpEF, η οποία μπορεί να διακριθεί από τις υψηλότερες τιμές bPP και συστολική αρτηριακή πίεση, η σχέση μπορεί να είναι πιο γραμμική (πχ. υψηλότερη bPP σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση). Σε αυτούς τους ασθενείς, η bPP αντανακλά περισσότερο την αρτηριακή σκληρία και το αυξημένο παλμικό μεταφόρτιο.

Σε ασθενείς με HFrEF, η συσχέτιση bPP και εκβάσεων τείνει να είναι γραμμική. Σε κάποιες μελέτες, ωστόσο, ειδικά σε οξεία HFrEF, οι ασθενείς με χαμηλότερες τιμές bPP επίσης έχουν χειρότερη πρόγνωση. Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να έχουν εκσεσημασμένη συγκεντρική υπερτροφία με χαμηλότερες τιμές όγκου παλμού, παρά το διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (το οποίο δεν αποδεικνύει απαραίτητα διατηρημένη καρδιακή συσπαστικότητα στους ασθενείς με HFrEF).

Με δεδομένη τη σημαντική συγχυτική επίδραση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας στον υπολογισμό της PP, άμεσες εκτιμήσεις του αρτηριακού φορτίου είναι πιο πιθανό να δώσουν περισσότερες πληροφορίες για τις κεντρικές πιέσεις.

#### **10.4 Προγνωστικός ρόλος των υπερηχοκαρδιογραφικών δεικτών κατά την εξάμηνη παρακολούθηση ασθενών με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια**

Από ηχωκαρδιογραφικά δεδομένα που συλλέχθηκαν στη μελέτη μας, καταλήξαμε ότι η καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης HFpEF (με τιμή αναφοράς για το κλάσμα εξώθησης > 50%), αποτελεί προγνωστικό δείκτη για ανεπιθύμητα συμβάντα. Μια απλή και λογική εξήγηση για αυτό είναι ίσως το γεγονός ότι αυτός ο τύπος καρδιακής ανεπάρκειας έχει πολυπαραγοντική παθοφυσιολογία και ενσωματώνει ένα μεγάλο αριθμό συννοσηροτήτων οι οποίες πιθανά εοδώνουν το μηχανισμό της απορρύθμισης. Επιπλέον, δεν υπάρχει ενδεδειγμένη θεραπεία για

την καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, σε αντίθεση με την καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης, γεγονός που αναμφίβολα παίζει σημαντικό ρόλο στη φυσική ιστορία της νόσου.

Από τη βιβλιογραφία, σε μια μελέτη 2.802 ασθενών με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια η επιβίωση σε ένα έτος και τα ποσοστά επανανοσηλείας μεταξύ ασθενών με διατηρημένο και μειωμένο κλάσμα εξώθησης ήταν παρόμοια. (211) Τα αποτελέσματα μιας ιαπωνικής καταγραφής έδειξαν ότι οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης είχαν παρόμοιο κίνδυνο θνητότητας και παρόμοια υψηλά ποσοστά επανανοσηλείας με τους αντίστοιχους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης. (212) Προηγούμενες μελέτες στην οξεία καρδιακή ανεπάρκεια έχουν αποκαλύψει ότι το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας είναι ένα αμφιλεγόμενο εργαλείο για την εκτίμηση των εκβάσεων και ένα αδρό μέτρο εκτίμησης της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας. Ο κύριος λόγος ίσως είναι ότι το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας αποτελεί μέτρο εξαρτώμενο από τον όγκο και ποικίλει ανάλογα με την αιμοδυναμική κατάσταση του κάθε ασθενούς. (122) Το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας έχει προγνωστική δυναμική σε οξεία καρδιακή ανεπάρκεια τόσο για βραχυπρόθεσμη όσο για μακροπρόθεσμη θνητότητα. Αντίθετα με τα δικά μας αποτελέσματα, οι Hirata et al (125) διεξήγαγαν ηχοκαρδιογράφημα 24 ώρες πριν το εξιτήριο, βρήκαν σε πολυπαραγοντική ανάλυση βρήκαν ότι  $LVEF \leq 40\%$  προέβλεπε τα ανεπιθύμητα συμβάντα. Πρέπει να υπογραμμίσουμε ότι οι περισσότερες μελέτες συμπεριέλαβαν ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης ή ακόμα μικτό πληθυσμό, ενώ ο χρόνος εκτέλεσης της ηχοκαρδιογραφικής μελέτης διέφερε στις μελέτες.

Στη μελέτη μας, το ηχοκαρδιογράφημα μας έδωσε ακόμη ένα ενδιαφέρον αποτέλεσμα: βρήκαμε ότι ο λόγος  $E/e' \geq 14$  σημαντικά προέβλεπε τα ανεπιθύμητα συμβάντα. Είναι γνωστό σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια ότι ο λόγος  $E/e'$  είναι ισχυρός προγνωστικός δείκτης για μελλοντικά συμβάντα. (16)

Μια μελέτη των Thavendiranathan et al κατέληξε ότι  $E/e' \geq 23$  αναγνώριζε μια υποομάδα, μεταξύ ασθενών με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, σε υψηλότερο κίνδυνο για επανεισαγωγή σε μια περίοδο παρακολούθησης 30 ημερών μετά το εξιτήριο. (213) Κάποιες μελέτες (125) έχουν καταλήξει πως το  $E/e'$ , μετρημένο 24 ώρες ή λιγότερο πριν το εξιτήριο, σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση ανεπιθύμητων συμβάντων σε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια. Σε πολλές εργασίες στη βιβλιογραφία υποστηρίζεται η σχέση μεταξύ του λόγου  $E/e'$  και των πιέσεων πλήρωσης της αριστερής κοιλίας. (214, 215) Τα αποτελέσματα αυτά δηλώνουν τη σημασία της μείωσης των πιέσεων πλήρωσης της αριστερής κοιλίας, και συνεπώς της αποσυμφόρησης των ασθενών, πριν το εξιτήριο για τη μείωση των ανεπιθύμητων συμβάντων στη συνέχεια.

Ακόμη βρήκαμε ότι η μάζα της αριστερής κοιλίας ανά τετραγωνικό εκατοστό επιφανείας σώματος (LVMI- Left Ventricle Mass Indexed) αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη για ανεπιθύμητα συμβάντα στον πληθυσμό μας. Επιπλέον βρήκαμε ότι ο δείκτης αυτός προβλέπει σημαντικά και ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες τη θνητότητα στους 6 μήνες στους ασθενείς αυτούς με σύνδρομο οξείας καρδιακής ανεπάρκειας.

Το LVMI αποτελεί δείκτη υψηλότερου κινδύνου για θάνατο και καρδιαγγειακή θνητότητα και στον πληθυσμό ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. (216) Η μάζα της αριστερής κοιλίας ορίζει την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (LVH- Left Ventricular Hypertrophy) και ουσιαστικά υποδηλώνει υψηλές πιέσεις πλήρωσης (217) Η μελέτη Framingham επίσης έδειξε προγνωστική αξία της LVH σαν μέτρο για την πρόβλεψη των καρδιαγγειακών συμβάντων και της θνητότητας.(218, 219) Η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας είναι σύνηθες εύρημα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ειδικά σε εκείνους με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης εξαιτίας και διαστολικής δυσλειτουργίας. Υπάρχει η υπόθεση ότι πέραν των κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου ίσως υπάρχουν και άλλοι (βιολογικοί, αιμοδυναμικοί όπως η αρτηριακή σκληρία και μη αιμοδυναμικοί όπως οι ορμόνες) που μπορούν να επάγουν υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, να προωθήσουν ή να οδηγήσουν σε καρδιακή ανεπάρκεια. Οι Dranzer et al (216) έδειξαν ότι η μάζα της αριστερής κοιλίας - LVM εκτιμώμενη με ηχοκαρδιογράφημα ή ηλεκτροκαρδιογράφημα είναι ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας με μειωμένο κλάσμα εξώθησης.

Ακόμη, η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας είναι σημαντικός δείκτης ασυμπτωματικής βλάβης οργάνου στόχου στην υπέρταση και σημαντικό ενδιάμεσο στάδιο για τη μετάβαση από την υπέρταση στην καρδιακή ανεπάρκεια. Μελέτες έχουν δείξει ότι αυξημένη αρτηριακή σκληρία οδηγεί σε υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. Η υπερφόρτιση στη συστολή οδηγεί σε μεγαλύτερη υπερτροφία της αριστερής κοιλίας σε πειράματα που έγιναν σε επίμυες. Ασθενείς με μεμονωμένη συστολική υπέρταση, μια κατάσταση που σχετίζεται με αυξημένη αρτηριακή σκληρία όπως αναλύθηκε στο αντίστοιχο κεφάλαιο, εμφανίζουν μεγαλύτερες τιμές μάζας αριστερής κοιλίας (LVM) από εκείνους με συστολική-διαστολική υπέρταση. Επιπλέον, η μάζα της αριστερής κοιλίας σχετίζεται με τη πίεση παλμού πιο ισχυρά σε σχέση με τη μέση αρτηριακή πίεση, τονίζοντας τη σημασία των παλμικών φαινομένων. Αυτή η σχέση είναι πιο ισχυρή με την κεντρική πίεση παλμού - cPP ειδικά σε 24ωρες καταγραφές. Η σχέση LVM και αρτηριακής σκληρίας/ ανακλώμενων κυμάτων είναι πιο εμφανής σε νέους ασθενείς. Σε μια άλλη μελέτη, η πρόοδος σε συγκεντρική υπερτροφία της αριστερής κοιλίας σχετίστηκε με αυξημένη καρωτιδο-μηριαία PWV. Ακόμη, σε γυναίκες, η μεγαλύτερη cPP κατά τη βασική μελέτη προέβλεπε γραμμική αύξηση στην LVM, ενώ σε άλλη μελέτη, η υποστροφή της LVM συνδέθηκε με ευνοϊκή πρόγνωση και σχετίστηκε πιο ισχυρά με μειώσεις στα ανακλώμενα κύματα παρά με μειώσεις στην βραχιόνια PP.

Συμπερασματικά, από την ανάλυση των αποτελεσμάτων της ηχοκαρδιογραφικής μελέτης στην οποία υποβλήθηκαν οι ασθενείς με σύνδρομο οξείας καρδιακής ανεπάρκειας φάνηκε ότι εκείνοι με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, αυξημένη μάζα αριστερής κοιλίας και υψηλές πιέσεις πλήρωσης (πνευμονική συμφόρηση) είναι πιο επιρρεπείς στην εμφάνιση ανεπιθύμητων συμβάντων . Από τα ανωτέρω θα μπορούσε να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι η αυξημένη αρτηριακή σκληρία ενδεχομένως επιδεινώνοντας την συγκεντρική υπερτροφία που συχνά υπάρχει στους ασθενείς με HFpEF, οδηγεί σε ανεπιθύμητα συμβάντα ειδικά σε ασθενείς αυτής της κατηγορίας.

Τέλος, από τους ηχοκαρδιογραφικούς δείκτες που μελετήθηκαν, ο δείκτης LAVI (που είναι η τιμή του όγκου του αριστερού κόλπου διαιρεμένου με την επιφάνεια σώματος και μετρά το μέγεθος του αριστερού κόλπου) σχετίζεται στατιστικά

σημαντικά με την εμφάνιση των επανανοσηλειών για καρδιακή ανεπάρκεια. (238) Ο LAVI είναι ένα μέτρο που προτείνεται ότι αντανακλά τη διάρκεια και τη βαρύτητα της αυξημένης πίεσης στον αριστερό κόλπο, η οποία προκαλείται από διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. (239) Οι Tamura et al (240) συμπέραναν ότι ο LAVI ίσως είναι χρήσιμος στη διαστρωμάτωση κινδύνου σε ασθενείς νοσηλευόμενους με καρδιακή ανεπάρκεια. Σε συμπτωματική σταθερή καρδιακή ανεπάρκεια ο LAVI φάνηκε ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης έκβασης. (241) Είναι ήδη γνωστό ότι ο LAVI προβλέπει κακή πρόγνωση μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου. (242) Μια μεγάλη μεταανάλυση επιβεβαίωσε την ανεξάρτητη συσχέτιση του αριστερού κόλπου με τη θνητότητα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. (243) Το εύρημά μας είναι σε ομφωνία με την υπάρχουσα βιβλιογραφία - υπογραμμίζουμε ότι ο LAVI είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης για επανανοσηλεία από καρδιακή ανεπάρκεια και ένα χρήσιμο εργαλείο για διαστρωμάτωση κινδύνου.

## **10.5 Προγνωστικός ρόλος των βιοχημικών δεικτών κατά την εξάμηνη παρακολούθηση ασθενών με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια**

Από τη βιοχημική ανάλυση καταλήξαμε ότι τα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης υψηλής πυκνότητας (HDL-C) σχετίζονται με χαμηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση ανεπιθύμητων συμβάντων. Με άλλα λόγια, στη μελέτη μας φάνηκε μια προστατευτική δράση της υψηλής HDL-C στους ασθενείς με σύνδρομο οξείας καρδιακής ανεπάρκειας.

Οι Mehra et al (220) έδειξαν ότι τα χαμηλότερα επίπεδα HDL οδηγούν σε χειρότερη πρόγνωση και μπορούν να προγνώσουν την κλινική επιδείνωση ή το θάνατο σε ασθενείς με χρόνια προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια, ανεξάρτητα από την αιτιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας. Σε μια άλλη μελέτη οι ασθενείς με κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας <45% και υψηλότερα επίπεδα HDL στη βασική μελέτη είχαν χαμηλότερο κίνδυνο επανανοσηλείας και χαμηλότερη θνητότητα από κάθε αιτία. Αυτά τα ευρήματα υποστηρίζουν την υπόθεση ότι τα υψηλότερα επίπεδα υψηλής πυκνότητας χοληστερόλης αποτελούν καθοριστικό δείκτη για καλύτερη επιβίωση. (221) Από την άλλη πλευρά, τα χαμηλότερα επίπεδα χοληστερόλης, που συχνά απαντώνται στην καρδιακή καχεξία και την προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια, σχετίζονται με χειρότερη επιβίωση. Στην καρδιακή ανεπάρκεια, οι αυξημένες μεταβολικές απαιτήσεις (οίδημα εντερικού βλεννογόνου, δύσπνοια, ταχυκαρδία) οδηγούν σε κακή θρέψη η οποία συνήθως εκφράζεται με χαμηλά επίπεδα χοληστερόλης και αλβουμίνης. Αυτά τα αποτελέσματα δίνουν έμφαση στη βασική θεωρία ότι η χαμηλή HDL έχει επιβλαβείς επιδράσεις στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, εξηγώντας το με βάση τη θεωρία ότι η χοληστερόλη HDL έχει αντιφλεγμονώδεις, αντιοξειδωτικές και αντιθρομβωτικές ιδιότητες.

Από την ανάλυση των βιοχημικών παραμέτρων, η μελέτη μας κατέληξε ότι η υψηλή αλβουμίνη ορού σχετίστηκε σημαντικά με χαμηλότερο κίνδυνο επανανοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια. Η υποαλβουμιναιμία είναι ένα κοινό εύρημα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. (226) Η χαμηλή αλβουμίνη ορού σχετίζεται με υψηλά ποσοστά ενδονοσοκομειακής και μακροπρόθεσμης θνητότητας σε χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, διαστολική καρδιακή ανεπάρκεια, σε ηλικιωμένους και ασθενείς υποψήφιους για μεταμόσχευση καρδιάς. (227-230).

Υπάρχουν μόνο λίγες μελέτες που διερευνούν τον προγνωστικό ρόλο της αλβουμίνης σε οξείως απορρυθμισμένη καρδιακή ανεπάρκεια. Ο Polat και συνεργάτες έδειξε ότι η θνητότητα από κάθε αιτία στο έτος αυξάνεται σημαντικά στην οξεία καρδιακή ανεπάρκεια που συνοδεύεται από υποαλβουμιναιμία. (231) Οι Ancioian και συνεργάτες βρήκαν ότι η χαμηλή αλβουμίνη ορού σχετίζεται σημαντικά με υψηλά ποσοστά θνητότητας από κάθε αιτία αλλά όχι με τις επαναλαμβανόμενες απορρυθμίσεις της καρδιακής ανεπάρκειας. (232) Αυτό έρχεται σε αντίθεση με το αποτέλεσμα μας ότι η υποαλβουμιναιμία είναι σημαντικός προγνωστικός δείκτης επανανοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας. Οι ερευνητές έχουν χρησιμοποιήσει συγκεκριμένες κλίμακες βαθμονόμησης - σκορ (όπως PNI, CONUT) για να αξιολογήσουν την κατάσταση θρέψης σε ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια. Αυτά τα σκορ βασίζονται στην αλβουμίνη ορού και έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην πρόγνωση της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας.(233) Είναι ήδη γνωστό ότι η υποαλβουμιναιμία κυρίως προκαλείται από κακή θρέψη, φλεγμονή και καχεξία. (234) Πιο συγκεκριμένα, σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια: η αιμοδιάλυση, η ηπατική λειτουργία, οι εντεροπάθειες μέσω των οποίων αποβάλλονται πρωτεΐνες και η αυξημένη διαφυγή διά των τριχοειδών είναι μερικοί άλλοι μηχανισμοί που προκαλούν χαμηλή αλβουμίνη ορού. Η χαμηλή αλβουμίνη ορού ίσως προκαλεί πνευμονική συμφόρηση, μυοκαρδιακό οίδημα, αντίσταση στα διουρητικά και μείωση στις αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες του οργανισμού. (235-237) Οι μελέτες έχουν αποδείξει συσχέτιση μεταξύ χαμηλής αλβουμίνης ορού και χαμηλής ολικής χοληστερόλης η οποία αντανάκλα την καχεξία και την κατάσταση υπερκαταβολισμού σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Ήδη αποδείξαμε ότι η χαμηλή HDL χοληστερόλη σχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά μειζόνων ανεπιθύμητων καρδιοαγγειακών συμβαμάτων δίνοντας ένα επιπλέον στοιχείο και υποστηρίζοντας τη θεωρία ότι η κατάσταση φλεγμονής και υποθρεψίας στην οξεία καρδιακή ανεπάρκεια έχει δηλητηριώδη επίδραση. Όλα αυτά τα δεδομένα οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η υποαλβουμιναιμία έχει προγνωστικό ρόλο στην οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, ίσως είναι δείκτης κακής θρέψης ή/και άλλων συννοσηροτήτων σε τέτοιους ασθενείς και ένας πιθανός θεραπευτικός στόχος για λιγότερα μελλοντικά ανεπιθύμητα συμβάντα.

Κατά ενδιαφέροντα τρόπο, τα νατριουρητικά πεπτιδία (BNP) στη μελέτη μας δεν συσχετίστηκαν με ανεπιθύμητα κλινικά συμβάντα στη διάρκεια της παρακολούθησης.

Ο ακριβής χρόνος μέτρησης των νατριουρητικών πεπτιδίων (κατά την εισαγωγή ή προ της εξόδου) καθώς και οι μεταβολές τους κατά τη διάρκεια της νοσηλείας έχουν μελετηθεί εκτενώς με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Έχει φανεί ότι οι τιμές των νατριουρητικών πεπτιδίων κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο ή οι μεταβολές των τιμών τους κατά τη διάρκεια της νοσηλείας ίσως είναι πολύ πιο σημαντικοί προγνωστικοί δείκτες στους ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια(222-224) αν και κάτι τέτοιο δεν είναι καθολικό εύρημα σε όλες τις μελέτες.(225) Τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων δείχνουν ποικίλες διακυμάνσεις που σχετίζονται με τη θεραπεία της απορρύθμισης της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας και μια μόνο μέτρηση ίσως είναι περιορισμένης προγνωστικής αξίας. Από την άλλη, περισσότερο δομικοί δείκτες (π.χ. κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, μάζα αριστερής κοιλίας και όγκος αριστερού κόλπου) που δεν επηρεάζονται βραχυπρόθεσμα από τη θεραπεία, φαίνεται πως είναι πιο σταθεροί και αξιόπιστοι δείκτες πρόγνωσης.

## **10.6 Προγνωστικοί δείκτες θνητότητας κατά την εξάμηνη παρακολούθηση ασθενών με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια**

Η μελέτη μας εξέτασε κάθε παράμετρο ξεχωριστά ως πιθανό προγνωστικό παράγοντα θνητότητας στους 6 μήνες παρακολούθησης.

Βρήκαμε ότι τα υψηλά επίπεδα ταχύτητας σφυγμικού κύματος – PWV και ο αυξημένος δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας ως προς την επιφάνεια σώματος (LVMI – Left Ventricle Mass Index) προβλέπουν σημαντικά και ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες τη θνητότητα στους ασθενείς με σύνδρομο οξείας καρδιακής ανεπάρκειας. Είναι σημαντικό ότι οι δύο αυτοί παράγοντες παίζουν προγνωστικό ρόλο και στη θνητότητα πέρα από την εμφάνιση όλων των ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων στους 6 μήνες παρακολούθησης.

## **10.7 Προγνωστικοί δείκτες επανανοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας κατά την εξάμηνη παρακολούθηση ασθενών με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια**

Η μελέτη μας εξέτασε κάθε παράμετρο ξεχωριστά ως πιθανό προγνωστικό παράγοντα επανανοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια στους 6 μήνες παρακολούθησης.

Σημαντικοί προγνωστικοί δείκτες επανανοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια στους ασθενείς με σύνδρομο οξείας καρδιακής ανεπάρκειας που μελετήσαμε, βρέθηκαν να είναι 1) η υψηλή κεντρική πίεση παλμού (cPP – central Pulse Pressure), 2) ο αυξημένος όγκος αριστερού κόλπου (LAVI), 3) οι χαμηλές τιμές αλβουμίνης ορού και 4) οριακά η ύπαρξη καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF).

Ο ρόλος της κεντρικής πίεσης παλμού στην παθοφυσιολογία και την πρόγνωση ασθενών με χρόνια και οξεία καρδιακή ανεπάρκεια συζητήθηκε διεξοδικά στο κεφάλαιο 10.2

Από τους ηχωκαρδιογραφικούς δείκτες που μελετήθηκαν, όπως αναλύθηκαν με λεπτομέρεια στο κεφάλαιο 10.4, βρέθηκε ότι ο δείκτης LAVI (η τιμή του όγκου του αριστερού κόλπου διαιρεμένου με την επιφάνεια σώματος και μετρά το μέγεθος του αριστερού κόλπου), σε ομοφωνία με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης για επανανοσηλεία από καρδιακή ανεπάρκεια και ένα χρήσιμο εργαλείο για διαστρωμάτωση κινδύνου. Ακόμη βρέθηκε ότι η καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (με όριο >50%) είναι προγνωστικός δείκτης επανανοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας αν και συσχέτιση βρέθηκε να είναι οριακά στατιστικά σημαντική.

Από την ανάλυση των βιοχημικών παραμέτρων, η συσχέτιση της χαμηλής αλβουμίνης ορού με υψηλότερο κίνδυνο επανανοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια, συζητήθηκε εκτενώς στο κεφάλαιο 10.5.

## 10.8 Περιορισμοί της παρούσας μελέτης

Η παρούσα μελέτη διεξήχθη σε ένα μεμονωμένο κέντρο, την Καρδιολογική Κλινική του Περιφερειακού Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Ως εκ τούτου τα αποτελέσματα ενδέχεται να επηρεάζονται από την τοπική κλινική πρακτική που ακολουθείται από τους θεράποντες της συγκεκριμένης κλινικής για τη διαχείριση των ασθενών με σύνδρομο οξείας καρδιακής ανεπάρκειας.

Το μέγεθος του δείγματος της μελέτης είναι σχετικά μικρό και τα αποτελέσματα που αφορούν τον προγνωστικό ρόλο ποικίλων αγγειακών, ηχωκαρδιογραφικών και βιοχημικών παραμέτρων θα πρέπει να αξιολογηθούν και σε περαιτέρω μεγαλύτερου δείγματος μελέτες.

Επιπλέον οι επιμέρους ομάδες ασθενών ανάλογα με τη νόσηση από καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο ή διατηρημένο κλάσμα εξώθησης αποτελούνταν από λίγους ασθενείς η καθεμία, γεγονός που δεν επέτρεψε παρά μόνο μονοπαραγοντικές αναλύσεις με σκοπό αναζήτηση πιθανού προγνωστικού ρόλου των δεικτών περιφερικής κυκλοφορίας σε κάθε ομάδα ξεχωριστά. Ένας μεγάλος πληθυσμός ασθενών που νοσηλεύτηκαν στην Καρδιολογική Κλινική με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια είχε, όπως ήταν αναμενόμενο, μόνιμη κολπική μαρμαρυγή ή συχνή εκτακτοσυστολική αρρυθμία. Η παρουσία των αρρυθμιών αυτών καθιστά αδύνατη την εκτίμηση πολλών από τους αγγειακούς δείκτες που θέλαμε να μελετήσουμε και για το λόγο αυτό δεν έγινε δυνατή η αύξηση του αριθμού των ασθενών που συμμετείχαν.

Ακόμα, τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης δεν μπορούν να γενικευτούν σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και χρόνια κολπική μαρμαρυγή καθώς αυτοί οι ασθενείς εξαιρέθηκαν από την συγκεκριμένη μελέτη, μιας και πρωτόκολλα μελέτης αγγειακών παραμέτρων σε ασθενείς με χρόνια κολπική μαρμαρυγή δεν έχουν καθοριστεί.

Οι ασθενείς με καρδιογενή καταπληξία που νοσηλεύτηκαν στην καρδιολογική μονάδα και είχαν ανάγκη υποστήριξης με αγγειοσυσπαστικά και ινóτροπα εξαιρέθηκαν από αυτή τη μελέτη με αποτέλεσμα περιστατικά τέτοιας βαρύτητας να μην έχουν μελετηθεί ως προς τα αγγεία τους και ως προς την πρόγνωση τους.

Τα νατριουρητικά πεπτίδια κατά την εισαγωγή των ασθενών με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια καθώς και οι μεταβολές τους κατά τη διάρκεια της νοσηλείας δεν ήταν διαθέσιμα προς ανάλυση στη συγκεκριμένη μελέτη.

Επιπλέον οι ασθενείς μελετήθηκαν μετά από έντονη διούρηση με αποτέλεσμα οι τιμές κρεατινίνης, ουρίας και αιμοσφαιρίνης την ώρα της μέτρησης να είναι επηρεασμένα. Ακόμη κατά τη στιγμή της μελέτης οι ασθενείς ήταν σταθεροποιημένοι προς εξιτήριο, είχαν λάβει την αγωγή τους και όσοι το είχαν ανεχτεί είχαν ήδη ξεκινήσει και τιτλοποιήσει φάρμακα για την καρδιακή ανεπάρκεια/ αγγειοδραστικά (πχ αναστολείς του άξονα ρενίνης αγγειοτενσίνης αλδοστερόνης) που ενδεχομένως να επηρέαζαν τις μετρήσεις των περιφερικών αγγείων.



## 10.9 Συμπεράσματα

Τα συμπεράσματα της παρούσας μελέτης συνοψίζονται ως εξής:

Μελετήσαμε 100 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια (νεοδιαγνωσθείσα ή απορρύθμιση χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας).

Κατά την 6μηνη παρακολούθηση μετά τη νοσηλεία τους, 32% του πληθυσμού εμφάνισε κάποιο ανεπιθύμητο καρδιαγγειακό επεισόδιο. Συγκεκριμένα, 9% των ασθενών πέθαναν (όλοι από καρδιαγγειακά αίτια) και 23% επανανοσηλεύτηκαν λόγω καρδιακής ανεπάρκειας (με τις περισσότερες από αυτές να συμβαίνουν μέσα στο πρώτο τρίμηνο).

Δείκτες περιφερικής κυκλοφορίας βρέθηκε να παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόγνωση των ασθενών και να σχετίζονται ανεξάρτητα με μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα στους 6 μήνες παρακολούθησης.

- Η αυξημένη ταχύτητα σφυγμικού κύματος στην αορτή (καρωτιδομηριαία PWV) είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας εμφάνισης ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων καθώς και της θνητότητας στην περίοδο παρακολούθησης 6 μηνών μετά τη νοσηλεία για οξεία καρδιακή ανεπάρκεια. Αύξηση της καρωτιδομηριαίας ταχύτητας κατά 1m/sec σχετίζεται με αύξηση της εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβάντων κατά 17% ( $p = 0.004$ ) και με αύξηση της θνητότητας στους 6 μήνες κατά 59% ( $p = 0.001$ )
- Η αυξημένη αορτική πίεση παλμού (cPP) είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας επανανοσηλειών για καρδιακή ανεπάρκεια στην περίοδο παρακολούθησης 6 μηνών μετά τη νοσηλεία για οξεία καρδιακή ανεπάρκεια. Αύξηση της κεντρικής πίεσης παλμού κατά 5 mmHg σχετίζεται με αύξηση των επανανοσηλειών κατά 17% ( $p = 0.022$ )
- Άλλοι αγγειακοί δείκτες όπως η ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή στη βραχιόνιο αρτηρία, ο δείκτης ανακλώμενων κυμάτων, οι δείκτες αρτηριακής ελαστικότητας και ο σφυροβραχιόνιος δείκτης δεν φάνηκε να έχουν καμία συσχέτιση με την έκβαση των ασθενών.

Επιπλέον, υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες βρέθηκαν να σχετίζονται ανεξάρτητα με μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα στους 6 μήνες παρακολούθησης στους ασθενείς της μελέτης μας.

- Η ύπαρξη καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης HFpEF (κλάσμα εξώθησης >50%) είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας βραχυπρόθεσμης πρόγνωσης και συγκεκριμένα της εμφάνισης ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων κατά την περίοδο παρακολούθησης 6 μηνών. Σχετίζεται με αύξηση του κινδύνου κατά 320% ( $p = 0.003$ ). Η παρουσία HFpEF αυξάνει ακόμη τον κίνδυνο για επανανοσηλείες με καρδιακή ανεπάρκεια αν και η συσχέτιση αυτή είναι οριακά σημαντική ( $p = 0.053$ )
- Ο αυξημένος δείκτης μάζας της αριστερής κοιλίας ανά επιφάνεια σώματος (LVMI, που υποδηλώνει υπερτροφία της αριστερής κοιλίας) καθώς και ο λόγος E/E' >14 (που υποδηλώνει υψηλές πιέσεις πλήρωσης της αριστερής κοιλίας), σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων

στην περίοδο παρακολούθησης 6 μηνών μετά τη νοσηλεία για οξεία καρδιακή ανεπάρκεια. Συγκεκριμένα, η παρουσία υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας υπερδιπλασιάζει τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάντα αν και η συσχέτιση αυτή είναι οριακή ( $p = 0.05$ ), ενώ η παρουσία αυξημένων πιέσεων πλήρωσης αυξάνει τον κίνδυνο κατά 276% ( $p = 0.01$ )

- Επιπλέον, αύξηση της μάζας της αριστερής κοιλίας κατά  $10 \text{ g/m}^2$  σχετίζεται με αύξηση της θνητότητας στους 6 μήνες κατά 18% ( $p = 0.001$ )

Από τους βιοχημικούς δείκτες, κάποιοι βρέθηκαν να σχετίζονται ανεξάρτητα με μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα στους 6 μήνες παρακολούθησης. Μεταξύ αυτών δεν συμπεριλαμβάνονται σημαντικοί βιοδείκτες στην καρδιακή ανεπάρκεια όπως το BNP και η Galectin-3.

- Οι χαμηλές τιμές HDL χοληστερόλης συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο μείζονων καρδιαγγειακών συμβάντων. Για αύξηση της HDL χοληστερόλης κατά  $10 \text{ mg/dl}$ , ο κίνδυνος εμφάνισης ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων στους 6 μήνες φάνηκε να μειώνεται κατά 66% ( $p = 0.006$ )
- Οι χαμηλές τιμές αλβουμίνης συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο επανανοσηλειών για καρδιακή ανεπάρκεια στους 6 μήνες παρακολούθησης

Ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες εμφάνισης μείζονων καρδιαγγειακών συμβάντων στους 6 μήνες μετά από νοσηλεία για οξεία καρδιακή ανεπάρκεια βρέθηκαν να είναι:

1. Η καρωτιδομηριαία ταχύτητα του σφυγμικού κύματος - cf PWV
2. Η παρουσία καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης- HFpEF (LVEF>50%)
3. Ο λόγος E/E' >14
4. Η χαμηλή τιμή HDL χοληστερόλης
5. Η παρουσία αυξημένης μάζας αριστερής κοιλίας – LVMI (έστω και οριακά)

Ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες θνητότητας στους 6 μήνες μετά από νοσηλεία για οξεία καρδιακή ανεπάρκεια βρέθηκαν να είναι:

1. Η καρωτιδομηριαία ταχύτητα του σφυγμικού κύματος - cf PWV
2. Ο αυξημένος δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας- LVMI

Ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες επανανοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια στους 6 μήνες μετά από νοσηλεία για οξεία καρδιακή ανεπάρκεια βρέθηκαν να είναι:

1. Η αυξημένη κεντρική πίεση παλμού - cPP
2. Ο δείκτης όγκου αριστερού κόλπου - LAVI
3. Η χαμηλή τιμή αλβουμίνης ορού
4. Η παρουσία καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης- HFpEF (LVEF>50%) (έστω και οριακά)

Σε ασθενείς με σύνδρομο οξείας καρδιακής ανεπάρκειας, διαφορετικοί αγγειακοί δείκτες φαίνεται να σχετίζονται με μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα, ανάλογα με το κλάσμα εξώθησης των ασθενών.

- Σε ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HF<sub>r</sub>EF), η ταχύτητα σφυγμικού κύματος PWV σχετίζεται ανάλογα με τη θνητότητα στους 6 μήνες παρακολούθησης ( $p = 0.002$ )
- Σε ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HF<sub>p</sub>EF), η κεντρική πίεση παλμού cPP σχετίζεται ανάλογα με τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα στους 6 μήνες παρακολούθησης ( $p = 0.029$ )
- Άλλοι αγγειακοί δείκτες όπως η ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή στη βραχιόνιο αρτηρία, ο δείκτης ανακλώμενων κυμάτων, δείκτες αρτηριακής ελαστικότητας και ο σφυροβραχιόνιος δείκτης δεν φάνηκε να έχουν καμία συσχέτιση με τις εκβάσεις των ασθενών σε καμία από τις δύο υποομάδες.

Παρά τις προόδους στη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με οξεία και χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, μια σημαντική μερίδα ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια έχουν κακή έκβαση. Η αλληλεπίδραση καρδιάς και αγγειακού συστήματος αποτελεί καθοριστικό σημείο – κλειδί της απόδοσης του καρδιαγγειακού συστήματος και η εκτίμηση της αρτηριακής λειτουργίας έχει σημαντική αξία στην πρόβλεψη ανεπιθύμητων συμβάντων που ακολουθούν μια νοσηλεία για οξεία καρδιακή ανεπάρκεια.

Η αυξημένη αρτηριακή σκληρία (όπως αυτή μπορεί να εκτιμηθεί με τη μέτρηση της καρωτιδομηριαίας ταχύτητας του σφυγμικού κύματος) και η επηρεασμένη αιμοδυναμική των αγγείων (όπως αυτή μπορεί να εκτιμηθεί με τη μέτρηση της αυξημένης πίεσης παλμού στην αορτή) φάνηκε να προβλέπουν τη θνητότητα και τις επανανοσηλείες για καρδιακή ανεπάρκεια σε ασθενείς με σύνδρομο οξείας καρδιακής ανεπάρκειας, αντίστοιχα. Ηχοκαρδιογραφικοί δείκτες που δηλώνουν αυξημένη μάζα της αριστερής κοιλίας, επηρεασμένη διαστολική λειτουργία και αύξηση των πιέσεων πλήρωσης καθώς και η παρουσία καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης είναι επίσης ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες ανεπιθύμητων συμβάντων σε αυτόν τον πληθυσμό. Μεταβολικές διαταραχές όπως χαμηλότερες τιμές HDL χοληστερόλης και υποαλβουμιναιμία επίσης καταδεικνύουν χειρότερη πρόγνωση.

Μια αναλυτική εκτίμηση των παραμέτρων αυτών και ορθή διαχείρισή τους με στόχο τη βελτίωση τόσο της καρδιακής όσο και της αγγειακής λειτουργίας (αγγειοδιασταλτικά και θεραπεία αποσυμφόρησης) αλλά και των μεταβολικών παραγόντων, χρειάζονται για να βελτιωθεί η πρόγνωση των ασθενών μετά από μια νοσηλεία για οξεία καρδιακή ανεπάρκεια.

## 11. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

### Εισαγωγή – Σκοπός μελέτης

Παρόλο που η επηρεασμένη αρτηριακή λειτουργία έχει σχετιστεί με κακή πρόγνωση στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, ο ρόλος της στην οξεία καρδιακή ανεπάρκεια έχει μελετηθεί πολύ λίγο. Ο σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να ερευνηθεί προοπτικά τον προγνωστικό ρόλο των δεικτών της αρτηριακής λειτουργίας στη θνητότητα και τις επανανοσηλίες για καρδιακή ανεπάρκεια σε ασθενείς που εισήχθησαν για σύνδρομο οξείας καρδιακής ανεπάρκειας.

### Υλικό και Μέθοδοι

Μελετήθηκαν ασθενείς που νοσηλεύτηκαν με σύνδρομο οξείας καρδιακής ανεπάρκειας (τόσο με μειωμένο όσο και με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης) και συναίνεσαν να συμμετέχουν στη μελέτη. Οι ασθενείς εξετάστηκαν 24-48 ώρες προ του εξιτηρίου και παρακολούθηθηκαν για 6 μήνες σε σχέση με προκαθορισμένα καταληκτικά κλινικά σημεία (θάνατος οποιαδήποτε αιτιολογίας και νοσηλίες για καρδιακή ανεπάρκεια). Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ηχοκαρδιογραφική μελέτη και εκτενή έλεγχο της αρτηριακής λειτουργίας με μέτρηση της ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής στη βραχιόνιο αρτηρία, της καρωτιδομηριαίας ταχύτητας σφυγμικού κύματος, των κεντρικών αορτικών πιέσεων, του δείκτη ανακλώμενων κυμάτων της αρτηριακής ελαστικότητας και του σφυροβραχιόνιου δείκτη. Μελετήθηκαν ακόμη βασικές κλινικές και βιοχημικές παράμετροι καθώς και σημαντικοί βιοδείκτες στην καρδιακή ανεπάρκεια όπως το νατριουρητικό πεπτίδιο BNP και η Galectin-3.

### Αποτελέσματα

Μελετήθηκαν συνολικά 100 ασθενείς, ηλικίας  $70 \pm 11$  ετών, 78% ήταν άνδρες. Το 61% των ασθενών είχαν κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας  $\leq 40\%$  και το 24%  $\geq 50\%$ . Η μέση τιμή PWV ήταν  $11.2 \pm 3.4$  m/s και η διάμεση τιμή bFMD 3.14%. Στους 6 μήνες παρακολούθησης, 9 ασθενείς πέθαναν και 23 είχαν νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια.

Οι υψηλότερες τιμές PWV σχετίστηκαν ανεξάρτητα με την ολική θνητότητα (HR 1.59 ανά 1m/s,  $P < 0.001$ ) σε όλο τον πληθυσμό. Οι υψηλότερες τιμές αορτικής πίεσης παλμού cPP σχετίστηκαν ανεξάρτητα με τις νοσηλίες για καρδιακή ανεπάρκεια σε όλο τον πληθυσμό (HR 1.17 ανά 5mmHg,  $P = 0.022$ ). Στους ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HF<sub>r</sub>EF), η ταχύτητα σφυγμικού κύματος PWV σχετίστηκε ανάλογα με τη θνητότητα στους 6 μήνες παρακολούθησης ( $p = 0.002$ ), ενώ στους ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HF<sub>r</sub>EF), η κεντρική πίεση παλμού cPP σχετίστηκε ανάλογα με τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα στους 6 μήνες παρακολούθησης ( $p = 0.029$ )

Άλλες παράμετροι - ηχοκαρδιογραφικές (κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας  $\geq 50\%$ ,  $E/e' > 14$ , αυξημένη μάζα αριστερής κοιλίας και αυξημένος όγκος αριστερού κόλπου) και μεταβολικές (χαμηλή HDL- χοληστερόλη και χαμηλή αλβουμίνη)

επίσης σχετίστηκαν ανεξάρτητα με την ολική θνητότητα και τις νοσηλείες για καρδιακή ανεπάρκεια σε όλο τον πληθυσμό ( $P < 0.05$  για όλες τις συσχετίσεις).

## Συμπεράσματα

Σε ασθενείς μετά από νοσηλεία για οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, δείκτες περιφερικής κυκλοφορίας βρέθηκε να παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόγνωση των ασθενών και να σχετίζονται ανεξάρτητα με μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα στους 6 μήνες παρακολούθησης. Η αυξημένη αρτηριακή σκληρία όπως αυτή μπορεί να εκτιμηθεί με την καρωτιδομηριαία ταχύτητα σφυγμικού κύματος (PWV) και η κεντρική πίεση παλμού (cPP) σχετίστηκαν ανεξάρτητα με τη θνητότητα και τις νοσηλείες για καρδιακή ανεπάρκεια, αντίστοιχα.

Ηχωκαρδιογραφικοί δείκτες επηρεασμένης διαστολικής λειτουργίας, αυξημένης μάζας αριστερής κοιλίας και συμφόρησης, καθώς και μεταβολικές διαταραχές βρέθηκαν ακόμη να είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες μειζόνων καρδιαγγειακών συμβάντων.

Περαιτέρω έρευνα απαιτείται για να αποδειχθεί αν η αναλυτική διαχείριση των ασθενών με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια (ενδεχομένως ξεχωριστά για κάθε υποκατηγορία HF<sub>r</sub>EF και HF<sub>p</sub>EF) με στόχο τη βελτίωση της καρδιακής και αγγειακής λειτουργίας και του μεταβολικού προφίλ, ίσως βελτιώσει την πρόγνωση μετά από νοσηλεία για οξεία καρδιακή ανεπάρκεια.

## 12. SUMMARY

### Introduction – Aim of the study

Although impaired arterial function has been associated with adverse prognosis in chronic heart failure, its role in acute heart failure syndromes has been little studied. The aim of this study was to prospectively investigate the prognostic role of arterial function indices on mortality and heart failure hospitalizations in patients admitted for an acute heart failure syndrome.

### Materials and Methods

We studied patients hospitalized for an acute heart failure syndrome (with reduced and preserved ejection fraction) who consented to participate in the study. The patients were examined at 24-48 hours before discharge and followed for 6 months for pre-specified clinical events (all-cause death and heart failure hospitalizations). An echocardiographic study and a thorough assessment of arterial function by measurement of brachial artery flow-mediated dilation (bFMD), carotid-femoral (aortic) pulse wave velocity (PWV), central aortic pressures, arterial elasticity indices and ankle-brachial index were performed. Moreover, basic clinical and biochemical indices were studied as well as important heart failure biomarkers, such as the natriuretic peptide BNP and Galectin - 3.

### Results

One-hundred patients were studied; aged  $70 \pm 11$  years, 78% males, 61% had left ventricular ejection fraction (LVEF)  $\leq 40\%$  and 24% LVEF  $\geq 50\%$ . Mean aortic PWV was  $11.2 \pm 3.4$  m/s and median bFMD was 3.14%. At 6-month follow up, 9 patients died (all deaths were cardiac) and 23 patients had at least one heart failure hospitalization.

Higher aortic PWV was independently associated with all-cause mortality (HR 1.59 per 1m/s,  $P < 0.001$ ) in the whole population. Higher central aortic Pulse Pressure (HR 1.17 per 5mmHg,  $P = 0.022$ ) was independently associated with heart failure hospitalizations in the whole population. In patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF), aortic PWV was associated with mortality at 6 months ( $P = 0.02$ ), while in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), central aortic Pulse Pressure was associated with major adverse cardiovascular events during the 6-month follow up ( $P = 0.029$ ).

Echocardiographic indices, i.e. LVEF  $\geq 50\%$ ,  $E/e' > 14$  (indicating high left ventricular filling pressures), increased Left Ventricular Mass index and increased Left

Atrial Volume Index as well as metabolic parameters, i.e. low serum HDL cholesterol and low albumin values), were also independently associated with all-cause mortality or heart failure hospitalizations in the total population ( $P < 0.05$  for all).

## **Conclusions**

In patients after hospitalization for acute heart failure, peripheral vascular indices were found to play a pivotal role in patients' prognosis and were independently associated with major adverse cardiovascular events. Higher arterial stiffness was associated with worse prognosis; carotid-femoral pulse wave velocity and central Pulse Pressure, were independently associated with mortality and heart failure hospitalizations at 6 months, respectively.

Echocardiographic indices of impaired left ventricular diastolic function increased left ventricular mass and congestion, as well as metabolic derangements were also independent predictors of major adverse cardiovascular events at 6 months.

Further research is needed to investigate whether a comprehensive management of acute heart failure patients (maybe differentially for HFrEF and HFpEF) aiming to improve the patients' cardiac and vascular function and metabolic profile, may ameliorate prognosis following an acute heart failure hospitalization.

### 13. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1

#### Δημοσιεύσεις σε ιατρικά περιοδικά οι οποίες σχετίζονται με το θέμα της παρούσας διδακτορικής διατριβής

- The prognostic role of aortic stiffness in patients hospitalized for an acute heart failure syndrome. Giannitsi S, Bougiakli M, Bechlioulis A, Kotsia A, Lakkas L, Girdis I, Pappas K, Chasiotis G, Bairaktari E, Kalogeropoulos A, Michalis LK, Naka KK. *Artery Research* Volume 27, Issue 1, March 2021, Pages 7 – 13, doi.org/10.2991/artres.k.200930.001
- 6-minute walking test: a useful tool in the management of heart failure patients. Giannitsi S, Bougiakli M, Bechlioulis A, Kotsia A, Michalis LK, Naka KK. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2019 Jan-Dec; 13:1753944719870084. doi: 10.1177/1753944719870084
- Endothelial dysfunction and heart failure: A review of the existing bibliography with emphasis on flow mediated dilation. Giannitsi S, Bougiakli M, Bechlioulis A, Naka K. *JRSM Cardiovasc Dis.* 2019 Apr 11;8:2048004019843047. doi: 10.1177/2048004019843047.

#### Ανακοινώσεις σε συνέδρια οι οποίες σχετίζονται με το θέμα της παρούσας διδακτορικής διατριβής

- Προφορική ανακοίνωση στο 18ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας 2017 με θέμα : Galectin-3 and cardiovascular function in patients with acute heart failure, A. Bechlioulis, S. Giannitsi, M. Bougiakli, G. Chasiotis, K. Kontodimou, A. Kotsia, E. Bairaktari, LK. Michalis, KK. Naka, η οποία αξιολογήθηκε να παρουσιαστεί ως μία από τις καλύτερες προφορικές ανακοινώσεις και κατέκτησε βραβείο. Η ίδια εργασία παρουσιάστηκε την ίδια χρονιά ως αναρτημένη ανακοίνωση στο Ευρωπαϊκό Συνέδριο Βιοχημείας.
- Προφορική ανακοίνωση στο 16ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας 2015 με θέμα: Predictors of 6-month readmission after a hospitalization for acute heart failure, M. Bougiakli, S. Giannitsi, A. Bechlioulis, I. Gkirdis, A. Kotsia, S. Antoniou, K. Pappas, LK. Michalis, KK. Naka.
- Προφορική ανακοίνωση στο 35ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο 2014 με θέμα: Predictors of major adverse cardiovascular events at 6 months after a



hospitalization for acute heart failure, M. Bougiakli, S. Giannitsi, A. Bechlioulis, I. Gkirdis, A. Kotsia, S. Antoniou, K. Pappas, LK. Michalis, KK. Naka.

- Προφορική ανακοίνωση στο 35ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο 2014 με θέμα: Predictors of performance on 6-minute walking test in patients hospitalized with an acute heart failure syndrome S. Giannitsi, M. Bougiakli, A. Bechlioulis, I. Gkirdis, A. Kotsia, L. Lakkas, S. Antoniou, K. Pappas, K.K. Naka, L.K. Michalis.
- Προφορική ανακοίνωση στο 35ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο 2014 με θέμα: Indices of vascular function in acute heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction S. Giannitsi, M. Bougiakli, A. Bechlioulis, I. Gkirdis, A. Kotsia, L. Lakkas, S. Antoniou, K. Pappas, KK. Naka, L.K. Michalis.
- Προφορική ανακοίνωση στο 35ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο 2014 με θέμα: Vascular function indices in acute heart failure patients. Differences between ischemic and non-ischemic etiology of heart failure M. Bougiakli, S. Giannitsi, A. Bechlioulis, I. Gkirdis, A. Kotsia, L. Lakkas, S. Antoniou, C.S. Katsouras, K.K. Naka, L.K. Michalis.
- Αναρτημένη ανακοίνωση στο 16ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας 2015 με θέμα: Predictors of 6-month readmission after a hospitalization for acute heart failure, , M. Bougiakli, S. Giannitsi, A. Bechlioulis, I. Gkirdis, A. Kotsia, S. Antoniou, K. Pappas, LK. Michalis, KK. Naka.
- Αναρτημένη ανακοίνωση στο 35ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο 2014 με θέμα: Predictors of 6-month mortality in patients hospitalized with an acute heart failure syndrome, S. Giannitsi, M. Bougiakli, A. Bechlioulis, I. Gkirdis, A. Kotsia, S. Antoniou, K. Pappas, LK. Michalis, KK. Naka.
- Αναρτημένη ανακοίνωση στο 35ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο Καρδιολογίας 2014 με θέμα: Predictors of major adverse cardiovascular events at 6 months after a hospitalization for acute heart failure, M. Bougiakli, S. Giannitsi, A. Bechlioulis, I. Gkirdis, A. Kotsia, S. Antoniou, K. Pappas, LK. Michalis, KK. Naka.
- Αναρτημένη ανακοίνωση στο Πανευρωπαϊκό Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας 2014 με θέμα: Vascular function indices in acute heart failure patients; differences between heart failure with reduced and preserved ejection fraction, M. Bougiakli, S. Giannitsi, A. Bechlioulis, I. Gkirdis, A. Kotsia, S. Antoniou, K. Pappas, LK. Michalis, KK. Naka.
- Αναρτημένη ανακοίνωση στο Πανευρωπαϊκό Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας 2014 με θέμα: Indices of vascular function in acute heart failure

patients; comparison between patients with ischemic and non-ischemic etiology of heart failure, M. Bougiakli, S. Giannitsi, A. Bechlioulis, I. Gkirdis, A. Kotsia, S. Antoniou, K. Pappas, LK. Michalis, KK. Naka.

- Αναρτημένη ανακοίνωση στο Πανερωπαϊκό Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας 2014 με θέμα: Predictors of major adverse cardiovascular events at 6 months after a hospitalization for acute heart failure, M. Bougiakli, S. Giannitsi, A. Bechlioulis, I. Gkirdis, A. Kotsia, S. Antoniou<sup>1</sup>, K. Pappas, LK. Michalis, KK. Naka.
- Αναρτημένη ανακοίνωση στο Πανερωπαϊκό Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας 2014 με θέμα: Predictors of 6-month mortality in patients hospitalized with an acute heart failure syndrome, S. Giannitsi, M. Bougiakli, A. Bechlioulis, I. Gkirdis, A. Kotsia, S. Antoniou, K. Pappas, LK. Michalis, KK. Naka.
- Αναρτημένη ανακοίνωση στο Πανερωπαϊκό Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας 2014 με θέμα: Vascular function indices in acute heart failure patients, differences between heart failure with reduced and preserved ejection function, S. Giannitsi, M. Bougiakli, A. Bechlioulis, I. Gkirdis, A. Kotsia, S. Antoniou, K. Pappas, LK. Michalis, KK. Naka.

## 14. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2

### ΔΗΛΩΣΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ ΚΑΙ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΟΣ ΣΤΗΝ ΜΕΛΕΤΗ ΜΕ ΤΙΤΛΟ: Μελέτη καταγραφής και παρακολούθησης ασθενών με Καρδιακή Ανεπάρκεια.

Το έντυπο αυτό έχει σκοπό να σας ενημερώσει για τη συμμετοχή σας στη μελέτη.

Τα στοιχεία του ιατρικού φακέλου σας δείχνουν ότι πάσχετε από καρδιακή ανεπάρκεια. Είναι γνωστό ότι η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί ένα σύνθετο κλινικό σύνδρομο το οποίο παραμένει μείζονος σημασίας ζήτημα της δημόσιας υγείας με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα ανάλογη με αυτή των κακοήθων ασθενειών (το 50% των ασθενών επιβιώνει κατά μέσο όρο τέσσερα χρόνια). Εξαιτίας του υψηλού επιπολασμού και των συχνών νοσηλείων, το κλινικό αυτό σύνδρομο ταξινομείται μεταξύ των πιο πολυδάπανων νοσημάτων. Στην Ελλάδα υπολογίζεται ότι οι νοσηλείες στο νοσοκομείο λόγω καρδιακής ανεπάρκειας απορροφούν το 2% των συνολικών δαπανών. Είναι λοιπόν σημαντικό να μελετηθούν προσεκτικά ασθενείς που πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια με σκοπό να εξαχθούν χρήσιμα συμπεράσματα σχετικά με δείκτες που ενδεχομένως επηρεάζουν την πρόγνωση και την εξέλιξη των ασθενών αυτών.

Η μελέτη μας θα διεξαχθεί στην Καρδιολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων και θα συμπεριλάβει ασθενείς άνω των 18 ετών οι οποίοι προσέρχονται στο νοσοκομείο με ιστορικό διαγνωσμένης ή συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας.

Σε αυτούς τους ασθενείς θα μελετηθούν κλινικοί, βιοχημικοί, και υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες όσον αφορά τον προγνωστικό τους ρόλο, καθώς και δείκτες λειτουργίας των περιφερικών αγγείων των οποίων θα μελετηθεί η συσχέτιση με την παθοφυσιολογία και εξέλιξη του συνδρόμου της Καρδιακής Ανεπάρκειας σε όλες της μορφές της. Απώτερος σκοπός της μελέτης είναι να συνεισφέρει στον προσδιορισμό κατάλληλων δεικτών που θα είναι χρήσιμοι στην κλινική πράξη για τον προσδιορισμό της μακροχρόνιας τελικής έκβασης του συνδρόμου των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια.

#### Διαδικασίες

Κατά την συμμετοχή σας στη μελέτη θα γίνει λήψη αίματος με στόχο την ανάλυση βιοχημικών και γενετικών παραγόντων. Το προσωπικό της μελέτης θα σας θέσει κάποια ερωτήματα σχετικά με τις συνθήκες της υγείας σας, το ιατρικό ιστορικό, το οικογενειακό ιστορικό και την εξέλιξη της θεραπείας. Επίσης η μελέτη περιλαμβάνει:

- Πλήρη και προσεκτική κλινική εξέταση.
- Μία ακτινογραφία θώρακος και ένα ηλεκτροκαρδιογράφημα αναφοράς.
- Δοκιμασία βαδίσματος 6 λεπτών, δηλαδή μια βόλτα σε ένα διάδρομο για 6 λεπτά για να αξιολογηθεί η ικανότητά σας στην άσκηση.

- Ένα πλήρες υπερηχογράφημα καρδιάς.
- Μία πρώτη εκτίμηση - μέτρηση αναφοράς της περιφερικής σας κυκλοφορίας (συγκεκριμένα θα μετρηθούν ο δείκτης ανακλώμενων κυμάτων, η ταχύτητα παλμικού κύματος, η σκληρία των αγγείων και η ροο - εξαρτώμενη αγγειοδραστικότητα της βραχιόνιας αρτηρίας σας). Όλοι οι παραπάνω δείκτες μετρώνται με αναίμακτες, μη επεμβατικές μεθόδους. Στον ασθενή εφαρμόζεται μια περιχειρίδα, patch για συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή και η κεφαλή του υπερήχου ή το τονόμετρο αναλόγως κάθε φορά. Ο ασθενής από τη μεριά του οφείλει να βοηθάει τον εξεταστή με το να ξαπλώσει στο εξεταστικό κρεβάτι ήρεμος, χωρίς να μεταβάλλει τη θέση του, καθώς επίσης να μην έχει καταναλώσει φαγητό, ποτό, καφέ και αλκοόλ τουλάχιστον μία ώρα πριν την εξέταση.
- Περιοδικές επισκέψεις στο Ιατρείο Καρδιακής Ανεπάρκειας ή τηλεφωνική επικοινωνία κάθε 3 μήνες για επανεκτίμηση της κατάστασης της υγείας σας.
- Μια επίσκεψη μετά από 6 μήνες θεραπείας για την επανεκτίμηση της κατάστασης της υγείας σας. Κατά τη διάρκεια αυτής της επίσκεψης θα επαναλάβετε την δοκιμασία βαδίσματος 6 λεπτών, θα υποβληθείτε εκ νέου στις εξετάσεις των υπερήχων και θα ληφθεί άλλο ένα δείγμα αίματος για ανάλυση των βιοδεικτών.

## Οφέλη

Δεδομένου ότι πρόκειται για μια μελέτη καταγραφής και παρακολούθησης δεν αναμένονται συγκεκριμένα οφέλη για σας. Ωστόσο, η κατάσταση της υγείας σας θα ελέγχεται τακτικά, πράγμα που θα μπορούσε να οδηγήσει στην έγκαιρη ανίχνευση πιθανών νέων συμβάντων. Σχετικά με τα μακροπρόθεσμα οφέλη, η μελέτη μπορεί να δώσει επιστημονικά δεδομένα, τα οποία μπορεί να εφαρμοστούν τόσο σε εσάς όσο και σε άλλους ασθενείς με στόχο μια πιο λεπτομερή καταγραφή της κατάστασής του κάθε ασθενούς, και αναλόγως των τιμών κάποιων δεικτών να καθοριστεί με μεγαλύτερη λεπτομέρεια η πρόγνωση και εξέλιξή του .

Η συμμετοχή σας στη μελέτη είναι εθελοντική και μπορείτε να αποχωρήσετε, χωρίς συνέπειες και χωρίς καμιά επιβάρυνση για την παρεχόμενη περίθαλψη, όποτε εσείς το επιθυμήσετε. Σε περίπτωση αποχώρησής σας από την μελέτη και εάν το επιθυμείτε θα καταστρέφονται όλα τα δείγματα αίματος σας και τα αποτελέσματα των υπερηχογραφικών μελετών και όλων των εξετάσεων στις οποίες είχατε υποβληθεί μέχρι τη στιγμή της διαγραφής σας από τη μελέτη.

## Κίνδυνοι και προβλήματα

Ο μόνος κίνδυνος - επεμβατική πράξη είναι η αιμοληψία η οποία ούτως ή άλλως είναι απαραίτητη στα πλαίσια της αντιμετώπισης της νόσου σας.

## Προσωπικά δεδομένα

Τα βιολογικά δείγματα και οι πληροφορίες σχετικά με εσάς θα προσδιοριστούν από έναν κωδικό (όχι ονομαστικά). Τα δεδομένα από τα δείγματα αυτά θα παρουσιάζονται πάντοτε ανώνυμα. Μόνο διαπιστευμένο προσωπικό θα είναι σε θέση να συνδέσει τον κωδικό αυτό με το ονοματεπώνυμο ενός συμμετέχοντα στην έρευνα μας σύμφωνα με την ισχύουσα νομοθεσία (Νόμος περί προστασίας

προσωπικών δεδομένων Ν. 2472/1997 και τροποποιήσεις βάσει του Ν.3783/2009). Τα βιολογικά δείγματα κωδικοποιημένα ώστε να διασφαλίζεται η ανωνυμία θα μεταφέρονται σε εξειδικευμένα κέντρα στα πλαίσια της μελέτης.

### Προσωπικές πληροφορίες και τα αποτελέσματα

Οι ερευνητές που συμμετέχουν σε αυτή τη μελέτη εγγυώνται την επιστημονική ακεραιότητα όσον αφορά την επεξεργασία και ερμηνεία των δεδομένων της μελέτης. Οι προσωπικές σας πληροφορίες δεν θα ανακοινωθούν σε κανέναν (εκτός από τις περιπτώσεις που προβλέπονται από το νόμο).

Αν έχετε οποιοσδήποτε απορίες σχετικά με αυτήν την έρευνα, τα δικαιώματά σας ως συμμετέχοντα, καθώς και την απόσυρση σας από την έρευνα, μπορείτε να επικοινωνήσετε ανά πάσα στιγμή, με τους υπογράφοντες ερευνητές:

Καθ. / Ιατρός. ....

Αριθμός τηλεφώνου ....

### ΕΝΤΥΠΟ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ

Έχω διαβάσει το ενημερωτικό φυλλάδιο, γνωρίζω το στόχο της μελέτης και όλες οι απορίες μου έχουν συζητηθεί ικανοποιητικά. Δέχομαι να συμμετάσχω στη μελέτη με τίτλο : Μελέτη καταγραφής και παρακολούθησης ασθενών με Καρδιακή Ανεπάρκεια.

Καταλαβαίνω ότι η συγκατάθεση μου για τη συμμετοχή μου στη μελέτη είναι εθελοντική και μπορώ να αποχωρήσω, χωρίς συνέπειες και χωρίς καμιά επιβάρυνση για την παρεχόμενη περίθαλψη, όποτε εγώ το επιθυμήσω. Σε περίπτωση αποχώρησής μου από την μελέτη και εάν το επιθυμήσω θα καταστρέφονται όλα τα δείγματα αίματος μου καθώς και τα αποτελέσματα όλων των εξετάσεων στις οποίες θα έχω υποβληθεί μέχρι εκείνη τη στιγμή.

1. Αντλαμβάνομαι ότι τα βιολογικά δείγματα, κωδικοποιημένα ώστε να διασφαλίζεται η ανωνυμία θα αποστέλλονται σε εξειδικευμένα κέντρα στα πλαίσια της μελέτης.

ΣΥΜΦΩΝΩ

ΔΕΝ ΣΥΜΦΩΝΩ

2. Συμφωνώ να ενημερώνομαι σχετικά με το γενικό αποτελέσματα της μελέτης καθώς και να ενημερώνω τους ιατρούς της μελέτης για μεταβολές στην κατάσταση της υγείας μου ή συμμετοχή μου σε άλλες μελέτες.

ΣΥΜΦΩΝΩ

ΔΕΝ ΣΥΜΦΩΝΩ

3. Συμφωνώ να ενημερώνομαι για τα νέα και χρήσιμα αποτελέσματα σχετικά με την νόσο μου που προκύπτουν από αυτές τις βιολογικές μελέτες.

ΣΥΜΦΩΝΩ

ΔΕΝ ΣΥΜΦΩΝΩ

Ο υπογεγραμμένος ... .. έχοντας διαβάσει και κατανοήσει αυτό το έντυπο το δίνω την επιγνώσει συναίνεση μου σχετικά

με το πρωτόκολλο της μελέτης και συμφωνώ εκούσια και ελεύθερα να συμμετάσχω σε αυτή.

Έχω λάβει ένα αντίγραφο του δελτίου πληροφοριών και έντυπο συγκατάθεσης.

Τόπος ..... Ημερομηνία ... ..  
.....

Υπογραφή του ασθενούς ... ..  
.....

Όνομα του ασθενούς ... ..  
.....

Επιβεβαιώνω ότι έχω δώσει κάθε απαραίτητη και ζητούμενη εξήγηση στον ασθενή της μελέτης με σαφή και κατανοητό τρόπο.

Τόπος ..... Ημερομηνία ... ..  
.....

Υπογραφή του ιατρού ... ..  
.....

Όνομα του ιατρού ... ..

## 15. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 3

**ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ**

<b>ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΑΣΘΕΝΟΥΣ:</b>
<b>ΚΩΔΙΚΟΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ (ΘΑΛΑΜΟΣ):</b>
<b>ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ:</b>
<b>ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΥΠΟΓΡΑΦΗΣ ΕΓΓΡΑΦΟΥ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ:</b>
<b>ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΙΑΤΡΟΣ ΠΟΥ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΕΙ ΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ:</b>

**ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

<b>ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ:</b>	<b>ΗΛΙΚΙΑ:</b>
<b>ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ:</b>	
<b>ΤΗΛΕΦΩΝΟ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ:</b>	

**ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΚΑ**

<b>ΕΤΟΣ 1<sup>ΗΞ</sup> ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΚΑ:</b>	<b>ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΝΟΣΟΥ (ΕΤΗ):</b>
<b>ΜΟΡΦΗ ΚΑ (ΚΥΚΛΩΣΤΕ Ο,ΤΙ ΤΑΙΡΙΑΖΕΙ):</b>	1. ΜΟΝΟ ΑΡΙΣΤΕΡΗ
	2. ΜΟΝΟ ΔΕΞΙΑ
	3. ΟΛΙΚΗ
<b>ΤΥΠΟΣ ΚΑ (ΚΥΚΛΩΣΤΕ Ο,ΤΙ ΤΑΙΡΙΑΖΕΙ):</b>	1. HF <sub>r</sub> EF (ΚΕ<40%)
	2. HF <sub>p</sub> EF (ΚΕ ≥50%)
	3. HF <sub>m</sub> rEF (ΚΕ 40-49%)
<b>ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ (ΚΥΚΛΩΣΤΕ Ο,ΤΙ ΤΑΙΡΙΑΖΕΙ):</b>	1. ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ
	2. ΔΙΑΤΑΤΙΚΗ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ
	3. ΑΛΛΗ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ - ΠΟΙΑ ?
	4. ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ
	5. ΒΑΛΒΙΔΟΠΑΘΕΙΑ - ΠΟΙΑ ?
	6. ΔΕΞΙΑ ΚΑ ΛΟΓΩ ΠΝ/ΘΕΙΑΣ - ΠΟΙΑΣ?
	7. ΑΓΝΩΣΤΗ ΑΙΤΙΑ - ΥΠΟ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ
	8. ΑΛΛΟ
<b>ΚΥΡΙΟ ΣΥΜΠΤΩΜΑ ΠΟΥ ΟΔΗΓΗΣΕ ΣΕ ΑΠΟΡΡΥΘΜΙΣΗ ΚΑ</b>	1. ΕΠΙΔΕΙΝΩΣΗ ΔΥΣΠΝΟΙΑΣ ΑΠΟ ..... ΣΕ .....
	2. ΠΡΩΤΟΕΜΦΑΝΙΖΟΜΕΝΗ ΔΥΣΠΝΟΙΑ
	3. ΟΙΔΗΜΑΤΑ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ
	4. ΠΛΕΥΡΙΤΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ Η' ΑΣΚΙΤΗΣ
	5. ΜΕΓΑΛΗ ΚΑΤΑΒΟΛΗ – ΑΔΥΝΑΜΙΑ
	6. ΟΞΥ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟ ΟΙΔΗΜΑ
	7. ΚΑΡΔΙΟΓΕΝΗΣ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ
	8. ΑΡΡΥΘΜΙΑ / ΣΥΓΚΟΠΗ (ΚΥΚΛΩΣΤΕ)

	9. ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΕΝΗ ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΓΙΑΤΙ?
	10. ΑΛΛΟ - ΠΟΙΟ?
Κλινικό profile ασθενούς κατά την εισαγωγή του στο νοσοκομείο (ταξινόμηση κατά ESC)	1. ΜΗ ΑΝΤΙΡΡΟΠΟΥΜΕΝΗ ΧΡΟΝΙΑ ΚΑ
	2. ΟΞΥ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟ ΟΙΔΗΜΑ
	3. ΟΞΥ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ
	4. ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΚΑ
	5. ΚΑΡΔΙΟΓΕΝΗΣ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ
	6. ΔΕΞΙΑ ΚΑ
Κλινική ταξινόμηση Forrester κατά την εισαγωγή του στο νοσοκομείο	1. νορμοογκαιμία με καλή παροχή (dry & warm)
	2. συμφόρηση με καλή παροχή (wet & warm)
	3. συμφόρηση με μειωμένη παροχή (wet & cold)
	4. υποογκαιμία με μειωμένη παροχή (dry & cold)
	5. δεν ξέρω / δεν μπορώ να καταλάβω
ΑΙΤΙΟ ΑΠΟΡΡΥΘΜΙΣΗΣ ΚΑ	1. διακοπή ΦΑ
(κυκλώστε όσα ταιριάζουν)	2. μη συμμόρφωση με πρόσληψη αλατιού/ υγρών/αλκοόλ
	3. όχι καλή χρόνια ρύθμιση/αντίσταση στη ΦΑ
	4. επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας
	5. λοίμωξη αναπνευστικού ή άλλη?
	6. πυρετός
	7. αρρυθμιστη ΑΠ
	8. ισχαιμία ή έμφραγμα μυοκαρδίου
	9. πνευμονική εμβολή
	10. μεγάλη δόση φαρμάκων με APN ινóτροπη δράση
	11. μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη ή κορτικοστεροειδή
	12. αναιμία
	13. νέα κοιλιακή μαρμαρυγή ή κοιλιακή ταχυκαρδία
	14. μεγάλη βραδυκαρδία ή βραδυαρρυθμία
	15. νέα διαταραχή θυρεοειδούς
	16. άλλη - ποια?
ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΚΑΤΑ ΝΥΧΑ (ΣΤΗΝ ΤΩΡΙΝΗ ΕΞΕΤΑΣΗ):	I II III IV σοβαρή ορθόπνοια



ΠΡΟΗΓΗΘΕΙΣΕΣ ΝΟΣΗΛΕΙΕΣ ΚΑ ΣΤΟ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΟ ΕΤΟΣ (ΠΟΤΕ, ΓΙΑΤΙ, ΜΕ ΠΟΙΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ, ΤΙ ΕΚΒΑΣΗ, ΠΟΙΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ ΕΓΙΝΑΝ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ, ΕΛΑΒΕ ΙΝΟΤΡΟΠΑ?)			
1.			
ΕΧΕΙ ΕΜΦΥΤΕΥΜΕΝΗ ΣΥΣΚΕΥΗ:                    ΝΑΙ (ΙΑΤΡΟΣ:                    )                    ΟΧΙ			
1. ΒΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣ - ΕΙΔΟΣ?	ΠΟΤΕ	ΓΙΑΤΙ	
2. ICD	ΠΟΤΕ	ΓΙΑΤΙ	
3. CRT	ΠΟΤΕ	ΓΙΑΤΙ	
4. CRT – ICD	ΠΟΤΕ	ΓΙΑΤΙ	
ΠΑΡΟΞΥΣΜΙΚΗ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΑΠΟ ΠΟΤΕ
ΧΡΟΝΙΑ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΑΠΟ ΠΟΤΕ
ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ ΤΟΥΣ ΤΕΛΕΥΤΑΙΟΥΣ 12 ΜΗΝΕΣ	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΠΟΣΑ ΚΙΛΑ?

**ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ**

Ιστορικό Δυσλιπιδαιμίας ΝΑΙ / ΟΧΙ  
( $\geq 2$  μετρήσεις ολικής χοληστερόλης  $\geq 200\text{mg/dl}$  ή/και TRG  $\geq 150\text{mg/dl}$  ή υπό αντιλιπιδαιμική αγωγή)

Ιστορικό Υπέρτασης ΝΑΙ / ΟΧΙ  
(2 φορές μέτρηση ΣΑΠ  $\geq 140\text{mmHg}$  και ΔΑΠ  $\geq 90\text{mmHg}$  ή υπό αντιυπερτασική αγωγή)

Ιστορικό Σακχαρώδη Διαβήτη ΝΑΙ / ΟΧΙ Διάρκεια (έτη)

(γλυκόζη νηστείας  $\geq 125\text{mg/dl}$  ή οποιαδήποτε γλυκόζη  $> 180\text{mg/dl}$  ή υπό αντιδιαβητική αγωγή)

Χωρίς ΣΔ	0	
Με δίαιτα μόνο	1	
Με δισκία	2	
Υπό ινσουλίνη	3	από πότε

Ηλικία Εμμηνόπαυσης: \_\_\_\_\_

Οικογενειακό Ιστορικό ΣΝ ΝΑΙ / ΟΧΙ

Οικογενειακό Ιστορικό ΚΑ ΝΑΙ / ΟΧΙ λεπτομέρειες:

Ιστορικό Καπνίσματος

Ποτέ	0
Στο παρελθόν - διακοπή $> 1$ έτος	1
Ενεργός ή διακοπή $< 1$ έτος	2
Πόσα πακέτα - πόσα έτη	

Ιστορικό Κατανάλωσης Αλκοόλ

κατανάλωση περιστασιακή ή καμία	0
$\leq 1-2$ ποτήρι/μέρα (μέτρια)	1
$> 2-3$ ποτήρια/μέρα	2
Υπέρμετρη κατανάλωση	3

Γνωστό Ιστορικό Στεφανιαίας Νόσου/Λεπτομέρειες (πότε, τι, εξέλιξη)

Ηχ STEMI	
Ηχ Non STEMI	
Ηχ Ασταθούς Στηθάγχη	
Ηχ Σταθερής Στηθάγχης	
Ηχ PCI	
Ηχ CABG	
Απλά έκανε στεφανιογραφία στο παρελθόν	

**ΆΛΛΑ ΣΥΝΥΠΑΡΧΟΝΤΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ**

Πάθηση	Πότε έγινε η διάγνωση	Λαμβάνει ΦΑ?	Νοσηλείες / έκβαση / ιατρός / σχόλια
1. ΑΕΕ / ΠΙΕ			
2. Περιφερική Αγγειοπάθεια			
3. ΧΝΝ			
4. ΧΑΠ			
5. Αναιμία			
6. Ηπατοπάθεια			
7. Πεπτικό Έλκος			
8. Κατάθλιψη			
9. Κακοήθεια			
10. Υποθυρεοειδισμός			
11. Υπερθυρεοειδισμός			
12. Ψυχιατρικά νοσήματα			
13. Άλλη/ποια			

**Χρόνια Φαρμακευτική Αγωγή**

Φάρμακα ΣΝ/ΚΑ	ΝΑΙ - ΣΚΕΥΑΣΜΑ – δόσεις-διάρκεια	ΟΧΙ – γιατί
ΑΜΕΑ		
ΑΤΙΙ αναστολείς		
β-αποκλειστές		
Αντ/στές αλδοστερόνης		
Διουρητικά αγκύλης		
Διουρητικά θειαζιδικά		
Μετολαζόνη		
Δακτυλίτιδα		
Νιτρώδη		
Αντ/στής ασβεστίου		
Αμιωδαρόνη		
Άλλα φάρμακα -τι		
<b>ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ</b>		

Διγουανίδια		
Θειαζολιδινεδιόνης		
Σουλφονουλορίες		
Ινσουλίνη		
Αντιαμοπεταλιακά		
Αντιπηκτικά		
Στατίνες		
Φιβράτες		
Ω-3 λιπαρά οξέα		
Άλλα φάρμακα -τι		

Παρεντερική θεραπεία κατά τη νοσηλεία		
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ	ΝΑΙ - γιατί?	ΟΧΙ
Διουρητικά iv		
Νιτρώδη iv		
Δοβουταμίνη		
Λεβοσιμεντάνη		
Ντοπαμίνη		
Νοραδρεναλίνη		
Μιλρινόνη/ενοξιμόνη		
IABP		
CPAP / BIPAP		
Διασωλήνωση		
ΔΕ καθετηριασμός (Swan-Ganz)		
Βηματοδότης		
CRT		
ICD		
Εξωνεφρική κάθαρση		
Στεφανιογραφία		
PCI		
CABG		

Αλλαγές στη ΦΑ μετά την εισαγωγή:

**ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ****ΣΩΜΑΤΟΜΕΤΡΙΚΑ**

Βάρος (kg)	
Ύψος (cm)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	
Περίμετρος Μέσης	
Περίμετρος Ισχίων	
Waist-Hip-Ratio	
ΣΑΠ (mmHg)	
ΔΑΠ (mmHg)	
Pulse pressure	
ΚΣ (bpm)	

**ΗΛΕΚΤΡΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΗΜΑ** (ημερομηνία: )

Ρυθμός	1. SR	Block	1. ΟΧΙ
	2. AF		2. RBBB
	3. PPM		3. LBBB
Συχνότητα (bpm)			4. IVCD
Εύρος QRS (ms)			
Υπερτροφία AP	1. ΟΧΙ		
	2. ΝΑΙ		

**ΑΠΛΗ ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΑ ΘΩΡΑΚΟΣ** (ημερομηνία: )

ΚΑΡΔΙΟΜΕΓΑΛΙΑ	ΝΑΙ	ΟΧΙ
ΣΥΜΦΟΡΗΣΗ ΠΥΛΩΝ	ΝΑΙ	ΟΧΙ
ΑΝΑΣΤΡΟΦΗ ΑΓΓΕΙΩΣΗΣ	ΝΑΙ	ΟΧΙ
ΟΞΥ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟ ΟΙΔΗΜΑ	ΝΑΙ	ΟΧΙ

**ΣΤΕΦΑΝΙΟΓΡΑΦΙΑ** (ημερομηνία: ) ΔΕΝ ΕΓΙΝΕ

ΑΓΓΕΙΟ	ΜΕΓΑΛΥΤΕΡΗ ΣΤΕΝΩΣΗ (%)
ΣΤΕΛΕΧΟΣ	
LAD	
LCX / OM	
RCA / PDA	
ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΓΓΕΙΩΝ ΜΕ ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ ΣΤΕΝΩΣΗ (>70%):	

## ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

ΕΞΕΤΑΣΗ	ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ 1 <sup>η</sup>	ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ 2 <sup>η</sup>
HCT		
Hb		
MCV		
RCDW		
WBC		
PLTs		
INR		
D-Dimers		
TKE		
CRP		
Glc		
Ure		
Cre		
Na		
K		
Ca		
P		
Mg		
Urate		
CHOL		
HDL		
TRG		
LDL		
AST/SGOT		
ALT/SGPT		
γ-GT		
ALP		
LDH		
CK		
CK-MB		
TBIL		
DBIL		
TPr		
ALBUMIN		
T3		
FT4		
TSH		
HBA1c		
Fe		

Ferritin		
TIBC		
B12		
Folate		
Troponin I		
BNP		
NT-Pro BNP		
Ure / Albumin urine		

**ΕΚΒΑΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ**

Ημερομηνία εξόδου από Νοσοκομείο: \_\_\_\_\_

Μέρες νοσηλείας: \_\_\_\_\_

Σημαντικές παρεμβάσεις / συμβάντα κατά τη νοσηλεία ασθενούς (λεπτομέρειες δίπλα)

Εισαγωγή ΜΕΠΚ – γιατί ?

Ινóτροπα – ποιο ?

Αερισμός ? - γιατί?

Συσκευή αρρυθμιολογική – ποια ?

Εξωνεφρική κάθαρση – ποια ?

Απώλεια αίματος / μετάγγιση?

Υπέστη ΑΕΕ

Ανακοπή που ανένηψε – γιατί ?

Θάνατος

Άλλο ?

Οδηγίες ΦΑ κατά το εξιτήριο (προτιμάται φωτοτυπία ενημερωτικού) - κυκλώστε

Υγιεινοδιαιτητικές οδηγίες (αλάτι, αλκοόλ, καπνός, ΑΠ, ζύγιση, νερό)

β-αποκλειστές έλαβαν ή δεν έλαβαν λόγω αντένδειξης

ACEis ή ARBs έλαβαν ή δεν έλαβαν λόγω αντένδειξης

Ανταγωνιστές αλδοστερόνης πήραν ή δεν πήραν λόγω αντένδειξης

Άλλα σχόλια

**FOLLOW UP ΑΣΘΕΝΩΝ**

Επικοινωνία στους 6 μήνες \_\_\_\_\_ επίσκεψη / τηλέφωνο

Κλινική εκτίμηση

Συμπτώματα ΝΥΗΑ I II III IV

Οιδήματα κάτω άκρων ή αλλού NAI OXI

Σοβαρή υπόταση NAI OXI

ΑΕ της ΦΑ NAI OXI Ποια \_\_\_\_\_

Αλλαγές στη ΦΑ (ποιες, γιατί) \_\_\_\_\_

Νέα εισαγωγή στο Νοσοκομείο για ΚΑ (πότε, γιατί, έκβαση) \_\_\_\_\_

Νέο OEM (πότε, γιατί, έκβαση) \_\_\_\_\_

ΑΕΕ

Θάνατος

Συμπληρωματικά σχόλια για όποια από τα παραπάνω:

**ΜΕΛΕΤΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ**

## Κριτήρια Αποκλεισμού

1. κοιλιακή μαρμαρυγή τώρα
2. οξύ στεφανιαίο σύνδρομο στην εισαγωγή
3. σοβαρή πρωτογενής βαλβιδική νόσος (που προκάλεσε την ΚΑ)
4. ενεργός μυοκαρδίτιδα
5. διηθητική ή υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια
6. μη ελεγχόμενη ταχυαρρυθμία
7. συγγενής καρδιοπάθεια
8. τελικού σταδίου κακοήθεια
9. σοβαρό ενεργό αυτοάνοσο νόσημα
10. μη ελεγχόμενη θυρεοειδοπάθεια
11. κατάχρηση ουσιών
12. δεν επιθυμεί ο ασθενής

**ΠΛΗΡΗΣ ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ**

Βάρος (kg)		Ακρόαση πνευμόνων	1. Χωρίς τρίζοντες
Ύψος (cm)			2. Τρίζοντες βάσεων
BMI (kg/m <sup>2</sup> )			3. Μέτρια / σοβαρή πνευμονική συμφόρηση
Περίμετρος Μέσης (cm)		Ακρόαση καρδιάς	1. Φυσιολογικοί τόνοι
Περίμετρος Ισχίων (cm)			2. Τρίτος τόνος / καλπαστικός ρυθμός
Waist-Hip-Ratio			3. Συστολικό φύσημα MR / TR
ΣΑΠ (mmHg)			4. Άλλα φυσήματα
ΔΑΠ (mmHg)		Διάταση σφαγιτίδων	1. ΟΧΙ < 8
Pulse pressure (mmHg)			2. ΝΑΙ >8
ΚΣ (bpm)		Οιδήματα	1. Μόνο στα σφυρά
Ψυχρά άκρα	1. ΟΧΙ		2. Κάτω από γόνατο
	2. ΝΑΙ		3. Πάνω από το γόνατο
			4. Ανά σάρκα
		Ηπατομεγαλία	1. ΟΧΙ                      2. ΝΑΙ



		Ορθοστατική υπόταση (πτώση ΣΑΠ > 20 mmHg και/ή αύξηση ΚΣ >10 bpm)	1. ΟΧΙ	2. ΝΑΙ
--	--	--	--------	--------

**SIX MINUTE WALKING TEST** (ημερομηνία: \_\_\_\_\_ ) ΔΕΝ ΕΓΙΝΕ

Σύνολο μέτρων που βάδισε ο ασθενής		
Παράμετροι	Ηρεμία	τέλος βάδισης
ΚΣ		
ΣΑΠ		
ΔΑΠ		
Κορεσμός		
Σχόλια		

**ΆΛΛΕΣ ΠΑΡΑΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ**

SPECT μυοκαρδίου: ημ/νία \_\_\_\_\_

Αποτέλεσμα \_\_\_\_\_

Λεπτομέρειες \_\_\_\_\_

Δοκιμασία κόπωσης: ημ/νία \_\_\_\_\_

METS \_\_\_\_\_

Αποτέλεσμα \_\_\_\_\_

**ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΑΓΓΕΙΩΝ** (κυκλώστε εάν έχει γίνει - πλήρης έκθεση στο φάκελο)

Μετά την αιμοδυναμική και αναπνευστική σταθεροποίηση του ασθενούς

Σφυροβραχιόνιος δείκτης (Ankle-brachial Index - ABI)

Ταχύτητα παλμικού κύματος κατά μήκος της αορτής (Carotid - femoral pulse wave velocity - PWV)

Δείκτης ανακλώμενων κυμάτων (Augmentation Index - AIx)

Εκτιμώμενες πιέσεις στην κεντρική αορτή (Central aortic blood pressures)

Ευενοδοτικότητα μεγάλων και μικρών αρτηριών (large and small artery compliance)

Ενδοθηλιο - εξαρτώμενη και μη αγγειοδιαστολή στη βραχιόνια αρτηρία (brachial artery flow-mediated dilation - bFMD)

# ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ ΚΑΡΔΙΑΣ

	ΟΝΟΜΑ:				
ΗΛΙΚΙΑ:		ΤΗΛ:			
ΚΩΔ. ΚΑΣΕ-ΤΑΣ.:		ΚΛΙΝΙΚΗ:			
ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦ.:	Ρυθμός: _____ Συχνότητα: _____ /λεπτό				
2-D μετρήσεις	φ.τ.	Doppler μετρήσεις			
Αορτική ρίζα (mm)	20-38	Ανιούσα αορτή (mm) Sinus Valsalva ST junction Ευθύ τμήμα			
Αορτική τόξα (mm)		Διαμτροειδική ροή	E (m/s)	A (m/s)	DT PHT
Αριστ. κόλπος (mm) ml cm <sup>2</sup>	10-39	Δραστικό στόμιο μι-τροειδούς (cm <sup>2</sup> )	Max grad (mmHg) Mean grad (mmHg)		
Μεσοκοιλ. Διά-φραγμα (mm)	6-11	Ροή Πνευμονικών φλεβών (cm/s)	S	D	R
Οπίσθ. Τσίχλα (mm)	6-11	LVOT ροή	V <sub>max</sub>	VTI	Max grad
Τελοδιαστολική Διάμετρος Αριστεράς Καιλίας (mm)	36-56	Ροή Αορτής	V <sub>max</sub>	VTI	
Τελοσυστολική Διάμετρος Αριστεράς Καιλίας (mm)	24-40	Δραστικό στόμιο α-ορτικής (cm <sup>2</sup> )	Max grad (mmHg) Mean grad (mmHg)		
Κλασματική βρά-χυνση (%)	29-37	V max τριγλώχ. (m/s)	IVC (mm) PASP (mmHg)		
Κλάσμα Εξώθ. (%)	55-70	Ροή πνευμονικής αρ-τηρίας	V <sub>max</sub>	VTI	Max grad
Τελοδιαστολ Διάμετρο Δεξιάς Καιλίας (cm)	26-33 <80	Λόγος πνευμονικής προς συστηματική παροχή (Qp/Qs)			
PV S / D (cm/s)					
PV A time (ms)					
Διάμετρος χώρων εξώθου κοιλιών (mm)	Ταχύτητα δακτυλίου (TDI, cm/s)	Sa	Ea	La	
	Μιτροειδής (septal)				
	Μιτροειδής (lateral)				
	E/Ea				TAPSE (mm)
	Τριγλώχινα				

### ΑΡΙΣΤΕΡΑ ΚΟΙΛΙΑ

PARASTERNAL LONG AXIS      PARASTERNAL SHORT AXIS  
APICAL FOUR CHAMBER      APICAL TWO CHAMBER

### ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΕΣ ΒΑΛΒΙΔΩΝ

AR:                      PHT (AR) ms:  
MR:  
TR:  
PR:                      Acc. Time (ms)

### ΠΕΡΙΚΑΡΔΙΑΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ

ΣΧΟΛΙΑ

**FOLLOW UP ΑΣΘΕΝΩΝ (1/3) σύντομα μετά το εξιτήριο**

Ημερομηνία \_\_\_\_\_ επόμενης \_\_\_\_\_ προγραμματισμένης \_\_\_\_\_ επίσκεψης \_\_\_\_\_

Κλινική εκτίμηση

Συμπτώματα ΝΥΧΑ I II III IV

Οιδήματα κάτω άκρων ή αλλού NAI OXI

Σοβαρή υπόταση NAI OXI

ΑΕ της ΦΑ NAI OXI

Ποια \_\_\_\_\_

Βάρος \_\_\_\_\_

ΑΠ \_\_\_\_\_

Άλλα σχόλια

Αλλαγές στη ΦΑ

**FOLLOW UP ΑΣΘΕΝΩΝ (2/3) στους 3 μήνες από τη νοσηλεία**

Ημερομηνία \_\_\_\_\_

Κλινική εκτίμηση

Συμπτώματα ΝΥΧΑ I II III IV

Οιδήματα κάτω άκρων ή αλλού NAI OXI

Σοβαρή υπόταση NAI OXI

ΑΕ της ΦΑ NAI OXI

Ποια \_\_\_\_\_

Αλλαγές στη ΦΑ (ποιες, γιατί) \_\_\_\_\_

Νέα εισαγωγή στο Νοσοκομείο για ΚΑ (πότε, γιατί, έκβαση) \_\_\_\_\_

Νέο OEM (πότε, γιατί, έκβαση) \_\_\_\_\_

ΑΕΕ

Θάνατος

Συμπληρωματικά σχόλια για όποια από τα παραπάνω:

**SIX MINUTE WALKING TEST** (ημερομηνία: \_\_\_\_\_ ) ΔΕΝ ΕΓΙΝΕ

Σύνολο μέτρων που βάδισε ο ασθενής		
Παράμετροι	Ηρεμία	τέλος βάρδισης
ΚΣ		
ΣΑΠ		
ΔΑΠ		
Κορεσμός		
Σχόλια		

**ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΑΓΓΕΙΩΝ στους 3 μήνες (κυκλώστε εάν έχει γίνει - πλήρης έκθεση στο φάκελο)**

Σφυροβραχιόνιος δείκτης (Ankle-brachial Index - ABI)

Ταχύτητα παλμικού κύματος κατά μήκος της αορτής (Carotid-femoral pulse wave velocity - PWV)

Δείκτης ανακλώμενων κυμάτων (Augmentation Index - AIx)

Εκτιμώμενες πιέσεις στην κεντρική αορτή (Central aortic blood pressures)

Ευενδοτότητα μεγάλων και μικρών αρτηριών (large and small artery compliance)

Ενδοθηλιο-εξαρτώμενη και μη αγγειοδιαστολή στη βραχιόνια αρτηρία (brachial artery flow-mediated dilation – bFMD)

**ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ στους 3 μήνες**

Βάρος (kg)		Ακρόαση πνευμόνων	1. Χωρίς τρίζοντες
Ύψος (cm)			2. Τρίζοντες βάσεων
BMI (kg/m <sup>2</sup> )			3. Μέτρια / σοβαρή πν. Συμφορηση
Περίμετρος Μέσης (cm)		Ακρόαση καρδιάς	1. Φυσιολογικοί τόνοι
Περίμετρος Ισχίων (cm)			2. Τρίτος τόνος / καλπαστικός ρυθμός
Waist-Hip-Ratio			3. Συστολικό φύσημα MR / TR
ΣΑΠ (mmHg)			4. Άλλα φυσήματα
ΔΑΠ (mmHg)		Διάταση σφαγιτίδων	1. ΟΧΙ < 8
Pulse pressure (mmHg)			2. ΝΑΙ >8
ΚΣ (bpm)		Οιδήματα	1. Μόνο στα σφυρά
Ψυχρά άκρα	1. ΟΧΙ		2. Κάτω από γόνατο
	2. ΝΑΙ		3. Πάνω από το γόνατο
			4. Ανά σάρκα
		Ηπατομεγαλία	1. ΟΧΙ                      2. ΝΑΙ
		Ορθοστατική υπόταση (πτώση ΣΑΠ > 20 mmHg και/ή αύξηση ΚΣ > 10 bpm)	1. ΟΧΙ                      2. ΝΑΙ

## ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ ΚΑΡΔΙΑΣ

		ΟΝΟΜΑ:					
ΗΛΙΚΙΑ:		ΤΗΛ:					
ΚΩΔ. ΚΑΣΕ-ΤΑΣ.:		ΚΛΙΝΙΚΗ:					
ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦ.:	Ρυθμός: Συχνότητα: /λεπτό						
2-D μετρήσεις	φ.τ.	Doppler μετρήσεις					
Αορτική ρίζα (mm)	20-38	Ανοσία αορτή (mm) Sinus Valsalva ST junction Ευθύ τμήμα					
Αορτικό τόξο (mm)		Διαμτροειδική ροή		E (m/s)	A (m/s)	DT	PHT
Αριστ. κόλπος (mm) ml cm <sup>2</sup>	10-39	Δραστικό στόμιο μι-τροειδούς (cm <sup>2</sup> )		Max grad (mmHg): Mean grad (mmHg):			
Μεσοκοιλ. Διά-φραγμα (mm)	6-11	Ροή Πνευμονικών φλεβών (cm/s)		S	D	R	
Οπίσθ. Τείχημα (mm)	6-11	LVOT ροή		Vmax	VTI	Max grad	
Τελοδιαστολική Διάμετρος Αριστε-ρός Καιλίας (mm)	36-56	Ροή Αορτής		Vmax	VTI		
Τελοσυστολική Διάμετρος Αριστε-ρός Καιλίας (mm)	24-40	Δραστικό στόμιο α-αρτικής (cm <sup>2</sup> )		Max grad (mmHg): Mean grad (mmHg):			
Κλασματική βρά-χυση (%)	29-37	V max τριγλώχ. (m/s)		IVC (mm) PASP (mmHg)			
Κλάσμα Εξώθ. (%)	55-70	Ροή πνευμονικής αρ-τηρίας		Vmax	VTI	Max grad	
Τελοδιαστ Διάμετρ Δεξιάς Καιλίας (cm) (mm)	26-33 <80	Λόγος πνευμονικής προς συστηματική παροχή (Qp/Qs)					
PV S / D (cm/s)							
PV A time (ms)							
Διάμετρος χώρων εξόδου κοιλιών (mm)	Ταχύτητα δακτυλίου (TDI, cm/s)	Sa	Ea	La			
	Μητροειδής (septal)						
	Μητροειδής (lateral)						
	E/Ea			TAPSE (mm)			
Τριγλώχινα							

**ΑΡΙΣΤΕΡΑ ΚΟΙΛΙΑ**

PARASTERNAL LONG AXIS    PARASTERNAL SHORT AXIS  
APICAL FOUR CHAMBER    APICAL TWO CHAMBER

**ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΕΣ ΒΑΛΒΙΔΩΝ**

AR:                    PHT (AR) ms:

MR:

TR:

PR:                    Acc.Time (ms)

**ΠΕΡΙΚΑΡΔΙΑΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ**

ΣΧΟΛΙΑ

## 16. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200.
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):1810-52.
3. Butler J, Fonarow GC, Zile MR, Lam CS, Roessig L, Schelbert EB, et al. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. *JACC Heart Fail*. 2014;2(2):97-112.
4. Guazzi M, Dickstein K, Vicenzi M, Arena R. Six-minute walk test and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure: a comparative analysis on clinical and prognostic insights. *Circ Heart Fail*. 2009;2(6):549-55.
5. Du H, Newton PJ, Salamonson Y, Carrieri-Kohlman VL, Davidson PM. A review of the six-minute walk test: its implication as a self-administered assessment tool. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2009;8(1):2-8.
6. Metra M, Ponikowski P, Dickstein K, McMurray JJ, Gavazzi A, Bergh CH, et al. Advanced chronic heart failure: A position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(6-7):684-94.
7. Yap J, Lim FY, Gao F, Teo LL, Lam CS, Yeo KK. Correlation of the New York Heart Association Classification and the 6-Minute Walk Distance: A Systematic Review. *Clin Cardiol*. 2015;38(10):621-8.
8. Zugck C, Krüger C, Dürr S, Gerber SH, Haunstetter A, Hornig K, et al. Is the 6-minute walk test a reliable substitute for peak oxygen uptake in patients with dilated cardiomyopathy? *Eur Heart J*. 2000;21(7):540-9.
9. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):e147-239.
10. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, Abrams H, Chan M, Ducharme A, et al. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Can J Cardiol*. 2017;33(11):1342-433.
11. Sartipy U, Dahlström U, Edner M, Lund LH. Predicting survival in heart failure: validation of the MAGGIC heart failure risk score in 51,043 patients from the Swedish heart failure registry. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(2):173-9.
12. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(12):1321-60.
13. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277-314.

14. Hamdan A, Shapira Y, Bengal T, Mansur M, Vaturi M, Sulkes J, et al. Tissue Doppler imaging in patients with advanced heart failure: relation to functional class and prognosis. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25(2):214-8.
15. Lee CH, Lin FC, Chen CC, Hsieh MJ, Chang PC, Hsieh IC, et al. Evaluation of a novel index by tissue Doppler imaging in patients with advanced heart failure: relation to functional class and prognosis. *Int J Clin Pract*. 2011;65(8):852-7.
16. Acil T, Wichter T, Stypmann J, Janssen F, Paul M, Grude M, et al. Prognostic value of tissue Doppler imaging in patients with chronic congestive heart failure. *Int J Cardiol*. 2005;103(2):175-81.
17. Pellicori P, Carubelli V, Zhang J, Castiello T, Sherwi N, Clark AL, et al. IVC diameter in patients with chronic heart failure: relationships and prognostic significance. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(1):16-28.
18. Ferrari R, Bueno H, Chioncel O, Cleland JG, Stough WG, Lettino M, et al. Acute heart failure: lessons learned, roads ahead. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(5):842-50.
19. Farmakis D, Parissis J, Lekakis J, Filippatos G. Acute heart failure: Epidemiology, risk factors, and prevention. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68(3):245-8.
20. Adams KF, Jr., Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*. 2005;149(2):209-16.
21. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(8):768-77.
22. Komajda M, Follath F, Swedberg K, Cleland J, Aguilar JC, Cohen-Solal A, et al. The EuroHeart Failure Survey programme--a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur Heart J*. 2003;24(5):464-74.
23. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J*. 2006;27(22):2725-36.
24. Follath F, Yilmaz MB, Delgado JF, Parissis JT, Porcher R, Gayat E, et al. Clinical presentation, management and outcomes in the Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment (ALARM-HF). *Intensive Care Med*. 2011;37(4):619-26.
25. O'Connor CM, Miller AB, Blair JE, Konstam MA, Wedge P, Bahit MC, et al. Causes of death and rehospitalization in patients hospitalized with worsening heart failure and reduced left ventricular ejection fraction: results from Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST) program. *Am Heart J*. 2010;159(5):841-9.e1.
26. Sánchez-Marteles M, Rubio Gracia J, Giménez López I. Pathophysiology of acute heart failure: a world to know. *Rev Clin Esp*. 2016;216(1):38-46.
27. Colombo PC, Doran AC, Onat D, Wong KY, Ahmad M, Sabbah HN, et al. Venous congestion, endothelial and neurohormonal activation in acute decompensated heart failure: cause or effect? *Curr Heart Fail Rep*. 2015;12(3):215-22.
28. Ponikowski P, Jankowska EA. Pathogenesis and clinical presentation of acute heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68(4):331-7.
29. Mentz RJ, O'Connor CM. Pathophysiology and clinical evaluation of acute heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(1):28-35.
30. Shirakabe A, Asai K, Hata N, Yokoyama S, Shinada T, Kobayashi N, et al. Clinical significance of matrix metalloproteinase (MMP)-2 in patients with acute heart failure. *Int Heart J*. 2010;51(6):404-10.

31. Filipe MD, Meijers WC, Rogier van der Velde A, de Boer RA. Galectin-3 and heart failure: prognosis, prediction & clinical utility. *Clin Chim Acta*. 2015;443:48-56.
32. Kazory A, Elkayam U. Cardiorenal interactions in acute decompensated heart failure: contemporary concepts facing emerging controversies. *J Card Fail*. 2014;20(12):1004-11.
33. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(10):1797-804.
34. Filippatos G, Zannad F. An introduction to acute heart failure syndromes: definition and classification. *Heart Fail Rev*. 2007;12(2):87-90.
35. Kakouros NS, Kakouros SN. Clinical Assessment in Acute Heart Failure. *Hellenic J Cardiol*. 2015;56(4):285-301.
36. Hummel A, Empe K, Dörr M, Felix SB. De novo acute heart failure and acutely decompensated chronic heart failure. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(17):298-310.
37. Khanam SS, Choi E, Son JW, Lee JW, Youn YJ, Yoon J, et al. Validation of the MAGGIC (Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure) heart failure risk score and the effect of adding natriuretic peptide for predicting mortality after discharge in hospitalized patients with heart failure. *PLoS One*. 2018;13(11):e0206380.
38. Jumean MF, Kiernan MS. Determinants of survival following hospitalization for acute heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2014;11(2):201-11.
39. Jong P, Vowinckel E, Liu PP, Gong Y, Tu JV. Prognosis and determinants of survival in patients newly hospitalized for heart failure: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2002;162(15):1689-94.
40. O'Connor CM, Abraham WT, Albert NM, Clare R, Gattis Stough W, Gheorghiade M, et al. Predictors of mortality after discharge in patients hospitalized with heart failure: an analysis from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J*. 2008;156(4):662-73.
41. Novack V, Pencina M, Zahger D, Fuchs L, Nevzorov R, Jotkowitz A, et al. Routine laboratory results and thirty day and one-year mortality risk following hospitalization with acute decompensated heart failure. *PLoS One*. 2010;5(8):e12184.
42. O'Connor CM, Stough WG, Gallup DS, Hasselblad V, Gheorghiade M. Demographics, clinical characteristics, and outcomes of patients hospitalized for decompensated heart failure: observations from the IMPACT-HF registry. *J Card Fail*. 2005;11(3):200-5.
43. Greene SJ, Vaduganathan M, Wilcox JE, Harinstein ME, Maggioni AP, Subacius H, et al. The prognostic significance of heart rate in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction in sinus rhythm: insights from the EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure: Outcome Study With Tolvaptan) trial. *JACC Heart Fail*. 2013;1(6):488-96.
44. Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, Greenberg BH, O'Connor CM, She L, et al. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *Jama*. 2006;296(18):2217-26.
45. Ambrosy AP, Vaduganathan M, Mentz RJ, Greene SJ, Subacius H, Konstam MA, et al. Clinical profile and prognostic value of low systolic blood pressure in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction: insights from the Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure: Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST) trial. *Am Heart J*. 2013;165(2):216-25.
46. Testani JM, Chen J, McCauley BD, Kimmel SE, Shannon RP. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation*. 2010;122(3):265-72.
47. Greene SJ, Gheorghiade M, Vaduganathan M, Ambrosy AP, Mentz RJ, Subacius H, et al. Haemoconcentration, renal function, and post-discharge outcomes among patients



- hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction: insights from the EVEREST trial. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(12):1401-11.
48. Payvar S, Spertus JA, Miller AB, Casscells SW, Pang PS, Zannad F, et al. Association of low body temperature and poor outcomes in patients admitted with worsening heart failure: a substudy of the Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST) trial. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(12):1382-9.
  49. Jougasaki M, Burnett JC, Jr. Adrenomedullin: potential in physiology and pathophysiology. *Life Sci.* 2000;66(10):855-72.
  50. Sata M, Kakoki M, Nagata D, Nishimatsu H, Suzuki E, Aoyagi T, et al. Adrenomedullin and nitric oxide inhibit human endothelial cell apoptosis via a cyclic GMP-independent mechanism. *Hypertension.* 2000;36(1):83-8.
  51. Lainchbury JG, Troughton RW, Lewis LK, Yandle TG, Richards AM, Nicholls MG. Hemodynamic, hormonal, and renal effects of short-term adrenomedullin infusion in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(3):1016-20.
  52. Nicholls MG, Charles CJ, Lainchbury JG, Lewis LK, Rademaker MT, Richards AM, et al. Adrenomedullin in heart failure. *Hypertens Res.* 2003;26 Suppl:S135-40.
  53. Meeran K, O'Shea D, Upton PD, Small CJ, Ghatei MA, Byfield PH, et al. Circulating adrenomedullin does not regulate systemic blood pressure but increases plasma prolactin after intravenous infusion in humans: a pharmacokinetic study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(1):95-100.
  54. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Measurement of midregional proadrenomedullin in plasma with an immunoluminometric assay. *Clin Chem.* 2005;51(10):1823-9.
  55. Travaglino F, Russo V, De Berardinis B, Numeroso F, Catania P, Cervellin G, et al. Thirty and ninety days mortality predictive value of admission and in-hospital procalcitonin and mid-regional pro-adrenomedullin testing in patients with dyspnea. Results from the VErifying DYspnea trial. *Am J Emerg Med.* 2014;32(4):334-41.
  56. Cinar O, Cevik E, Acar A, Kaya C, Ardic S, Comert B, et al. Evaluation of mid-regional pro-atrial natriuretic peptide, procalcitonin, and mid-regional pro-adrenomedullin for the diagnosis and risk stratification of dyspneic ED patients. *Am J Emerg Med.* 2012;30(9):1915-20.
  57. Shah RV, Truong QA, Gaggin HK, Pfannkuche J, Hartmann O, Januzzi JL, Jr. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide and pro-adrenomedullin testing for the diagnostic and prognostic evaluation of patients with acute dyspnoea. *Eur Heart J.* 2012;33(17):2197-205.
  58. Chatterjee K. Neurohormonal activation in congestive heart failure and the role of vasopressin. *Am J Cardiol.* 2005;95(9a):8b-13b.
  59. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, Kirlin PC, Nicklas J, Liang CS, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation.* 1990;82(5):1724-9.
  60. Stoiser B, Mörtl D, Hülsmann M, Berger R, Struck J, Morgenthaler NG, et al. Copeptin, a fragment of the vasopressin precursor, as a novel predictor of outcome in heart failure. *Eur J Clin Invest.* 2006;36(11):771-8.
  61. Mazza R, Imbrogno S, Tota B. The interplay between chromogranin A-derived peptides and cardiac natriuretic peptides in cardioprotection against catecholamine-evoked stress. *Regul Pept.* 2010;165(1):86-94.
  62. Dieplinger B, Gegenhuber A, Struck J, Poelz W, Langsteger W, Haltmayer M, et al. Chromogranin A and C-terminal endothelin-1 precursor fragment add independent prognostic information to amino-terminal proBNP in patients with acute destabilized heart failure. *Clin Chim Acta.* 2009;400(1-2):91-6.

63. Mallick A, Januzzi JL, Jr. Biomarkers in acute heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68(6):514-25.
64. Tago K, Noda T, Hayakawa M, Iwahana H, Yanagisawa K, Yashiro T, et al. Tissue distribution and subcellular localization of a variant form of the human ST2 gene product, ST2V. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;285(5):1377-83.
65. Pascual-Figal DA, Manzano-Fernández S, Boronat M, Casas T, Garrido IP, Bonaque JC, et al. Soluble ST2, high-sensitivity troponin T- and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: complementary role for risk stratification in acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(7):718-25.
66. Shah RV, Januzzi JL, Jr. ST2: a novel remodeling biomarker in acute and chronic heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2010;7(1):9-14.
67. Breidthardt T, Balmelli C, Twerenbold R, Mosimann T, Espinola J, Haaf P, et al. Heart failure therapy-induced early ST2 changes may offer long-term therapy guidance. *J Card Fail*. 2013;19(12):821-8.
68. Gaggin HK, Szymonifka J, Bhardwaj A, Belcher A, De Berardinis B, Motiwala S, et al. Head-to-head comparison of serial soluble ST2, growth differentiation factor-15, and highly-sensitive troponin T measurements in patients with chronic heart failure. *JACC Heart Fail*. 2014;2(1):65-72.
69. Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, van Berlo JH, Cleutjens JP, Schroen B, et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation*. 2004;110(19):3121-8.
70. de Boer RA, Voors AA, Muntendam P, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(9):811-7.
71. Calvier L, Miana M, Reboul P, Cachofeiro V, Martinez-Martinez E, de Boer RA, et al. Galectin-3 mediates aldosterone-induced vascular fibrosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(1):67-75.
72. van Kimmenade RR, Januzzi JL, Jr., Ellinor PT, Sharma UC, Bakker JA, Low AF, et al. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(6):1217-24.
73. Eurlings LW, Sanders-van Wijk S, van Kimmenade R, Osinski A, van Helmond L, Vallinga M, et al. Multimarker strategy for short-term risk assessment in patients with dyspnea in the emergency department: the MARKED (Multi mARKer Emergency Dyspnea)-risk score. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(17):1668-77.
74. van der Velde AR, Gullestad L, Ueland T, Aukrust P, Guo Y, Adourian A, et al. Prognostic value of changes in galectin-3 levels over time in patients with heart failure: data from CORONA and COACH. *Circ Heart Fail*. 2013;6(2):219-26.
75. Yu L, Ruifrok WP, Meissner M, Bos EM, van Goor H, Sanjabi B, et al. Genetic and pharmacological inhibition of galectin-3 prevents cardiac remodeling by interfering with myocardial fibrogenesis. *Circ Heart Fail*. 2013;6(1):107-17.
76. Xu J, Kimball TR, Lorenz JN, Brown DA, Bauskin AR, Klevitsky R, et al. GDF15/MIC-1 functions as a protective and antihypertrophic factor released from the myocardium in association with SMAD protein activation. *Circ Res*. 2006;98(3):342-50.
77. Kempf T, Eden M, Strelau J, Naguib M, Willenbockel C, Tongers J, et al. The transforming growth factor-beta superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury. *Circ Res*. 2006;98(3):351-60.
78. de Jager SC, Bermúdez B, Bot I, Koenen RR, Bot M, Kavelaars A, et al. Growth differentiation factor 15 deficiency protects against atherosclerosis by attenuating CCR2-mediated macrophage chemotaxis. *J Exp Med*. 2011;208(2):217-25.

79. Izumiya Y, Hanatani S, Kimura Y, Takashio S, Yamamoto E, Kusaka H, et al. Growth differentiation factor-15 is a useful prognostic marker in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Can J Cardiol*. 2014;30(3):338-44.
80. Anand IS, Kempf T, Rector TS, Tapken H, Allhoff T, Jantzen F, et al. Serial measurement of growth-differentiation factor-15 in heart failure: relation to disease severity and prognosis in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circulation*. 2010;122(14):1387-95.
81. Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, Glasziou P. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *Bmj*. 2005;330(7492):625.
82. Brunner-La Rocca HP, Kaye DM, Woods RL, Hastings J, Esler MD. Effects of intravenous brain natriuretic peptide on regional sympathetic activity in patients with chronic heart failure as compared with healthy control subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(5):1221-7.
83. Kimura K, Yamaguchi Y, Horii M, Kawata H, Yamamoto H, Uemura S, et al. ANP is cleared much faster than BNP in patients with congestive heart failure. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63(7):699-702.
84. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, Friões F, Ferreira S, Ferreira A. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation*. 2004;110(15):2168-74.
85. Januzzi JL, Jr., Rehman SU, Mohammed AA, Bhardwaj A, Barajas L, Barajas J, et al. Use of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide to guide outpatient therapy of patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(18):1881-9.
86. Mueller C, Laule-Kilian K, Scholer A, Nusbaumer C, Zeller T, Staub D, et al. B-type natriuretic peptide for acute dyspnea in patients with kidney disease: insights from a randomized comparison. *Kidney Int*. 2005;67(1):278-84.
87. Das SR, Drazner MH, Dries DL, Vega GL, Stanek HG, Abdullah SM, et al. Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study. *Circulation*. 2005;112(14):2163-8.
88. Seronde MF, Gayat E, Logeart D, Lassus J, Laribi S, Boukef R, et al. Comparison of the diagnostic and prognostic values of B-type and atrial-type natriuretic peptides in acute heart failure. *Int J Cardiol*. 2013;168(4):3404-11.
89. Steele IC, Nugent AM, Maguire S, Hoper M, Campbell G, Halliday MI, et al. Cytokine profile in chronic cardiac failure. *Eur J Clin Invest*. 1996;26(11):1018-22.
90. Zairis MN, Tsiaousis GZ, Georgilas AT, Makrygiannis SS, Adamopoulou EN, Handanis SM, et al. Multimarker strategy for the prediction of 31 days cardiac death in patients with acutely decompensated chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2010;141(3):284-90.
91. Kalogeropoulos AP, Tang WH, Hsu A, Felker GM, Hernandez AF, Troughton RW, et al. High-sensitivity C-reactive protein in acute heart failure: insights from the ASCEND-HF trial. *J Card Fail*. 2014;20(5):319-26.
92. Schuett H, Luchtefeld M, Grothusen C, Grote K, Schieffer B. How much is too much? Interleukin-6 and its signalling in atherosclerosis. *Thromb Haemost*. 2009;102(2):215-22.
93. Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. *Circulation*. 2005;111(21):2837-49.
94. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Heart J*. 2011;32(4):404-11.
95. Adams JE, 3rd, Bodor GS, Dávila-Román VG, Delmez JA, Apple FS, Ladenson JH, et al. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation*. 1993;88(1):101-6.

96. Gaze DC, Collinson PO. Multiple molecular forms of circulating cardiac troponin: analytical and clinical significance. *Ann Clin Biochem.* 2008;45(Pt 4):349-55.
97. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, et al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation.* 2007;116(22):2634-53.
98. Steen H, Giannitsis E, Fütterer S, Merten C, Juenger C, Katus HA. Cardiac troponin T at 96 hours after acute myocardial infarction correlates with infarct size and cardiac function. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(11):2192-4.
99. Sato Y, Fujiwara H, Takatsu Y. Cardiac troponin and heart failure in the era of high-sensitivity assays. *J Cardiol.* 2012;60(3):160-7.
100. Peacock WF, De Marco T, Fonarow GC, Diercks D, Wynne J, Apple FS, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med.* 2008;358(20):2117-26.
101. de Antonio M, Lupón J, Galán A, Vila J, Zamora E, Urrutia A, et al. Head-to-head comparison of high-sensitivity troponin T and sensitive-contemporary troponin I regarding heart failure risk stratification. *Clin Chim Acta.* 2013;426:18-24.
102. Kuwabara Y, Sato Y, Miyamoto T, Taniguchi R, Matsuoka T, Isoda K, et al. Persistently increased serum concentrations of cardiac troponin in patients with acutely decompensated heart failure are predictive of adverse outcomes. *Circ J.* 2007;71(7):1047-51.
103. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem.* 2002;48(5):699-707.
104. Fliser D, Ritz E. Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly. *Am J Kidney Dis.* 2001;37(1):79-83.
105. Manzano-Fernández S, Boronat-García M, Albaladejo-Otón MD, Pastor P, Garrido IP, Pastor-Pérez FJ, et al. Complementary prognostic value of cystatin C, N-terminal pro-B-type natriuretic Peptide and cardiac troponin T in patients with acute heart failure. *Am J Cardiol.* 2009;103(12):1753-9.
106. Lassus J, Harjola VP, Sund R, Siirilä-Waris K, Melin J, Peuhkurinen K, et al. Prognostic value of cystatin C in acute heart failure in relation to other markers of renal function and NT-proBNP. *Eur Heart J.* 2007;28(15):1841-7.
107. Maisel AS, Mueller C, Fitzgerald R, Brikhan R, Hiestand BC, Iqbal N, et al. Prognostic utility of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with acute heart failure: the NGAL Evaluation Along with B-type Natriuretic Peptide in acutely decompensated heart failure (GALLANT) trial. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(8):846-51.
108. Aghel A, Shrestha K, Mullens W, Borowski A, Tang WH. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in predicting worsening renal function in acute decompensated heart failure. *J Card Fail.* 2010;16(1):49-54.
109. Lassus J, Gayat E, Mueller C, Peacock WF, Spinar J, Harjola VP, et al. Incremental value of biomarkers to clinical variables for mortality prediction in acutely decompensated heart failure: the Multinational Observational Cohort on Acute Heart Failure (MOCA) study. *Int J Cardiol.* 2013;168(3):2186-94.
110. van der Velde AR, Meijers WC, de Boer RA. Biomarkers for risk prediction in acute decompensated heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2014;11(3):246-59.
111. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC, Jr. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(5):976-82.
112. Meyer S, van der Meer P, van Deursen VM, Jaarsma T, van Veldhuisen DJ, van der Wal MH, et al. Neurohormonal and clinical sex differences in heart failure. *Eur Heart J.* 2013;34(32):2538-47.
113. de Boer RA, van Veldhuisen DJ, Gansevoort RT, Muller Kobold AC, van Gilst WH, Hillege HL, et al. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population. *J Intern Med.* 2012;272(1):55-64.

114. Montagnana M, Danese E, Giudici S, Franchi M, Guidi GC, Plebani M, et al. HE4 in ovarian cancer: from discovery to clinical application. *Adv Clin Chem.* 2011;55:1-20.
115. de Boer RA, Cao Q, Postmus D, Damman K, Voors AA, Jaarsma T, et al. The WAP four-disulfide core domain protein HE4: a novel biomarker for heart failure. *JACC Heart Fail.* 2013;1(2):164-9.
116. LeBleu VS, Teng Y, O'Connell JT, Charytan D, Müller GA, Müller CA, et al. Identification of human epididymis protein-4 as a fibroblast-derived mediator of fibrosis. *Nat Med.* 2013;19(2):227-31.
117. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, DiCapua P, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(10):1987-96.
118. Zakeri R, Sangaralingham SJ, Sandberg SM, Heublein DM, Scott CG, Burnett JC, Jr. Urinary C-type natriuretic peptide: a new heart failure biomarker. *JACC Heart Fail.* 2013;1(2):170-7.
119. Tromp J, van der Pol A, Klip IT, de Boer RA, Jaarsma T, van Gilst WH, et al. Fibrosis marker syndecan-1 and outcome in patients with heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2014;7(3):457-62.
120. Di Somma S, Navarin S, Giordano S, Spadini F, Lippi G, Cervellin G, et al. The emerging role of biomarkers and bio-impedance in evaluating hydration status in patients with acute heart failure. *Clin Chem Lab Med.* 2012;50(12):2093-105.
121. Di Somma S, Lalle I, Magrini L, Russo V, Navarin S, Castello L, et al. Additive diagnostic and prognostic value of bioelectrical impedance vector analysis (BIVA) to brain natriuretic peptide 'grey-zone' in patients with acute heart failure in the emergency department. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2014;3(2):167-75.
122. Papadimitriou L, Georgiopoulou VV, Kort S, Butler J, Kalogeropoulos AP. Echocardiography in Acute Heart Failure: Current Perspectives. *J Card Fail.* 2016;22(1):82-94.
123. Adamopoulos C, Zannad F, Fay R, Mebazaa A, Cohen-Solal A, Guize L, et al. Ejection fraction and blood pressure are important and interactive predictors of 4-week mortality in severe acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(9):935-41.
124. Vanhercke D, Pardaens S, Weytjens C, Vande Kerckhove B, De Laet N, Janssens E, et al. Prevalence, Determinants, and Prognostic Significance of Pulmonary Hypertension in Elderly Patients Admitted with Acute Decompensated Heart Failure: A Report from the BIO-HF Registry. *Echocardiography.* 2015;32(9):1333-8.
125. Hirata K, Hyodo E, Hozumi T, Kita R, Hirose M, Sakanoue Y, et al. Usefulness of a combination of systolic function by left ventricular ejection fraction and diastolic function by E/E' to predict prognosis in patients with heart failure. *Am J Cardiol.* 2009;103(9):1275-9.
126. Ho SJ, Feng AN, Lee LN, Chen JW, Lin SJ. Predictive value of pre-discharge spectral tissue doppler echocardiography and n-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients hospitalized with acute heart failure. *Echocardiography.* 2011;28(3):303-10.
127. Olson J, Samad BA, Alam M. The prognostic significance of right ventricular tissue Doppler parameters in patients with left ventricular systolic heart failure: an observational cohort study. *Heart.* 2012;98(15):1142-5.
128. Seo Y, Ishizu T, Kawano S, Watanabe S, Ishimitsu T, Aonuma K. Combined approach with Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide to stratify prognosis of patients with decompensated systolic heart failure. *J Cardiol.* 2008;52(3):224-31.
129. Logeart D, Thabut G, Jourdain P, Chavelas C, Beyne P, Beauvais F, et al. Pre-discharge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(4):635-41.

130. Nagueh SF, Bhatt R, Vivo RP, Krim SR, Sarvari SI, Russell K, et al. Echocardiographic evaluation of hemodynamics in patients with decompensated systolic heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011;4(3):220-7.
131. Ramasubbu K, Deswal A, Chan W, Aguilar D, Bozkurt B. Echocardiographic changes during treatment of acute decompensated heart failure: insights from the ESCAPE trial. *J Card Fail*. 2012;18(10):792-8.
132. Verhaert D, Mullens W, Borowski A, Popović ZB, Curtin RJ, Thomas JD, et al. Right ventricular response to intensive medical therapy in advanced decompensated heart failure. *Circ Heart Fail*. 2010;3(3):340-6.
133. Kamimura D, Uchino K, Ogawa H, Shimizu M, Shigemasa T, Morita Y, et al. Small proximal aortic diameter is associated with higher central pulse pressure and poor outcome in patients with congestive heart failure. *Hypertens Res*. 2014;37(1):57-63.
134. McCabe N, Butler J, Dunbar SB, Higgins M, Reilly C. Six-minute walk distance predicts 30-day readmission after acute heart failure hospitalization. *Heart Lung*. 2017;46(4):287-92.
135. Tabata M, Shimizu R, Kamekawa D, Kato M, Kamiya K, Akiyama A, et al. Six-minute walk distance is an independent predictor of hospital readmission in patients with chronic heart failure. *Int Heart J*. 2014;55(4):331-6.
136. Alahdab MT, Mansour IN, Napan S, Stamos TD. Six minute walk test predicts long-term all-cause mortality and heart failure rehospitalization in African-American patients hospitalized with acute decompensated heart failure. *J Card Fail*. 2009;15(2):130-5.
137. Howie-Esquivel J, Dracup K. Does oxygen saturation or distance walked predict rehospitalization in heart failure? *J Cardiovasc Nurs*. 2008;23(4):349-56.
138. Esper RJ, Nordaby RA, Vilariño JO, Paragano A, Cacharrón JL, Machado RA. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovasc Diabetol*. 2006;5:4.
139. Lüscher TF, Barton M. Biology of the endothelium. *Clin Cardiol*. 1997;20(11 Suppl 2):li-3-10.
140. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev*. 1991;43(2):109-42.
141. Remme WJ. Congestive heart failure--pathophysiology and medical treatment. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1986;8 Suppl 1:S36-52.
142. Gheorghiade M, De Luca L, Fonarow GC, Filippatos G, Metra M, Francis GS. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol*. 2005;96(6a):11g-7g.
143. Gheorghiade M, Zannad F, Sopko G, Klein L, Piña IL, Konstam MA, et al. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. *Circulation*. 2005;112(25):3958-68.
144. Colombo PC, Onat D, Sabbah HN. Acute heart failure as "acute endothelitis"--Interaction of fluid overload and endothelial dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(2):170-5.
145. Colombo PC, Banchs JE, Celaj S, Talreja A, Lachmann J, Malla S, et al. Endothelial cell activation in patients with decompensated heart failure. *Circulation*. 2005;111(1):58-62.
146. Puissant C, Abraham P, Durand S, Humeau-Heurtier A, Faure S, Rousseau P, et al. [Endothelial function: role, assessment and limits]. *J Mal Vasc*. 2014;39(1):47-56.
147. Lekakis J, Abraham P, Balbarini A, Blann A, Boulanger CM, Cockcroft J, et al. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011;18(6):775-89.

148. Giannitsi S, Bougiakli M, Bechlioulis A, Naka K. Endothelial dysfunction and heart failure: A review of the existing bibliography with emphasis on flow mediated dilation. *JRSM Cardiovasc Dis.* 2019;8:2048004019843047.
149. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(2):257-65.
150. Chien JC, Wang JP, Hsueh ML, Cheng PS, Chong FC. An effective image measurement in brachial flow-mediated dilation response analysis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2005;2005:1750-3.
151. Shah A, Gkaliagkousi E, Ritter JM, Ferro A. Endothelial function and arterial compliance are not impaired in subjects with heart failure of non-ischemic origin. *J Card Fail.* 2010;16(2):114-20.
152. Klosinska M, Rudzinski T, Grzelak P, Stefanczyk L, Drozd J, Krzeminska-Pakula M. Endothelium-dependent and -independent vasodilation is more attenuated in ischaemic than in non-ischaemic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(8):765-70.
153. Patel AR, Kuvin JT, Pandian NG, Smith JJ, Udelson JE, Mendelsohn ME, et al. Heart failure etiology affects peripheral vascular endothelial function after cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(1):195-200.
154. Ciccone MM, Iacoviello M, Puzzovivo A, Scicchitano P, Monitillo F, De Crescenzo F, et al. Clinical correlates of endothelial function in chronic heart failure. *Clin Res Cardiol.* 2011;100(6):515-21.
155. Kishimoto S, Kajikawa M, Maruhashi T, Iwamoto Y, Matsumoto T, Iwamoto A, et al. Endothelial dysfunction and abnormal vascular structure are simultaneously present in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2017;231:181-7.
156. Shechter M, Matetzky S, Arad M, Feinberg MS, Freimark D. Vascular endothelial function predicts mortality risk in patients with advanced ischaemic chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(6):588-93.
157. Meyer B, Mörtl D, Strecker K, Hülsmann M, Kulemann V, Neunteufl T, et al. Flow-mediated vasodilation predicts outcome in patients with chronic heart failure: comparison with B-type natriuretic peptide. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(6):1011-8.
158. Katz SD, Hryniewicz K, Hriljac I, Balidemaj K, Dimayuga C, Hudaihed A, et al. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2005;111(3):310-4.
159. Fischer D, Rossa S, Landmesser U, Spiekermann S, Engberding N, Hornig B, et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation, or death. *Eur Heart J.* 2005;26(1):65-9.
160. Paine NJ, Hinderliter AL, Blumenthal JA, Adams KF, Jr., Sueta CA, Chang PP, et al. Reactive hyperemia is associated with adverse clinical outcomes in heart failure. *Am Heart J.* 2016;178:108-14.
161. Gounari P, Tousoulis D, Antoniadou C, Kampoli AM, Stougiannos P, Papageorgiou N, et al. Rosuvastatin but not ezetimibe improves endothelial function in patients with heart failure, by mechanisms independent of lipid lowering. *Int J Cardiol.* 2010;142(1):87-91.
162. Hryniewicz K, Dimayuga C, Hudaihed A, Androne AS, Zheng H, Jankowski K, et al. Inhibition of angiotensin-converting enzyme and phosphodiesterase type 5 improves endothelial function in heart failure. *Clin Sci (Lond).* 2005;108(4):331-8.
163. Freimark D, Feinberg MS, Matezky S, Hochberg N, Shechter M. Impact of short-term intermittent intravenous dobutamine therapy on endothelial function in patients with severe chronic heart failure. *Am Heart J.* 2004;148(5):878-82.

164. Parissis JT, Karavidas A, Bistola V, Arapi S, Paraskevaidis IA, Farmakis D, et al. Effects of levosimendan on flow-mediated vasodilation and soluble adhesion molecules in patients with advanced chronic heart failure. *Atherosclerosis*. 2008;197(1):278-82.
165. Farquharson CA, Butler R, Hill A, Belch JJ, Struthers AD. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation*. 2002;106(2):221-6.
166. Balmain BN, Jay O, Morris NR, Stewart GM, Shiino K, McFarland AJ, et al. Folic acid supplementation improves vascular endothelial function, yet not skin blood flow during exercise in the heat, in patients with heart failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2018;315(4):R810-r9.
167. Shirwany NA, Zou MH. Arterial stiffness: a brief review. *Acta Pharmacol Sin*. 2010;31(10):1267-76.
168. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2588-605.
169. DeLoach SS, Townsend RR. Vascular stiffness: its measurement and significance for epidemiologic and outcome studies. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(1):184-92.
170. Westenberg JJ, van Poelgeest EP, Steendijk P, Grotenhuis HB, Jukema JW, de Roos A. Bramwell-Hill modeling for local aortic pulse wave velocity estimation: a validation study with velocity-encoded cardiovascular magnetic resonance and invasive pressure assessment. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14(1):2.
171. Mackenzie IS, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *Qjm*. 2002;95(2):67-74.
172. Verbeke F, Segers P, Heireman S, Vanholder R, Verdonck P, Van Bortel LM. Noninvasive assessment of local pulse pressure: importance of brachial-to-radial pressure amplification. *Hypertension*. 2005;46(1):244-8.
173. Hirata K, Kawakami M, O'Rourke MF. Pulse wave analysis and pulse wave velocity: a review of blood pressure interpretation 100 years after Korotkov. *Circ J*. 2006;70(10):1231-9.
174. O'Rourke MF, Pauca A, Jiang XJ. Pulse wave analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;51(6):507-22.
175. Townsend RR, Black HR, Chirinos JA, Feig PU, Ferdinand KC, Germain M, et al. Clinical Use of Pulse Wave Analysis: Proceedings From a Symposium Sponsored by North American Artery. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015;17(7):503-13.
176. Syeda B, Gottsauner-Wolf M, Denk S, Pichler P, Khorsand A, Glogar D. Arterial compliance: a diagnostic marker for atherosclerotic plaque burden? *Am J Hypertens*. 2003;16(5 Pt 1):356-62.
177. Ooi H, Chung W, Biolo A. Arterial stiffness and vascular load in heart failure. *Congest Heart Fail*. 2008;14(1):31-6.
178. Thomas W. Systolic and diastolic function as related to arterial stiffness. *Artery Research*. 2010;4(4):122-7.
179. Regnault V, Lagrange J, Pizard A, Safar ME, Fay R, Pitt B, et al. Opposite predictive value of pulse pressure and aortic pulse wave velocity on heart failure with reduced left ventricular ejection fraction: insights from an Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) substudy. *Hypertension*. 2014;63(1):105-11.
180. Teng TK, Tay WT, Dahlstrom U, Benson L, Lam CSP, Lund LH. Different relationships between pulse pressure and mortality in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2018;254:203-9.
181. Dohaie A, Taghavi S, Amin A, Rahimi S, Naderi N. Does aortic pulse wave velocity have any prognostic significance in advanced heart failure patients? *J Cardiovasc Thorac Res*. 2017;9(1):35-40.



182. Bonapace S, Rossi A, Ciccoira M, Targher G, Valbusa F, Benetos A, et al. Increased aortic pulse wave velocity as measured by echocardiography is strongly associated with poor prognosis in patients with heart failure. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26(7):714-20.
183. Meguro T, Nagatomo Y, Nagae A, Seki C, Kondou N, Shibata M, et al. Elevated arterial stiffness evaluated by brachial-ankle pulse wave velocity is deleterious for the prognosis of patients with heart failure. *Circ J.* 2009;73(4):673-80.
184. Demir S, Akpınar O, Akkus O, Nas K, Unal I, Molnar F, et al. The prognostic value of arterial stiffness in systolic heart failure. *Cardiol J.* 2013;20(6):665-71.
185. Petrie CJ, Voors AA, Robertson M, van Veldhuisen DJ, Dargie HJ. A low pulse pressure predicts mortality in subjects with heart failure after an acute myocardial infarction: a post-hoc analysis of the CAPRICORN study. *Clin Res Cardiol.* 2012;101(1):29-35.
186. Jackson CE, Castagno D, Maggioni AP, Køber L, Squire IB, Swedberg K, et al. Differing prognostic value of pulse pressure in patients with heart failure with reduced or preserved ejection fraction: results from the MAGGIC individual patient meta-analysis. *Eur Heart J.* 2015;36(18):1106-14.
187. Laskey WK, Wu J, Schulte PJ, Hernandez AF, Yancy CW, Heidenreich PA, et al. Association of Arterial Pulse Pressure With Long-Term Clinical Outcomes in Patients With Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2016;4(1):42-9.
188. Naka KK, Ikonomidis I. Brachial pulse pressure in heart failure: simple to measure but complex to interpret. *Eur Heart J.* 2019;40(26):e8-e10.
189. Sung SH, Yu WC, Cheng HM, Lee CW, Lin MM, Chuang SY, et al. Excessive wave reflections on admission predict post-discharge events in patients hospitalized due to acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(12):1348-55.
190. Sung SH, Yu WC, Cheng HM, Chuang SY, Wang KL, Huang CM, et al. Pulsatile hemodynamics and clinical outcomes in acute heart failure. *Am J Hypertens.* 2011;24(7):775-82.
191. Kim DB, Baek SH, Jang SW, Her SH, Shin DI, Park CS, et al. Improvement of arterial stiffness in the transition from acute decompensated heart failure to chronic compensated heart failure. *Clin Cardiol.* 2013;36(6):358-62.
192. Aronson D, Burger AJ. Relation between pulse pressure and survival in patients with decompensated heart failure. *Am J Cardiol.* 2004;93(6):785-8.
193. Wilkins JT, McDermott MM, Liu K, Chan C, Criqui MH, Lloyd-Jones DM. Associations of noninvasive measures of arterial compliance and ankle-brachial index: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Hypertens.* 2012;25(5):535-41.
194. Wei B, Qian C, Fang Q, Wang Y. The Prognostic Value of Peripheral Artery Disease in Heart Failure: Insights from a Meta-analysis. *Heart Lung Circ.* 2016;25(12):1195-202.
195. Ruiz-Laiglesia FJ, Sánchez-Martel M, Pérez-Calvo JI, Formiga F, Bartolomé-Satué JA, Armengou-Arxé A, et al. Comorbidity in heart failure. Results of the Spanish RICA Registry. *Qjm.* 2014;107(12):989-94.
196. Mogensen UM, Ersbøll M, Andersen M, Andersson C, Hassager C, Torp-Pedersen C, et al. Clinical characteristics and major comorbidities in heart failure patients more than 85 years of age compared with younger age groups. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(11):1216-23.
197. Lassus JP, Siirilä-Waris K, Nieminen MS, Tolonen J, Tarvasmäki T, Peuhkurinen K, et al. Long-term survival after hospitalization for acute heart failure--differences in prognosis of acutely decompensated chronic and new-onset acute heart failure. *Int J Cardiol.* 2013;168(1):458-62.
198. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric,

- renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2018;39(9):763-816.
199. Al-Qaisi M, Nott DM, King DH, Kaddoura S. Ankle brachial pressure index (ABPI): An update for practitioners. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5:833-41.
  200. Nishimura H, Miura T, Minamisawa M, Ueki Y, Abe N, Hashizume N, et al. Prognostic value of ankle brachial index for future incident heart failure in patients without previous heart failure: data from the impressive predictive value of ankle brachial index for clinical long term outcome in patients with cardiovascular disease examined by ABI study. *Heart Vessels.* 2017;32(3):295-302.
  201. Ostergren J, Sleight P, Dagenais G, Danisa K, Bosch J, Qilong Y, et al. Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease. *Eur Heart J.* 2004;25(1):17-24.
  202. Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, Cushman M, Mittelmark M, Polak JF, et al. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. The Cardiovascular Health Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(3):538-45.
  203. Gupta DK, Skali H, Claggett B, Kasabov R, Cheng S, Shah AM, et al. Heart failure risk across the spectrum of ankle-brachial index: the ARIC study (Atherosclerosis Risk In Communities). *JACC Heart Fail.* 2014;2(5):447-54.
  204. Kociol RD, Hammill BG, Fonarow GC, Klaskala W, Mills RM, Hernandez AF, et al. Generalizability and longitudinal outcomes of a national heart failure clinical registry: Comparison of Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) and non-ADHERE Medicare beneficiaries. *Am Heart J.* 2010;160(5):885-92.
  205. Gheorghide M, Filippatos G. Reassessing treatment of acute heart failure syndromes: the ADHERE Registry. *European Heart Journal Supplements.* 2005;7(suppl\_B):B13-B9.
  206. Desai AS, Stevenson LW. Rehospitalization for heart failure: predict or prevent? *Circulation.* 2012;126(4):501-6.
  207. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasani RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2010;121(4):505-11.
  208. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension.* 2002;39(1):10-5.
  209. Covic A, Mardare N, Gusbeth-Tatomir P, Prisada O, Sascau R, Goldsmith DJ. Arterial wave reflections and mortality in haemodialysis patients--only relevant in elderly, cardiovascularly compromised? *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(10):2859-66.
  210. Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, Venkitachalam L, Kupelian V, Simonsick EM, et al. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation.* 2005;111(25):3384-90.
  211. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med.* 2006;355(3):260-9.
  212. Tsuchihashi-Makaya M, Hamaguchi S, Kinugawa S, Yokota T, Goto D, Yokoshiki H, et al. Characteristics and outcomes of hospitalized patients with heart failure and reduced vs preserved ejection fraction. Report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). *Circ J.* 2009;73(10):1893-900.

213. Thavendiranathan P, Yingchoncharoen T, Grant A, Seicean S, Landers SH, Gorodeski EZ, et al. Prediction of 30-day heart failure-specific readmission risk by echocardiographic parameters. *Am J Cardiol.* 2014;113(2):335-41.
214. Ritzema JL, Richards AM, Crozier IG, Frampton CF, Melton IC, Doughty RN, et al. Serial Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the detection of elevated directly measured left atrial pressure in ambulant subjects with chronic heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011;4(9):927-34.
215. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(2):107-33.
216. Drazner MH, Rame JE, Marino EK, Gottdiener JS, Kitzman DW, Gardin JM, et al. Increased left ventricular mass is a risk factor for the development of a depressed left ventricular ejection fraction within five years: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(12):2207-15.
217. Kamath S, Markham D, Drazner MH. Increased prevalence of concentric left ventricular hypertrophy in African-Americans: will an epidemic of heart failure follow? *Heart Fail Rev.* 2006;11(4):271-7.
218. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med.* 1989;110(2):101-7.
219. Kannel WB, Gordon T, Offutt D. Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram. Prevalence, incidence, and mortality in the Framingham study. *Ann Intern Med.* 1969;71(1):89-105.
220. Mehra MR, Uber PA, Lavie CJ, Milani RV, Park MH, Ventura HO. High-density lipoprotein cholesterol levels and prognosis in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28(9):876-80.
221. Zhao Q, Li J, Yang J, Li R. Association of total cholesterol and HDL-C levels and outcome in coronary heart disease patients with heart failure. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(9):e6094.
222. De Vecchis R, Ariano C, Giandomenico G, Di Maio M, Baldi C. Change of Serum BNP Between Admission and Discharge After Acute Decompensated Heart Failure Is a Better Predictor of 6-Month All-Cause Mortality Than the Single BNP Value Determined at Admission. *J Clin Med Res.* 2016;8(10):737-42.
223. Hamatani Y, Nagai T, Shiraishi Y, Kohsaka S, Nakai M, Nishimura K, et al. Long-Term Prognostic Significance of Plasma B-Type Natriuretic Peptide Level in Patients With Acute Heart Failure With Reduced, Mid-Range, and Preserved Ejection Fractions. *Am J Cardiol.* 2018;121(6):731-8.
224. Omar HR, Guglin M. Acute systolic heart failure with normal admission BNP: clinical features and outcomes. *Int J Cardiol.* 2017;232:324-9.
225. Naffaa M, Makhoul BF, Tobia A, Jarous M, Kaplan M, Aronson D, et al. Brain natriuretic peptide at discharge as a predictor of 6-month mortality in acute decompensated heart failure. *Am J Emerg Med.* 2014;32(1):44-9.
226. Arques S, Ambrosi P. Human serum albumin in the clinical syndrome of heart failure. *J Card Fail.* 2011;17(6):451-8.
227. Uthamalingam S, Kandala J, Daley M, Patvardhan E, Capodilupo R, Moore SA, et al. Serum albumin and mortality in acutely decompensated heart failure. *Am Heart J.* 2010;160(6):1149-55.
228. Horwich TB, Kalantar-Zadeh K, MacLellan RW, Fonarow GC. Albumin levels predict survival in patients with systolic heart failure. *Am Heart J.* 2008;155(5):883-9.

229. Arques S, Roux E, Stolidi P, Gelisse R, Ambrosi P. Usefulness of serum albumin and serum total cholesterol in the prediction of hospital death in older patients with severe, acute heart failure. *Arch Cardiovasc Dis.* 2011;104(10):502-8.
230. Bonilla-Palomas JL, Gámez-López AL, Moreno-Conde M, López-Ibáñez MC, Anguita-Sánchez M, Gallego de la Sacristana A, et al. Hypoalbuminemia in acute heart failure patients: causes and its impact on hospital and long-term mortality. *J Card Fail.* 2014;20(5):350-8.
231. Polat N, Aydin M, Yildiz A, Acet H, Akil MA, Bilik MZ, et al. The prognostic significance of serum albumin in patients with acute decompensated systolic heart failure. *Acta Cardiol.* 2014;69(6):648-54.
232. Ancion A, Allepaerts S, Robinet S, Oury C, Pierard LA, Lancellotti P. Serum albumin level and long-term outcome in acute heart failure. *Acta Cardiol.* 2019;74(6):465-71.
233. Shirakabe A, Hata N, Kobayashi N, Okazaki H, Matsushita M, Shibata Y, et al. The prognostic impact of malnutrition in patients with severely decompensated acute heart failure, as assessed using the Prognostic Nutritional Index (PNI) and Controlling Nutritional Status (CONUT) score. *Heart Vessels.* 2018;33(2):134-44.
234. Araújo JP, Lourenço P, Rocha-Gonçalves F, Ferreira A, Bettencourt P. Nutritional markers and prognosis in cardiac cachexia. *Int J Cardiol.* 2011;146(3):359-63.
235. Dongaonkar RM, Stewart RH, Geissler HJ, Laine GA. Myocardial microvascular permeability, interstitial oedema, and compromised cardiac function. *Cardiovasc Res.* 2010;87(2):331-9.
236. Elwell RJ, Spencer AP, Eisele G. Combined furosemide and human albumin treatment for diuretic-resistant edema. *Ann Pharmacother.* 2003;37(5):695-700.
237. Roche M, Rondeau P, Singh NR, Tarnus E, Bourdon E. The antioxidant properties of serum albumin. *FEBS Lett.* 2008;582(13):1783-7.
238. Ristow B, Ali S, Whooley MA, Schiller NB. Usefulness of left atrial volume index to predict heart failure hospitalization and mortality in ambulatory patients with coronary heart disease and comparison to left ventricular ejection fraction (from the Heart and Soul Study). *Am J Cardiol.* 2008;102(1):70-6.
239. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol.* 2002;90(12):1284-9.
240. Tamura H, Watanabe T, Nishiyama S, Sasaki S, Arimoto T, Takahashi H, et al. Increased left atrial volume index predicts a poor prognosis in patients with heart failure. *J Card Fail.* 2011;17(3):210-6.
241. Popescu BA, Popescu AC, Antonini-Canterin F, Rubin D, Cappelletti P, Piazza R, et al. Prognostic role of left atrial volume in elderly patients with symptomatic stable chronic heart failure: comparison with left ventricular diastolic dysfunction and B-type natriuretic peptide. *Echocardiography.* 2007;24(10):1035-43.
242. Moller JE, Hillis GS, Oh JK, Seward JB, Reeder GS, Wright RS, et al. Left atrial volume: a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *Circulation.* 2003;107(17):2207-12.
243. Rossi A, Temporelli PL, Quintana M, Dini FL, Ghio S, Hillis GS, et al. Independent relationship of left atrial size and mortality in patients with heart failure: an individual patient meta-analysis of longitudinal data (MeRGE Heart Failure). *Eur J Heart Fail.* 2009;11(10):929-36.
244. A. S. Desai, S. D. Solomon, A. M. Shah, B. L. Claggett, J. C. Fang, J. Izzo, et al. Effect of Sacubitril-Valsartan vs Enalapril on Aortic Stiffness in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2019 Vol. 322 Issue 11 Pages 1077-1084