



Πανεπιστήμιο  
Ιωαννίνων



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«Βασικών Βιοϊατρικών Επιστημών»  
*ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ ' ' Εφαρμοσμένη Βιοϊατρική ' '*

---

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ  
«Διαγνωστικοί και Προγνωστικοί δείκτες στην Καρδιακή  
Ανεπάρκεια»

---

ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ ΚΑΖΑΚΟΣ  
*ΒΙΟΛΟΓΟΣ*

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ ΝΑΚΑ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ, ΙΟΥΝΙΟΣ 2022



## Περίληψη

Η παρούσα εργασία αποτελεί μια εκτενή βιβλιογραφική ανασκόπηση με περιεχόμενο τους προγνωστικούς και διαγνωστικούς βιοδείκτες αλλά και τους «μικτούς» βιοδείκτες (που χρησιμοποιούνται δηλαδή τόσο στη διάγνωση όσο και στην πρόγνωση των ασθενών) που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση της κατάστασης των ασθενών με Καρδιακή Ανεπάρκεια. Συνολικά, η εργασία αποτελείται από 6 κεφάλαια.

Στο πρώτο κεφάλαιο παρουσιάζεται το σύνδρομο της καρδιακής ανεπάρκειας (αίτια, συμπτωματολογία κ.ά.), καθώς και οι αμυντικοί-αντιρροπιστικοί μηχανισμοί που κινητοποιεί ο ανθρώπινος οργανισμός για τη διατήρηση της ομοιοστασίας του, ενώ το δεύτερο αναφέρεται στον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο και τη σχέση του με την καρδιακή ανεπάρκεια. Αξιοσημείωτο κομμάτι του κεφαλαίου αυτού, αποτελεί η αναφορά στην πρόληψη του αιφνιδίου θανάτου τόσο σε πρωτογενές όσο και δευτερογενές στάδιο.

Το τρίτο αλλά και τέταρτο κεφάλαιο περιγράφουν αναλυτικά τους βιοδείκτες που σχετίζονται με το σύνδρομο της καρδιακής ανεπάρκειας. Συγκεκριμένα στο τρίτο, καταγράφονται οι καθαρά διαγνωστικοί δείκτες (ηλεκτροκαρδιογράφημα, ακτινογραφία θώρακος, νατριουρητικά πεπτίδια), ενώ στο τέταρτο παρουσιάζονται αφενός οι προγνωστικοί δείκτες της καρδιακής ανεπάρκειας αλλά και όσοι θεωρούνται μικτοί, μεταξύ των οποίων η ιντερλευκίνη-1β, η οστεοποντίνη και η κυστατίνη-C. Φαίνεται ότι όλοι αυτοί οι βιοδείκτες έχουν μελετηθεί σε μεγάλο βαθμό από την ερευνητική και ιατρική κοινότητα, για τη συνολικότερη και αποτελεσματικότερη αξιολόγηση του συνδρόμου.

Το πέμπτο κεφάλαιο εισάγει τον αναγνώστη σε μια καινοτόμα εξέταση, τη «*μεταβολομική ανάλυση*», που μπορεί να προσφέρει σημαντική βοήθεια στην παθοφυσιολογική διερεύνηση του συνδρόμου, μέσα από τη διερεύνηση του μεταβολισμού του ανθρώπινου οργανισμού. Το έκτο και τελευταίο κεφάλαιο της εργασίας περιλαμβάνει τα συμπεράσματα στα οποία κατέληξε η βιβλιογραφική ανασκόπηση, ενώ ακολουθεί το σύνολο της εκτενούς βιβλιογραφίας που χρειάστηκε να μελετηθεί, για την πραγματοποίηση της ανασκόπησης.

Λέξεις κλειδιά: καρδιακή ανεπάρκεια, πρόγνωση, διάγνωση, βιοδείκτες, μεταβολομική

## Abstract

The present study constitutes an extensive literature review of the prognostic and diagnostic biomarkers, as well as the “*mixed*” biomarkers (that may be used for both the diagnosis and the prognosis of patients) that can be used for the assessment of patients with heart failure. In total, the study consists of 6 chapters.

The first chapter presents the syndrome of heart failure (causes, symptoms etc.), as well as the defense mechanisms that are activated by the human organism for the maintenance of homeostasis, while the second chapter refers to sudden cardiac death and its association with heart failure. A noteworthy part of this chapter is the reference to the prevention of sudden cardiac death in both primary and secondary stages.

Both the third and fourth chapters are dedicated to biomarkers that are associated to the syndrome of heart failure. More specifically, in the third chapter, purely diagnostic biomarkers (electrocardiogram, chest x-ray, natriuretic peptides etc.) are presented, while in the fourth chapter, the prognostic biomarkers of heart failure are presented, as well as those biomarkers that may be considered as “*mixed*”, such as interleukin-1 $\beta$ , osteopontin and cystatin-C. It appears that all of these biomarkers have been studied to a great extent, both by the research and medical communities, for the global and more effective assessment of the syndrome.

The fifth chapter, introduces readers to an innovative laboratory investigation, the “*metabolomics*” that can offer significant help towards the pathophysiological assessment of the syndrome, through the analysis of the metabolism of the human organism. Finally, the sixth chapter includes the conclusions reached by the literature review, while at the end of the dissertation, the large number of references studied for the purpose of this review, are indicated.

Key words: heart failure, prognosis, diagnosis, biomarkers, metabolomics

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη .....	ii
Abstract.....	iii
ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	3
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ .....	5
1.1 Ορισμός .....	6
1.2 Επιδημιολογία.....	7
1.3 Αιτιολογία.....	9
1.4 Λειτουργική ταξινόμηση και εξέλιξη του συνδρόμου.....	11
1.5 Συμπτώματα.....	13
1.6 Παθοφυσιολογία.....	14
1.6.1 Δυσλειτουργία αριστερής ή δεξιάς κοιλίας.....	16
1.7 Αντιρροπιστικοί Μηχανισμοί .....	17
1.7.1 Μηχανισμός Frank-Starling .....	18
1.7.2 Νευροορμονική Ενεργοποίηση .....	18
1.7.3 Αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας .....	19
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΑΙΦΝΙΔΙΟΣ ΚΑΡΔΙΑΚΟΣ ΘΑΝΑΤΟΣ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ.....	21
2.1 Αιφνίδιος Καρδιακός Θάνατος.....	21
2.2 Αιφνίδιος Καρδιακός Θάνατος και καρδιακή νόσος.....	22
2.3 Πρωτογενής και δευτερογενής πρόληψη του Αιφνίδιου Καρδιακού Θανάτου στην Καρδιακή Ανεπάρκεια.....	24
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ .....	27
3.1 Ηλεκτροκαρδιογράφημα.....	27
3.2 Χαμηλό Κλάσμα Εξώθησης Αριστερής Κοιλίας .....	29
3.3 Ακτινογραφία θώρακα.....	30
3.4 Νατριουρητικά Πεπτίδια - NT-proBNP και BNP .....	31
3.5 Διάγνωση καρδιακής ανεπάρκειας - Διαγνωστικός αλγόριθμος.....	34
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ & ΜΙΚΤΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ.....	38
4.1 Galectin-3 .....	38
4.2 Κυστατίνη-C (CysC) .....	41
4.3 Διαλυτός Υποδοχέας Ιντερλευκίνης-33 (Soluble Suppression of Tumorigenicity 2- sST2).....	42
4.4 Prolactin.....	43
4.5 Osteopontin.....	45

4.6 Cytokines και Ιντερλευκίνη-1β.....	46
4.7 Αυξητικός Παράγοντας Διαφοροποίησης-15.....	48
4.8 C-Αντιδρώσα πρωτεΐνη (C-reactive protein).....	49
4.9 Micro-RNAs.....	51
4.10 Νάτριο ορού (αίματος).....	51
4.11 Κλασσικοί προγνωστικοί δείκτες καρδιακής ανεπάρκειας.....	53
4.11.1 Αιματοκρίτης & Εύρος Κατανομής Ερυθρών Αιμοσφαιρίων (RDW).....	53
4.11.2 Δείκτες ηπατικής βιολογίας.....	54
4.11.3 Ουρικό οξύ και το ένζυμο «οξειρεδοουκτάση της ξανθίνης».....	54
4.11.4 Ολική χοληστερόλη και λιποπρωτεΐνες.....	55
4.11.5 Κρεατινίνη.....	55
4.11.6 Ορμόνες θυρεοειδούς.....	56
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΜΕΤΑΒΟΛΟΜΙΚΗ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ.....	58
5.1 Ο ρόλος της μεταβολομικής ανάλυσης.....	58
5.2 Η σημασία της μεταβολομικής εξέτασης.....	59
5.3 Μεταβολομική και εύρεση βιοδεικτών στις καρδιακές παθήσεις.....	60
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	62
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	64

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στις σύγχρονες κοινωνίες είναι γεγονός ότι έχει παρατηρηθεί μια σημαντική αύξηση των κρουσμάτων της καρδιακής ανεπάρκειας, ενώ η εν λόγω νόσος φαίνεται να εντοπίζεται σε συνεχώς μικρότερα ηλικιακά, άτομα. Η πάθηση της καρδιακής ανεπάρκειας - έτσι όπως θα παρουσιαστεί με αναλυτικότερα δεδομένα στην πορεία της παρούσας εργασίας - πλήττει διεθνώς ένα σημαντικό αριθμό ανθρώπων και δυστυχώς για τους ασθενείς αυτούς, η πρόγνωση έχει κριθεί δυσμενής (Καραμπίνος, 2010).

Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί μια εξελικτική πάθηση και θεωρείται ιδιαίτερα επικίνδυνη για τη ζωή των ανθρώπων. Εκτιμάται μάλιστα ότι τη συγκεκριμένη πάθηση αναμένεται να την αναπτύξει 1 στους 5 ανθρώπους (20% του πληθυσμού) κατά τη διάρκεια της ζωής του, ανεξαρτήτως φύλου (Braunwald, 2013). Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί επίσης τη βασική αιτία που οδηγεί σε νοσηλεία στις ανεπτυγμένες χώρες, άτομα μεγαλύτερα των 65 ετών. Επιπλέον, σχεδόν οι μισοί από τους πάσχοντες με ΚΑ, ασθενείς, φαίνεται ότι παρουσιάζουν ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης. Πιο αναλυτικά, αυτό σημαίνει ότι ο καρδιακός μυς δε συστέλλεται με επαρκή δύναμη, με αποτέλεσμα το αίμα που προωθεί η καρδιά να μη θεωρείται αρκετό. Σύμφωνα με πρόσφατα στοιχεία, η ΚΑ θεωρείται επισήμως, ένα σοβαρό ιατρικό, οικονομικό και κοινωνικό πρόβλημα (Pichurko, 2012).

Η καρδιακή ανεπάρκεια θεωρείται επίσης μια πάθηση, το εύρος της οποίας θα μπορούσε ίσως να συγκριθεί με το αντίστοιχο του καρκίνου, με σοβαρές επιβαρύνσεις στα συστήματα υγείας των χωρών. Επιπροσθέτως, δε θα πρέπει να παραβλεφθεί το γεγονός ότι έχει σοβαρές επιδράσεις στην κοινωνία, αφού περιορίζει σημαντικά τα άτομα που νοσούν, στις καθημερινές τους δραστηριότητες. Σε παγκόσμια κλίμακα, εκατομμύρια άνθρωποι φαίνεται ότι πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια. Η καρδιακή κατατάσσεται ως ένα από τα συχνότερα αίτια θανάτου, σε παγκόσμιο επίπεδο, ανεξαρτήτως επιπέδου των χωρών (Καραμπίνος, 2010).

Οι βιοδείκτες αποτελούν “μετρήσιμες και ποσοτικοποιήσιμες βιολογικές παράμετροι”, που παίζουν το ρόλο των εκτιμητών αφενός των επιπέδων υγείας και αφετέρου των παθοφυσιολογικών διεργασιών που λαμβάνουν σε έναν άνθρωπο. Τέτοιες παράμετροι μπορεί να είναι μεταξύ πολλών άλλων, η ύπαρξη διαφόρων βιολογικών ουσιών, η κατανομή ενός συγκεκριμένου γενετικού φαινοτύπου (genetic phenotype) σε ένα πληθυσμό μελέτης, η συγκέντρωση ενός συγκεκριμένου ενζύμου ή κάποιας ορμόνης στον οργανισμό των ατόμων.

Αντιστοίχως, διεργασίες παθοφυσιολογίας μπορεί να είναι μεταξύ πολλών άλλων, ο κίνδυνος νοσηρότητας, η εγκυμοσύνη, η διάγνωση κάποιας νόσου που επιβαρύνει πρόσθετα τα άτομα, η κατάχρηση ουσιών, διάφορες ψυχιατρικές νόσοι, οι διεργασίες μεταβολισμού, η έκθεση σε παράγοντες του περιβάλλοντος και η επίδραση που αυτοί ασκούν, η ανάπτυξη κυτταρικών σειρών, επιδημιολογικές μελέτες (Bui, Horwich & Fonarow, 2011).

Έτσι, στην καρδιακή ανεπάρκεια χρησιμοποιούνται διάφοροι βιοδείκτες τόσο για διαγνωστικούς όσο και για θεραπευτικούς σκοπούς. Οι βιοδείκτες μπορούν να εξαχθούν από τη βασική παθοφυσιολογική διαδικασία που λαμβάνει χώρα στο σύνδρομο της καρδιακής ανεπάρκειας και δεν είναι άλλη από την κατακράτηση νερού στους ιστούς/όργανα, όπως επίσης και τη μικρότερη του φυσιολογικού, αιμάτωσή τους (Καραμπίνος, 2010). Έχουν προταθεί 6 βασικές κατηγορίες βιοδεικτών που συνδέονται με ξεχωριστές παθοφυσιολογικές διεργασίες, ενώ μια καινούρια κατηγορία αποτελούν τα micro-RNAs (Braunwald, 2013). Επιπροσθέτως, πολλοί από τους βιοδείκτες αυτούς (και οι οποίοι θα παρουσιαστούν αναλυτικότερα στην πορεία της εργασίας) αποτελούν παράλληλα και στόχους θεραπευτικών προσεγγίσεων (Morrow & de Lemos, 2007).

Γενικότερα, ένας βιοδείκτης μπορεί να μετρηθεί σε κάποιο βιοδείγμα (τέτοια είναι τα ούρα, το αίμα αλλά και οι ιστοί), μπορεί να αποτελεί μια μέτρηση ή εξέταση όπως αυτές της αρτηριακής πίεσης, του ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) και της καταγραφής ρυθμού (Holter), ενώ μπορεί να είναι ακόμη και μια απεικονιστική μέθοδος, όπως η αξονική τομογραφία και το ηχοκαρδιογράφημα. Όσον αφορά όμως τους νέους βιοδείκτες, αυτοί μπορούν να έχουν σημαντική κλινική αξία μόνο στην περίπτωση που καλύπτουν τις παρακάτω προϋποθέσεις: (α) είναι ακριβείς, (β) είναι εφικτό να επαναληφθούν, (γ) γίνονται αποδεκτοί από τους ασθενείς, (δ) είναι εύκολο να ερμηνευθούν από το θεράποντα ιατρό, (ε) παρουσιάζουν αυξημένη ευαισθησία και ειδικότητα όσον αφορά τα αποτελέσματα που καλούνται να μετρήσουν, (στ) είναι ικανοί να ερμηνεύσουν ένα σημαντικό ποσοστό του αποτελέσματος, συστηματικά σε πολλαπλές μελέτες και ανεξάρτητα από καθιερωμένους παράγοντες και τέλος (ζ) κατά πόσο υπάρχουν δεδομένα τα οποία να οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η γνώση των επιπέδων ενός βιοδείκτη, μπορεί να διαφοροποιήσει τη διαχείριση του ασθενούς. Τέλος, θα πρέπει να επισημανθεί ότι η ταυτόχρονη χρήση πολλών βιοδεικτών σε μοντέλα πρόγνωσης καρδιαγγειακής θνητότητας και νοσηρότητας,



συναντάται σε διάφορες μελέτες και ο κύριος σκοπός της είναι η βελτιστοποίηση των προγνώσεων (Zethelius et al., 2008 · Nelagaleti et al., 2010).

Στόχος της παρούσας εργασίας, είναι να καταγράψει τους βιοδείκτες που σχετίζονται με την αξιολόγηση της καρδιακής ανεπάρκειας, με όσο το δυνατόν πιο περιεκτικό τρόπο, χρησιμοποιώντας σύγχρονες πηγές ως τεκμηρίωση. Σκοπός της εργασίας είναι να πληροφορήσει για πιθανές νέες πληροφορίες επί του θέματος και να δημιουργήσει μια πλήρη εικόνα γύρω από το - ιδιαίτερα σοβαρό - ζήτημα των βιοδεικτών της καρδιακής ανεπάρκειας, αποτελώντας ίσως και έναν οδηγό τόσο σε ακαδημαϊκό επίπεδο όσο και σε επίπεδο κλινικών πρακτικών. Για το λόγο αυτό, θα πραγματοποιηθεί στη συνέχεια μια καταγραφή διαφόρων βιοδεικτών οι οποίοι θεωρούνται απλοί και συνηθίζεται να χρησιμοποιούνται από τους ιατρούς, σε καθημερινές εξετάσεις ρουτίνας ή σε βαθύτερη διερεύνηση της πάθησης, αφού ορισμένοι θεωρούνται προγνωστικοί, ενώ άλλοι διαγνωστικοί ή/και μικτοί. Περί αυτού ωστόσο, επικρατεί ακόμη μια σύγχυση μεταξύ της επιστημονικής κοινότητας.

Η μεθοδολογία που εφαρμόστηκε για την εκπόνηση της παρούσας εργασίας, στηρίχτηκε στην αναζήτηση βιβλιογραφικών πηγών σε έγκυρες επιστημονικές ιστοσελίδες και επίσημα περιοδικά ιατρικού και υγειονομικού ενδιαφέροντος. Τα κύρια λήμματα που χρησιμοποιήθηκαν στην αναζήτηση των πηγών, ήταν τα: “*heart failure*” και “*heart failure biomarkers*”, ενώ από εκεί και πέρα η αναζήτηση περιελάμβανε πρόσθετες πληροφορίες, ανάλογα με τα αποτελέσματα που εντοπίζονταν ή τις ανάγκες της εργασίας.

Η εργασία αποτελείται από 6 κεφάλαια. Στο 1<sup>ο</sup> από αυτά παρουσιάζεται με όσο πιο σύντομες και περιεκτικές πληροφορίες, το σύνδρομο της καρδιακής ανεπάρκειας, τα αίτιά της, τα συμπτώματα και η παθοφυσιολογία της. Στο 2<sup>ο</sup> κεφάλαιο παρουσιάζονται πληροφορίες σχετικά με τον αιφνίδιο θάνατο και την καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ στο 3<sup>ο</sup> κεφάλαιο γίνεται η εισαγωγή στους βιοδείκτες και καταγράφονται οι καθαρά διαγνωστικοί από αυτούς, με το 4<sup>ο</sup> κεφάλαιο να αποτελείται από τους ‘μικτούς’ και προγνωστικούς βιοδείκτες. Στο 5<sup>ο</sup> κεφάλαιο παρουσιάζονται πληροφορίες σχετικές με τη μεταβολομική ανάλυση και τον πιθανό ρόλο της στην καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ στο 6<sup>ο</sup> κεφάλαιο αποτυπώνονται τα τελικά συμπεράσματα της εργασίας, η οποία συνοδεύεται από το σύνολο των βιβλιογραφικών πηγών που χρησιμοποιήθηκαν.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

### 1.1 Ορισμός

Το ζωτικό όργανο της καρδιάς αποτελείται από τον καρδιακό μυ. Αυτός έχει επιφορτιστεί με το έργο της παροχής αίματος σε όλα τα όργανα του ζώντος οργανισμού. Στις περιπτώσεις κατά τις οποίες παρουσιάζεται καρδιακή ανεπάρκεια, το όργανο της καρδιάς αδυνατεί να αντλήσει αίμα με σωστό τρόπο, ενώ συχνά διογκώνεται, με αποτέλεσμα να αναγκάζεται να εργαστεί με πιο εντατικούς ρυθμούς (Fauci et al., 2008).

Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η πάθηση της καρδιακής ανεπάρκειας διαφέρει από το έμφραγμα του μυοκαρδίου. Το δεύτερο προκαλείται από τη διακοπή αιμάτωσης περιοχής του μυοκαρδίου, που συμβαίνει συνήθως εξαιτίας θρόμβωσης στην αρτηρία που τροφοδοτεί την περιοχή αυτή με αίμα (American Heart Association, 2021). Κατά γενική ομολογία, υπάρχει πάντοτε κάποια αιτία για τη μη αποτελεσματική λειτουργία της καρδιάς και στην πλειοψηφία των περιπτώσεων η αδυναμία αυτή σχετίζεται με κάποια βλάβη (failure) στον καρδιακό μυ. Μια τέτοια βλάβη μπορεί να λάβει χώρα σε περιπτώσεις εμφράγματος του μυοκαρδίου ή στις περιπτώσεις που το άτομο παρουσιάζει πολύ υψηλή αρτηριακή πίεση, που επιδρά αρνητικά στη λειτουργία της καρδιάς. Άλλες αιτίες μπορεί να είναι (Mosterd & Hoes, 2007):

- ❖ Η ύπαρξη κάποιου ιού που επιδρά αρνητικά στη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου
- ❖ Κάποια εκ γενετής «εσφαλμένη» κατασκευή στη δομή της καρδιάς (συγγενής καρδιοπάθεια)
- ❖ Κάποια βλάβη στις βαλβίδες της καρδιάς
- ❖ Η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ που έχει τοξική δράση στο μυοκάρδιο
- ❖ Συγκεκριμένες μορφές σχημάτων χημειοθεραπευτικής αγωγής
- ❖ Η λοχεία, καθώς υπάρχει ένα είδος καρδιακής ανεπάρκειας στις γυναίκες, το οποίο σχετίζεται με την εγκυμοσύνη, ωστόσο αυτό αποτελεί αρκετά σπάνια μορφή.

Σε μερικές περιπτώσεις, η καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να παρουσιάσει συμπτωματολογία που θα παρουσιάσει ιδιαίτερα ραγδαία επιδείνωση. Η μορφή αυτή της πάθησης, αποκαλείται “οξύ επεισόδιο” ή “οξεία καρδιακή ανεπάρκεια” και είναι πιθανό να οφείλεται σε κάποιο αίτιο που δε θα διαρκέσει μεγάλο χρονικό διάστημα. Ωστόσο, στις

περιπτώσεις οξείας καρδιακής ανεπάρκειας, το πιθανότερο είναι πως για την αντιμετώπισή της, θα χρειαστεί κάποια μορφή παρέμβασης από ιατρικό προσωπικό (Mosterd & Hoes, 2007). Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι πιθανό να παρουσιαστεί ως αποτέλεσμα πολλών και διαφορετικών παθήσεων τόσο της αριστερής όσο και της δεξιάς κοιλίας, ενώ συνδέεται με υψηλά επίπεδα θνητότητας (Obieglo et al., 2016). Φτάνοντας έτσι στον ορισμό της καρδιακής ανεπάρκειας, ορίζεται ως “η παθοφυσιολογική κατάσταση, κατά την οποία η λειτουργία της καρδιάς δεν ανταποκρίνεται στις μεταβολικές ανάγκες του οργανισμού” (Holland et al., 2010).

## 1.2 Επιδημιολογία

Τις τελευταίες δεκαετίες, η καρδιακή ανεπάρκεια έχει προσλάβει διαστάσεις επιδημίας, με αποτέλεσμα να γίνεται πλέον ευθεία αναφορά σε «πανδημία καρδιακής ανεπάρκειας». Τα τελευταία χρόνια, η συχνότητα της νόσου παρουσιάζει διαρκή αύξηση και το γεγονός αυτό οφείλεται από τη μια στο μεγαλύτερο αριθμό των ασθενών που καταφέρνουν να επιβιώσουν έπειτα από έμφραγμα μυοκαρδίου και από την άλλη, στην αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης των ανθρώπων. Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να οριστεί η έννοια του επιπολασμού, ο οποίος στην ουσία είναι “ο αριθμός όλων των περιπτώσεων καρδιακής ανεπάρκειας στο γενικό πληθυσμό, σε μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή”. Αυτός ο αριθμός λοιπόν, υπολογίζεται σε 3-20 ασθενείς ανά 1,000 άτομα γενικού πληθυσμού. Σε επιμέρους όμως ηλικιακές ομάδες, ο αριθμός αυτός αυξάνεται, με αποτέλεσμα στις ηλικίες άνω των 65 ετών να εντοπίζονται 30-130 ασθενείς ανά 1,000 άτομα και στις ηλικίες άνω των 75 ετών να εντοπίζονται 80-160 ασθενείς ανά 1,000 άτομα (Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία, 2021).

Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να οριστεί η έννοια της επίπτωσης. Πρόκειται στην ουσία για τον “αριθμό των νέων περιπτώσεων καρδιακής ανεπάρκειας στο γενικό πληθυσμό, κατά τη διάρκεια μιας χρονικής περιόδου”. Ο αριθμός αυτός υπολογίζεται ετησίως, σε 1-5 καινούρια περιστατικά ανά 1,000 άτομα γενικού πληθυσμού, ενώ και αυτό το μέγεθος παρουσιάζει διαφοροποιήσεις ανά ηλικιακή ομάδα. Συγκεκριμένα, στα άτομα άνω των 65 ετών, συναντώνται ετησίως 16 ασθενείς ανά 1,000 άτομα, ενώ στα άτομα άνω των 75 ετών συναντώνται ετησίως 30 περιπτώσεις ανά 1,000 άτομα. Ωστόσο, με τη σταδιακή γήρανση που ήδη καταγράφεται στον πληθυσμό των δυτικών κοινωνιών, θεωρείται βέβαιο ότι η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας

θα παρουσιάσει μεγάλη αύξηση τα επόμενα έτη (Lloyd-Jones et al., 2010). Η τη μέση ηλικία εμφάνισης της νόσου στις αναπτυγμένες χώρες έχει φτάσει πλέον στα 75 έτη (American Heart Association, 2021).

Στην Ελλάδα, υπολογίζεται ότι υπάρχουν περίπου 200,000 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ ετησίως καταγράφονται σχεδόν 30,000 καινούρια περιστατικά. Δυστυχώς, η μακροπρόθεσμη πρόγνωση που την καρδιακή ανεπάρκεια, είναι πιο θλιβερή από εκείνη που συνδέεται με την πλειοψηφία των νεοπλασματικών νόσων. Σύμφωνα μάλιστα με στατιστικά δεδομένα, η θνησιμότητα μετά από 5 χρόνια φτάνει το 50%. Η επιδημία της καρδιακής ανεπάρκειας που αναμένεται να συνεχιστεί τις επόμενες δεκαετίες, θα έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των εισαγωγών ασθενών σε νοσοκομεία, την παράλληλη αύξηση των θανάτων που σχετίζονται με αυτή την πάθηση και τέλος, την αύξηση των εξόδων (κόστη) που συνεπάγεται η περίθαλψη και διαχείριση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια (Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία, 2021).

Επομένως, η καρδιακή ανεπάρκεια θεωρείται ένα διαρκώς αυξανόμενο πρόβλημα για τη δημόσια υγεία. Τα επιδημιολογικά δεδομένα καταδεικνύουν ότι σχεδόν 6 εκατομμύρια πάσχοντες έχουν διαγνωσθεί με αυτή τη νόσο στην Ευρώπη. Επιπλέον, σε ετήσια βάση διαγιγνώσκονται περίπου 550,000 καινούρια περιστατικά, ενώ έχει καταγραφεί ότι σε ετήσια βάση, η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί τη βασικότερη αιτία για 12 έως 15 εκατομμύρια επισκέψεις επαγγελματιών υγείας σε ασθενείς και 6,5 ημέρες νοσηλείας σε νοσοκομεία, με όσα έξοδα μπορεί αυτές να συνεπάγονται, αναλογικά. Σε ό,τι αφορά στο γενικό πληθυσμό, η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας σε ετήσια βάση ανέρχεται στα 1 έως 5 περιστατικά ανά 1,000 άτομα, ωστόσο η ένδειξη αυτή τετραπλασιάζεται όταν οι υπολογισμοί γίνονται στις ηλικίες άνω των 65 ετών. Μάλιστα, τα τελευταία χρόνια έχει καταγραφεί μια αύξηση σε μεγέθη όπως ο αριθμός των ασθενών, η γήρανση του γενικού πληθυσμού, καθώς και οι πιθανότητες επιβίωσης των ασθενών έπειτα από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Το τελευταίο στοιχείο μάλιστα θεωρείται ιδιαίτερα σημαντικό, δεδομένου ότι η στεφανιαία νόσος θεωρείται και ως η κυριότερη αιτία καρδιακής ανεπάρκειας (Ελληνικό Υπουργείο Υγείας, 2018).

Η θνησιμότητα πάντως της καρδιακής ανεπάρκειας ανά ηλικιακή ομάδα, φαίνεται να μειώνεται σε αρκετές περιοχές του κόσμου, γεγονός που σε μεγάλο βαθμό φαίνεται να οφείλεται στις σύγχρονες θεραπευτικές μεθόδους (American Heart Association, 2021).

### 1.3 Αιτιολογία

Η συχνότερη από τις αιτίες που προκαλούν την καρδιακή ανεπάρκεια θεωρείται η ισχαιμική καρδιοπάθεια. Στις αιτίες θα πρέπει να συμπεριληφθούν και παθήσεις που οδηγούν σε μείωση της ικανότητας συστολής του μυοκαρδίου, παθήσεις που συνοδεύονται από σημαντική αύξηση του μετα-φορτίου ή του προ-φορτίου (που δέχεται ο καρδιακός μυς), παθήσεις που προκαλούν μειωμένη πλήρωση των κοιλιών (όπως η συμπιεστική περικαρδίτιδα, η στένωση της μιτροειδούς βαλβίδας κ.ά.) και τέλος, οι αρρυθμίες που προκαλούν ιδιαίτερα αυξημένη καρδιακή συχνότητα (Gerber et al., 2015). Η ηλικία επίσης θεωρείται ένας σημαντικός παράγοντας που προδιαθέτει για καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ κατά τα πρώτα έτη της ζωής, η νόσος είναι σχετικά σπάνια και μπορεί να οφείλεται σε (Bui, Horwich & Fonarow, 2011):

- i. συγγενείς καρδιοπάθειες
- ii. υπερ-κοιλιακές ταχυκαρδίες
- iii. μυοκαρδίτιδα

Ωστόσο, κατά τα επόμενα έτη της ζωής, η καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να οφείλεται σε (Bui, Horwich & Fonarow, 2011):

1. συγγενείς καρδιοπάθειες
2. οξεία σπειραματονεφρίτιδα
3. οξεία ρευματική μυοκαρδίτιδα

Τέλος, σε ενήλικα άτομα νεαρής ηλικίας, η ύπαρξη καρδιακής ανεπάρκειας μπορεί να οφείλεται σε (Bui, Horwich & Fonarow, 2011):

- i. μυοκαρδίτιδα ή οξεία ρευματική μυοκαρδίτιδα
- ii. ρευματικές ή εκφυλιστικές βαλβιδοπάθειες
- iii. διατακτική μυοκαρδιοπάθεια
- iv. στεφανιαία νόσος
- v. υπερτασική καρδιοπάθεια

Ο κίνδυνος πρόκλησης καρδιακής ανεπάρκειας αυξάνεται σημαντικά στις περιπτώσεις που συνυπάρχουν ένας ή περισσότεροι από τους παρακάτω παράγοντες (Gerber et al., 2015):

- ✚ Κάπνισμα
- ✚ Σακχαρώδης διαβήτης
- ✚ Σημεία υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας
- ✚ Ταχυκαρδία
- ✚ Παχυσαρκία
- ✚ Υπερχοληστερολαιμία
- ✚ Μεγαλοκαρδία
- ✚ Αναιμία
- ✚ Λευκωματουρία
- ✚ Αποκλεισμός του αριστερού σκέλους του “*δεματίου του His*” (LBBB)
- ✚ Διαταραχές του τμήματος ST και του επάρματος T

Όσον αφορά τώρα την επιβίωση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, αυτή εξαρτάται κατ’ αρχή από τις αιτίες που την προκάλεσαν. Εξαρτάται όμως και από το ενδεχόμενο εμφάνισης επιπλοκών. Έτσι, ιδιαίτερα σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες καρδιακής ανεπάρκειας αποτελούν οι εξής (Borlaug & Paulus, 2011):

- i. Κοιλιακές αρρυθμίες
- ii. Η ύπαρξη χαμηλού κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας
- iii. Συνυπάρχουσα δυσλειτουργία στη δεξιά κοιλία
- iv. Η ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος και του άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (που εκδηλώνεται μεταξύ άλλων και με μείωση του νατρίου στο αίμα).

Στις περιπτώσεις κατά τις οποίες η αιτία της καρδιακής ανεπάρκειας εμφανιστεί ξαφνικά, απότομα και παρουσιάσει μεγάλη βλάβη στην καρδιά, είναι πολύ πιθανό τότε να προκληθεί καρδιακή ανεπάρκεια μέσα σε σύντομο χρονικό διάστημα, με αποτέλεσμα να μην προλάβει να

αναπτυχθεί αντιρροπιστικοί μηχανισμοί (πχ υπερτροφία στο μυοκάρδιο) και να εκδηλωθεί οξεία καρδιακή ανεπάρκεια. Τα αίτια της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας μπορεί να είναι ένα εκτεταμένο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, μια κρίση υπέρτασης ή μια μαζική πνευμονική εμβολή (Xanthopoulos et al., 2017).

Τέλος, στο 50% σχεδόν των περιπτώσεων καρδιακής ανεπάρκειας, η συστολική λειτουργία της καρδιάς δεν φαίνεται να είναι έκδηλα επηρεασμένη. Στις περιπτώσεις αυτές, κυριαρχεί η διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας που οφείλεται κατά κύριο λόγο σε αρτηριακή υπέρταση που προκαλεί χρόνια αυξημένο μετα-φορτίο, οδηγώντας την αριστερή κοιλία σε υπερτροφία ή ίνωση (Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία, 2021).

#### **1.4 Λειτουργική ταξινόμηση και εξέλιξη του συνδρόμου**

Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι νόσος που εξελίσσεται προοδευτικά, ενώ με το πέρασμα του χρόνου επιδεινώνεται και η εξέλιξη αυτή παρουσιάζει διαφορές από ασθενή σε ασθενή, καθώς η κατάσταση μπορεί να παραμένει σταθερή για μεγάλο χρονικό διάστημα σε ορισμένους από αυτούς και σε άλλους να παρουσιάζει επιδείνωση με γρήγορο ρυθμό (Κωνσταντινίδης, 2021). Στην αξιολόγηση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, η εκτίμηση της λειτουργικής τους ικανότητας γίνεται με την κατάταξη κατά “*NYHA*” (New York Heart Association) που θεωρείται η πιο γνωστή και ευρέως χρησιμοποιούμενη κλίμακα κατάταξης αυτής της κατηγορίας ασθενών. Η κλίμακα αυτή εκτιμά το βαθμό δύσπνοιας του ατόμου και είναι αποδεκτή σε διεθνές επίπεδο, από όλες τις κλινικές μελέτες (Raphael et al., 2007 Caraballo-Cordovez et al., 2019). Έτσι, οι ασθενείς ταξινομούνται σε τέσσερις κατηγορίες, ανάλογα με τα υποκειμενικά συμπτώματα που παρουσιάζουν στη σωματική τους δραστηριότητα (New York Heart Association, 2018):

- ⊗ Τάξη I: Σωματική άσκηση χωρίς περιορισμό, κατά την οποία οι ασθενείς παρουσιάζουν συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας μόνο σε υψηλά επίπεδα άσκησης, δηλαδή πέραν των συνηθισμένων επιπέδων έντασης.
- ⊗ Τάξη II: Σωματική άσκηση με ήπιους περιορισμούς, κατά την οποία οι ασθενείς παρουσιάζουν συμπτώματα στη διάρκεια ασκήσεων ήπιας έντασης.

- ⊗ Τάξη III: Σωματική άσκηση με σημαντικό περιορισμό, κατά την οποία οι ασθενείς παρουσιάζουν συμπτώματα κατά τη διάρκεια ασκήσεων μικρής έντασης, συγκριτικά πάντα με τις καθημερινές τους δραστηριότητες.
- ⊗ Τάξη IV: Σε αυτό το στάδιο, οι ασθενείς παρουσιάζουν συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας ακόμη και σε φάση ηρεμίας, ενώ διαπιστώνεται αδυναμία στην αυτοεξυπηρέτησή τους.

Αν και η παραπάνω κατάταξη (κατά NYHA) είναι υποκειμενική, έχει καταφέρει να διατηρήσει την αξιοπιστία της. Έτσι, θεωρείται ένα ιδιαίτερα χρήσιμο εργαλείο για την πρόβλεψη της εξέλιξης ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς και την επιβίωση των ασθενών που εντάσσονται σε διαφορετικό λειτουργικό στάδιο. Είναι πάντως γεγονός ότι όσοι ασθενείς σημειώνουν χειρότερα επίπεδα λειτουργικότητας, παρουσιάζουν ταυτόχρονα και χαμηλότερες πιθανότητες επιβίωσης (Caraballo-Cordovez et al., 2019).

Η συμπτωματολογία της μειωμένης αντοχής στη φυσική άσκηση, μπορεί να προκύψει κάτω από μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση μηχανισμών κεντρικής και περιφερικής αιτιολογίας, όπως έχει αποδειχθεί από σύμπλοκες μελέτες. Για το λόγο αυτό, η κατάταξη κατά NYHA δε θεωρείται πάντοτε ακριβής όσον αφορά τον πραγματικό βαθμό δυσλειτουργίας του ασθενούς, επειδή αφενός είναι υποκειμενική και αφετέρου οι αιμοδυναμικές παράμετροι ηρεμίας δε σχετίζονται πάντα με την ικανότητα προς άσκηση. Προτάθηκε έτσι ένα πιο αντικειμενικό σύστημα ταξινόμησης που στηρίζεται στη, “*καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης*” (ΚΔΑΚ ή αλλιώς εργοσπιρομετρία). Πιο συγκεκριμένα, με τη μέθοδο αυτή, εκτιμάται ο καρδιακός δείκτης μέγιστης κόπωσης που εξαρτάται από τη μέγιστη πρόσληψη/κατανάλωση οξυγόνου (VO<sub>2</sub> max). Η λεγόμενη “*κατηγοριοποίηση κατά Weber*” μετρά το δείκτη peak VO<sub>2</sub> (ml/kg/min) (Milani, Lavie & Mehra, 2004):

<b>Πίνακας ταξινόμησης καρδιακής ανεπάρκειας Weber-Janicki</b>		
<b>Σοβαρότητα</b>	<b>Κλάση</b>	<b>peak VO<sub>2</sub> (ml/kg/min)</b>
καμιά έως ήπια	A	> 20
ήπια έως μέτρια	B	16-20
μέτρια έως σοβαρή	C	10-16
σοβαρή	D	6-10
πολύ σοβαρή	E	< 6



## 1.5 Συμπτώματα

Τα συμπτώματα που μαρτυρούν καρδιακή ανεπάρκεια, είναι πολύ πιθανό να διαφέρουν από άτομο σε άτομο, ανάλογα με τον τύπο και τη σοβαρότητα της πάθησης. Σε πρώιμο στάδιο, είναι σύνηθες να μην παρατηρούνται συμπτώματα. Ωστόσο, όσο η νόσος εξελίσσεται, τα συμπτώματα αρχίζουν να εκδηλώνονται και ενδεχομένως να είναι αρκετά έντονα. Από τα συμπτώματα που προκαλεί η καρδιακή ανεπάρκεια, τα πιο συχνά είναι (Giamouzis et al., 2011):

- ✓ δύσπνοια, λαχάνιασμα, βήχας κατά την αναπνοή, αίσθημα κόπωσης
- ✓ ταχυκαρδία
- ✓ οίδημα στα κάτω άκρα, οίδημα στην περιοχή της κοιλιάς
- ✓ αύξηση βάρους
- ✓ ζάλη, προσυγκοπή, αδυναμία
- ✓ μειωμένη ικανότητα συγκέντρωσης
- ✓ ανάγκη για νυχτερινή ούρηση
- ✓ απώλεια όρεξης, τάση για έμετο

Όταν παρουσιαστεί μια επίμονη δυσκολία στην αναπνοή (δύσπνοια), που συνεχίζει μετά από κάποια δραστηριότητα και δεν υποχωρεί ύστερα από ξεκούραση, το άτομο θα ήταν καλό να ζητήσει βοήθεια. Σε περίπτωση που ένα άτομο νιώθει ότι κουράζεται πιο εύκολα από ότι στο παρελθόν ή αισθάνεται την καρδιά του να χτυπάει γρήγορα ή νιώσει κάποια αρρυθμία στη λειτουργία της (κλότσημα, φτερούγισμα κ.ά.), τότε κρίνεται επίσης καλό να ζητήσει τη βοήθεια κάποιου ειδικού (Giamouzis et al., 2011).

Σε περίπτωση που το άτομο διαπιστώσει ότι η περιοχή της κοιλιάς του παρουσιάζει φούσκωμα ή νιώθει κάποιο βάρος στο δεξί μέρος της, τότε είναι καλύτερο να επικοινωνήσει με το γιατρό του. Συμπτώματα όπως ανορεξία, βήχας, πρήξιμο στα πόδια και ναυτία, θεωρούνται συμπτώματα τα οποία είναι καλό να καταγράφονται και να αναφέρονται, ενώ για τα ηλικιωμένα άτομα προτείνεται να υπάρχει γραμμένο με μεγάλα γράμματα, σε προσβάσιμο και εμφανές σημείο, το τηλέφωνο του γιατρού τους, για παν ενδεχόμενο (Heidenreich et al., 2013). Ανησυχία θα πρέπει να γεννάται σε ένα άτομο όταν αρχίσει να αισθάνεται κάποιον επίμονο πόνο στο στήθος, ο οποίος δεν υποχωρεί με υπογλώσσιο χάπι (νιτρογλυκερίνη). Το σύμπτωμα

αυτό το έχουν ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια οι οποίοι παράλληλα έχουν διαγνωσθεί και με στεφανιαία νόσο. Συνήθως, τα άτομα αυτά αντιλαμβάνονται εγκαίρως το εν λόγω σύμπτωμα και παίρνουν το χάπι τους νωρίς, σε καθιστή θέση στο κρεβάτι (Heidenreich et al., 2013).

## 1.6 Παθοφυσιολογία

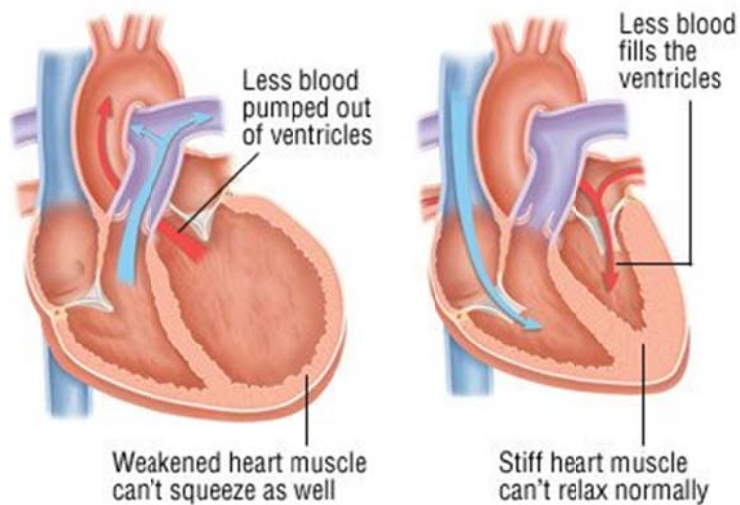
Όπως έχει σημειωθεί και παραπάνω, η καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να παρουσιαστεί ως αποτέλεσμα πολλών και διαφορετικών παθήσεων, ενώ συνδέεται με αυξημένα ποσοστά θνητότητας. Οι παθοφυσιολογικές διαταραχές που παρουσιάζονται στην καρδιακή ανεπάρκεια περιλαμβάνουν τη διαστολική δυσλειτουργία, τη συστολική δυσλειτουργία, την υπερφόρτιση όγκου, την υπερφόρτιση πίεσης και τη διαταραχή της διαστολικής πλήρωσης (Borlaug & Paulus, 2011).

Από την οπτική της φυσιολογίας, ο όρος “*καρδιακή ανεπάρκεια*” υποδηλώνει μια αδυναμία του καρδιακού μυός να εξασφαλίσει στα κύτταρα ικανοποιητική παροχή αίματος, ανάλογα και με τις περιφερικές ανάγκες των ιστών του κάθε οργανισμού. Οι ανάγκες αυτές είναι περιορισμένες τις στιγμές που ο οργανισμός βρίσκεται σε κατάσταση ανάπαυσης και αυξημένες όταν εκτελεί διάφορες δραστηριότητες (π.χ. άθληση) ή όταν βιώνει διάφορες παθολογικές καταστάσεις, όπως ο πυρετός ή η αναιμία. Από κλινικής σκοπιάς, η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί ένα σύνδρομο που εκδηλώνεται με συμπτώματα που οφείλονται σε συμφόρηση ή/και σε αναποτελεσματική καρδιακή λειτουργία (με αποτέλεσμα τη μειωμένη παροχή αίματος στα διάφορα όργανα και ιστούς του ανθρώπινου οργανισμού). Εξαιτίας του ότι το αίμα και το οξυγόνο δεν επαρκούν για να τροφοδοτήσουν τους μυς και τα όργανα του σώματος, αυτά κουράζονται από την υπερπροσπάθεια για απόκτηση ενέργειας. Ως αποτέλεσμα, ο ασθενής με καρδιακή ανεπάρκεια παρουσιάζει συχνά και εύκολα, κόπωση. Το αίμα συγκεντρώνεται στις φλέβες, όπου και περιμένει να επιστρέψει στην καρδιά, με αποτέλεσμα η πίεση μέσα σε αυτές να αυξάνεται. Εξαιτίας αυτού, ξεκινά η συγκέντρωση υγρών στους γύρω ιστούς (διίδρωση), φαινόμενο που παρατηρείται κυρίως στην κοιλιά (ασκίτης), στους πνεύμονες (πλευριτική συλλογή) και τα κάτω άκρα (οιδήματα). Επιπλέον, η αύξηση των πιέσεων ή/και των όγκων στην αριστερή κοιλία, αφού αυτή δεν μπορεί να το αποδώσει εύκολα στην περιφέρεια, οδηγεί σε συμφόρηση στους πνεύμονες, με αποτέλεσμα τη δύσπνοια. Με αυτό τον τρόπο και με πολύ απλά

λόγια, εξηγούνται αδρά τα κύρια συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας, τα οποία είναι η δύσπνοια και η εύκολη κόπωση του ασθενούς (Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία, 2021).

Ανάμεσα στην «*πρωτοεμφανιζόμενη*», την «*παροδική*» και τη «*χρόνια*» καρδιακή ανεπάρκεια, οι διαφορές που παρουσιάζονται είναι σημαντικές. Η πρωτοεμφανιζόμενη - όπως ακριβώς υποδηλώνει και η ονομασία της - αναφέρεται στην πρώτη εκδήλωση της πάθησης, ενώ η παροδική, στην περίπτωση καρδιακής ανεπάρκειας κατά την οποία εκδηλώνονται συμπτώματα για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα. Η επιδείνωση μιας ήδη γνωστής, χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας (απορρυθμική), αποτελεί τη συχνότερη μορφή οξείας καρδιακής ανεπάρκειας για την οποία απαιτείται νοσηλεία του ασθενούς, κάτι που συμβαίνει σχεδόν στο 80% των περιστατικών. Στην περίπτωση αυτή, η θεραπευτική προσέγγιση πρέπει να επικεντρωθεί στο «*ειδικό υποκείμενο αίτιο και τη συνοδό κλινική εκδήλωση*» (υπερτασική κρίση, πνευμονικό οίδημα, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο). Η «*δεξιά*» ή «*αριστερή*» καρδιακή ανεπάρκεια, αναφέρονται σε σύνδρομα στα οποία κυριαρχεί η συμφόρηση των συστηματικών ή των πνευμονικών φλεβών, παρουσιάζοντας σημεία κατακράτησης υγρών, με οίδημα σφυρών ή πνευμονικό οίδημα, αντίστοιχα (Lainscak, Spoletini & Coats, 2017).

Τέλος, υπάρχουν καταστάσεις στις οποίες παρατηρείται καρδιακή ανεπάρκεια με παράδοξα υψηλή καρδιακή παροχή. Οι πιο συνηθισμένες αιτίες που δίνουν κλινική εικόνα καρδιακής ανεπάρκειας υψηλής παροχής, είναι η θυρεοτοξίκωση, η αναιμία, οι αρτηριοφλεβώδεις επικοινωνίες, η ηπατική ανεπάρκεια, η σηψαιμία, η νόσος Paget και η νόσος Beri-Beri. Τέτοιες καταστάσεις περιγράφονται ιδανικά με τον όρο «*δευτεροπαθής καρδιακή ανεπάρκεια*» σε συνθήκες υψηλής παροχής γιατί στις περιπτώσεις αυτές, η πρωτοπαθής βλάβη δεν επικεντρώνεται στο όργανο της καρδιάς, ενώ με την κατάλληλη θεραπεία ενδέχεται να αναστραφεί επιτυχώς. Η αναγνώριση αυτών των καταστάσεων είναι ένα εξαιρετικά σοβαρό ζήτημα, αφού οι πιθανότητες ίασης είναι δυνητικά αρκετά υψηλές και όταν προηγείται η διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας είναι καλό να αποκλείονται (Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία, 2021).



Εικόνα 1. Αναπαράσταση της μορφής μιας καρδιάς με ανεπάρκεια λειτουργίας

Πηγή: <https://www.drugs.com/health-guide/heart-failure.html>

### 1.6.1 Δυσλειτουργία αριστερής ή δεξιάς κοιλίας

Η αδυναμία της καρδιάς να εκπληρώσει την αδιάκοπη λειτουργία της ως αντλία, συνεπάγεται συγκέντρωση ποσοτήτων αίματος και κατ' επέκταση σωματικών υγρών, σε διάφορα σημεία του σώματος. Οι λειτουργίες που επιτελεί η καρδιά, επιτυγχάνονται κυρίως μέσα από τις δύο κοιλίες της, την αριστερή και τη δεξιά, όπου στην πρώτη αντλείται το οξυγονωμένο αίμα από τους πνεύμονες και έπειτα προωθείται στο υπόλοιπο σώμα, ενώ στη δεξιά αντλείται αίμα από την περιφέρεια, το οποίο διοχετεύεται στους πνεύμονες προκειμένου να εμπλουτιστεί με οξυγόνο. Η δυσλειτουργία της αριστερής ή της δεξιάς κοιλίας, προσφέρει πληροφορίες σχετικά με το είδος της καρδιακής ανεπάρκειας (Dar & Cowie, 2007):

1. *Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας* (αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια): Οδηγεί σε αδυναμία προώθησης του αίματος στο υπόλοιπο σώμα, οπότε δημιουργείται αύξηση πιέσεων και συμφόρηση στους πνεύμονες. Ως αποτέλεσμα, το κυριότερο σύμπτωμα που παρουσιάζουν οι ασθενείς να είναι η δύσπνοια και η εύκολη κόπωση.
2. *Δυσλειτουργία δεξιάς κοιλίας* (δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια): Οδηγεί σε δυσχέρεια στην επιστροφή του φλεβικού αίματος στους πνεύμονες, με αποτέλεσμα την αύξηση πιέσεων και στη συμφόρηση στη φλεβική κυκλοφορία. Ως αποτέλεσμα, το άτομο παρουσιάζει

συμπτώματα που οφείλονται σε φλεβική συμφόρηση, κυρίως πρήξιμο των κάτω άκρων και οιδήματα, αλλά και πλευριτική και ασκίτικη συλλογή.

3. Θα πρέπει τέλος να σημειωθεί και η αμφικοιλιακή (ή ολική καρδιακή ανεπάρκεια), στην οποία δυσλειτουργούν αμφότερες οι δύο κοιλίες.

### 1.7 Αντιρροπιστικοί Μηχανισμοί

Η μείωση της καρδιακής παροχής στο πλαίσιο της καρδιακής ανεπάρκειας, πυροδοτεί αντιρροπιστικούς μηχανισμούς, με απώτερο σκοπό να διατηρηθεί σε ικανοποιητικά επίπεδα η κυκλοφορία του αίματος. Αυτοί οι μηχανισμοί περιλαμβάνουν κυρίως (Solaro, 2011):

- i. Τη διέγερση του συμπαθητικού συστήματος: Χάρη σε αυτή αυξάνονται οι παλμοί (και διατηρείται η καρδιακή παροχή) και προκαλείται αγγειοσύσπαση των περιφερικών αγγείων (για τη διατήρηση της αιμάτωσης των σημαντικών οργάνων).
- ii. Την υπερτροφία και τη διάταση των κοιλιών που σταδιακά οδηγεί ακόμη και στη μεταβολή του σχήματος της καρδιάς. Οι μεταβολές αυτές συνθέτουν την αναδιαμόρφωση της καρδιάς.
- iii. Τη διέγερση παραγωγής ουσιών που δρουν στους νεφρούς είτε επαναρροφώντας νάτριο και νερό (σύστημα “ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης”, αντιδιουρητική ορμόνη) είτε προκαλώντας την αποβολή νερού και νατρίου (“νατριουρητικά πεπτίδια”).

Το σύνολο αυτών των αντιρροπιστικών μηχανισμών έχει ως συνέπεια “η αδύνατη καρδιά να μαστιγώνεται” προκειμένου να ανταποκριθεί στο έργο της, αλλά και να φορτώνεται με όλο και περισσότερα υγρά, εξαιτίας επαναρρόφησης νατρίου και άλατος στους νεφρούς. Επιπρόσθετα, η διέγερση του συμπαθητικού συστήματος και η χρόνια υποξυγοναιμία των ιστών από τη μειωμένη παροχή, προκαλούν χρόνια φλεγμονή που εκφράζεται με την κυκλοφορία διάφορων ουσιών - όπως του Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) - στο αίμα. Η ουσία αυτή, όπως και άλλες, προκαλεί αυτόματο προγραμματισμένο θάνατο των κυττάρων τόσο της καρδιάς όσο και άλλων ιστών, με τη διαδικασία να είναι γνωστή ως “απόπτωση” και με τα κύτταρα να πεθαίνουν ξαφνικά (Solaro, 2011). Όλοι οι παραπάνω μηχανισμοί συνθέτουν ένα φαύλο κύκλο

επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας, με αποτέλεσμα ο ασθενής να εξελίσσεται συνεχώς προς το χειρότερο. Γίνεται επίσης αντιληπτό ότι οι νεφροί αποτελούν ένα κεντρικό όργανο και σημαντικό παράγοντα διαχείρισης της καρδιακής ανεπάρκειας (Borlaug & Paulus, 2011).

### 1.7.1 Μηχανισμός Frank-Starling

Ο Otto Frank έδειξε, σε μοντέλο βατράχου, ότι η πίεση που ασκούνταν στις κοιλίες της συσπώμενης καρδιάς, εξαρτιόταν από τον όγκο του υγρού το οποίο περιέχονταν στις κοιλίες κατά το τέλος της διαστολής. Από την άλλη, σε μελέτες με μοντέλο καρδιάς σκύλου, που διενεργήθηκαν από τον Ernest Starling, η παραπάνω διαπίστωση επεκτάθηκε προκειμένου να αποδειχθεί ότι η σύσπαση της καρδιάς εξαρτάται από το μήκος των μυοκαρδιακών κυττάρων, και με το τρόπο αυτό εξασφαλίζεται ότι η καρδιά θα προωθήσει ίδια ποσότητα (όγκο) αίματος με αυτή που θα δεχτεί (Young, 2010).

Τα αποτελέσματα των εργασιών των δύο παραπάνω φυσιολόγων, οδήγησαν στην εξής αρχή, που ονομάζεται πλέον «νόμος Frank-Starling»: *“ο όγκος που προωθεί η καρδιά ή η δύναμη της προώθησης κατά τη συστολή της, είναι μέγεθος ανάλογο του μήκος των μυϊκών ινών ή του βαθμού πλήρωσης στο τέλος της διαστολής”*. Στην ουσία, αυτό που διατύπωσαν οι δύο πρωτοπόροι ερευνητές, είναι η σχέση μήκους-τάσης, αναφερόμενοι όμως στο όργανο της καρδιάς. Έκτοτε, οι φυσιολογικές αρχές που οι επαγγελματίες διδάσκονται για ένα τμήμα του καρδιακού μυός, εφαρμόζονται πλέον σε ολόκληρη την καρδιά και αυτό που αντικαθίσταται είναι οι άξονες τάσης και μήκους, με τους αντίστοιχους της πίεση και του όγκου, μέσα στις κοιλίες της καρδιάς (Young, 2010).

### 1.7.2 Νευροορμονική Ενεργοποίηση

Η “αιμοδυναμική υπόθεση” των δεκαετιών 1960 και 1970 έχει δώσει πλέον τη θέση της στη “νευροορμονική υπόθεση”, σύμφωνα με την οποία η καρδιακή ανεπάρκεια θεωρείται σύνδρομο κατά το οποίο μια αρχική μυοκαρδιακή βλάβη οδηγεί σε ενεργοποίηση νευροορμονικών μηχανισμών. Στην καρδιακή ανεπάρκεια, ως αποτέλεσμα της μείωσης της καρδιακής παροχής, λαμβάνει χώρα μια πολύπλοκη αλληλουχία νευροορμονικών μεταβολών. Στα αρχικά στάδια της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας, οι μεταβολές αυτές (αυξημένη

αδρενεργική δραστηριότητα, ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και η αυξημένη έκκριση βασοπρεσίνης και ενδοθηλίνης) είναι πραγματικά αντισταθμιστικές και δρουν με τρόπο (αγγειοσυσπαστική, αντινατριουρητική, αντιδιουρητική δράση και υπερτροφικές ιδιότητες) που να προκαλούν αύξηση του όγκου αίματος και παράλληλα να διατηρούν την αιμάτωση στα ζωτικά όργανα (Κωνσταντινίδης, 2021).

Όσο όμως η καρδιακή ανεπάρκεια μετατρέπεται σε χρόνια, κάθε ένας από τους μηχανισμούς αυτούς μπορεί να θεωρηθεί “*δίκοπο μαχαίρι*”, αφού τείνει να βλάπτει το μυοκάρδιο προκαλώντας μη επιθυμητά και επιζήμια αποτελέσματα όπως έντονη αγγειοσύσπαση, αύξηση του μεταφορτίου, έντονη κατακράτηση άλατος και νερού, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, αρρυθμίες, θάνατο των καρδιομυοκυττάρων, καθώς και μεταβολές στην έκφραση και λειτουργίες των πρωτεϊνών. Ένα μέρος της νευροορμονικής ενεργοποίησης είτε επιτείνει τις αιμοδυναμικές διαταραχές που συνοδεύουν την καρδιακή ανεπάρκεια είτε ασκεί άμεση τοξική επίδραση στο μυοκάρδιο, και με τον τρόπο αυτό παίζει σημαντικό ρόλο στην αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου. Μια άλλη ομάδα όμως των νευροορμονικών μηχανισμών, αντιτίθεται στις προαναφερθείσες δυσμενείς επιδράσεις. Η απελευθέρωση του κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου (Atrial Natriuretic peptide - ANP) και του νατριουρητικού πεπτιδίου του εγκεφάλου (Brain Natriuretic peptide - BNP) -ως απόκριση στη διάταση των κόλπων και των κοιλιών- προκαλεί αγγειοδιαστολή, αυξημένη έκκριση άλατος και νερού, αναστολή της δραστηριότητας του συμπαθητικού συστήματος ενώ παρουσιάζει και αντιμιτωτικές ιδιότητες. Τέλος, δύο ακόμη ορμόνες που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην καλή αιμάτωση των νεφρών ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια είναι οι προσταγλανδίνες (τοπικά) και η ντοπαμίνη (Braunwald, 2013).

### **1.7.3 Αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας**

Η αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας αποτελεί σημαντικό παθογενετικό χαρακτηριστικό της προόδου της καρδιακής ανεπάρκειας με μειωμένο κλάσμα εξώθησης, δεδομένου ότι συνδέεται με την εμφάνιση δυσμενών καταληκτικών σημείων (θανάτου και επανανοσηλειών με μεγάλη συχνότητα). Η καρδιακή αναδιαμόρφωση συνοδεύεται από αύξηση των διαστάσεων και των όγκων των καρδιακών κοιλοτήτων με περαιτέρω μείωση του

κλάσματος εξώθησης και εμφάνιση ποικίλου βαθμού λειτουργικής ανεπάρκειας μιτροειδούς βαλβίδας (James et al., 2019).

Ο όρος “*αναδιαμόρφωση αριστερής κοιλίας*” αναφέρεται σε εκείνη τη διεργασία κατά την οποία το μέγεθος, το σχήμα αλλά και η λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας της καρδιάς εκτρέπονται του φυσιολογικού, υπό την επίδραση μηχανικών, νευροορμονικών ή γενετικών παραγόντων (Berk, Fujiwara & Lehoux, 2007). Η αναδιαμόρφωση μπορεί να αποτελεί μια προσαρμοστικού τύπου διαδικασία, ως αποτέλεσμα της ενηλικίωσης ενός οργανισμού (φυσιολογική διαδικασία). Μπορεί όμως να καταστεί παθολογική σε περιπτώσεις όπως το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, διάφορες μυοκαρδιοπάθειες (όπως η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια) αλλά και υπό συνθήκες παθολογικής φόρτισης της αριστερής κοιλίας. Τέτοιες μπορεί να είναι η αρτηριακή υπέρταση ή διάφορες βαλβιδοπάθειες (φόρτιση όγκου ή φόρτιση πίεσης). Επομένως, οποιοδήποτε ερέθισμα προσβάλλει την αριστερή κοιλία και της προκαλεί μειωμένη συστολική απόδοση, οδηγεί σε μια σειρά ιστοπαθολογικών αλλαγών στο μυοκάρδιο. Κατ’ επέκταση, οδηγεί σε αλλαγές τη γεωμετρία της καρδιακής κοιλότητας, οι οποίες με τη σειρά τους λαμβάνουν χώρα σε διαφορετικό χρονικό διάστημα από το αρχικό ερέθισμα και συνθέτουν το φαινόμενο της “*αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας*” (Dillmann, W. (2010).



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΑΙΦΝΙΔΙΟΣ ΚΑΡΔΙΑΚΟΣ ΘΑΝΑΤΟΣ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

### 2.1 Αιφνίδιος Καρδιακός Θάνατος

Ως Αιφνίδιος Καρδιακός Θάνατος (ΑΚΘ), χαρακτηρίζεται «ο θάνατος που συμβαίνει απροσδόκητα, εντός 60 λεπτών από την έναρξη συμπτωμάτων (παρουσία μαρτύρων) ή εντός 24 ωρών από τη στιγμή που το άτομο δεν παρουσίαζε συμπτώματα, και εφόσον δεν υπάρχει προφανής μη-καρδιακή αιτία θανάτου (απουσία μαρτύρων)». Αν και τα τελευταία χρόνια έχει υπάρξει αξιοσημείωτη επιστημονική πρόοδος, ο ΑΚΘ βρίσκεται ακόμη ανάμεσα στις βασικότερες αιτίες θανάτου των δυτικών κρατών, αφού σχετίζεται με το 50% του συνόλου των θανατηφόρων καρδιαγγειακών περιστατικών. Αν λάβει κανείς υπόψη ότι στην πλειοψηφία των περιπτώσεων προσβάλλονται άτομα «παραγωγικής ηλικίας», το κοινωνικό κόστος καταλήγει να είναι σημαντικά υψηλό. Αν και οι διαγνωστικές μέθοδοι έχουν εξελιχθεί, ο ΑΚΘ παραμένει σοβαρό πρόβλημα στις σύγχρονες κοινωνίες, με περιστατικά ακόμη και σε αθλητές εντός αγωνιστικών χώρων, να συμβαίνουν συχνά. Συνοπτικά, τα περιστατικά ΑΚΘ φτάνουν ετησίως, τα 2.1 ανά 100,000 αθλητές, ενώ στους λοιπούς πολίτες δεν ξεπερνούν τα 0.7 ανά 100,000 (Narayanan et al., 2013).

Ο ΑΚΘ προκαλείται από «ξαφνική αδυναμία» της καρδιάς να διεκπεραιώσει τη λειτουργία της. Ως εκ τούτου, τα ζωτικά όργανα - και κυρίως ο εγκέφαλος - αδυνατούν να λάβουν το οξυγονωμένο αίμα που απαιτείται για τη λειτουργία τους. Εάν δεν υπάρξει άμεση ιατρική παρέμβαση σε αυτό το στάδιο, προκειμένου να αποκατασταθεί το καρδιακό πρόβλημα (π.χ. ανάταξη κάποιας σοβαρής αρρυθμίας), τότε επέρχεται μοιραία και μέσα σε λίγα λεπτά, ο θάνατος του ατόμου. Σε αυτό το σημείο και για λόγους ακριβούς χρήσης των όρων, θα ήταν καλό να διακρίνουμε τον ΑΚΘ (ο οποίος τακτικά σημειώνεται και ως «καρδιακή ανακοπή») από την περίπτωση της λεγόμενης «συγκοπής». Στη δεύτερη περίπτωση, το καρδιακό πρόβλημα εξαιτίας του οποίου το άτομο χάνει προσωρινά τις αισθήσεις του επειδή ο εγκέφαλος υποαιματώθηκε, αποκαθίσταται χωρίς εξωτερική βοήθεια, ενώ οι αισθήσεις επανέρχονται μόνες τους (Merchant et al., 2012).

## 2.2 Αιφνίδιος Καρδιακός Θάνατος και καρδιακή νόσος

Η άμεση αιτία του ΑΚΘ είναι συνήθως κάποια «σοβαρή διαταραχή του καρδιακού ρυθμού» (αρρυθμία), η οποία προκαλεί στην καρδιά έναν ιδιαίτερα γρήγορο ρυθμό λειτουργίας (ταχυαρρυθμία) σε βαθμό μάλιστα που αυτή να αδυνατεί πλέον πλήρως να λειτουργήσει σε φυσιολογικούς ρυθμούς ή (σε πιο σπάνιες περιπτώσεις) προκαλεί στην καρδιά μια εξαιρετικά αργή συστολική κίνηση ή και καθόλου κίνηση (βραδυαρρυθμία). Επιπροσθέτως, ενδέχεται να παρατηρείται μεν ηλεκτρική δραστηριότητα στην καρδιά, ωστόσο για μια σειρά αιτιών αυτή να μη μετουσιώνεται σε αποδοτικό καρδιακό παλμό (άσφυγμη ηλεκτρική δραστηριότητα). Η πλέον συχνή αιτία καρδιακής ανακοπής, είναι μια αρρυθμία που ονομάζεται «κοιλιακή μαρμαρυγή». Σε αυτή την περίπτωση, η συχνότητα της καρδιάς είναι πιθανό να φτάσει τους 300-500 χτύπους/60΄΄, με αποτέλεσμα η συστολή της καρδιάς, εξαιτίας αυτής της εξαιρετικά γρήγορης καρδιακής συχνότητας, να είναι τόσο αναποτελεσματική, που στην ουσία εμποδίζει την καρδιά από το να λειτουργεί σωστά έστω και στο ελάχιστο, οδηγώντας μοιραία στο θάνατο, εάν δεν υπάρξει άμεση ιατρική παρέμβαση στα επόμενα πολύ λίγα λεπτά (Soliman et al., 2011).

### Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου

Στην περίπτωση ενός «οξέος εμφράγματος», κάποια από τις αρτηρίες που τροφοδοτούν την καρδιά με οξυγονωμένο αίμα (στεφανιαία αρτηρία), αποφράσσεται ξαφνικά. Αυτό συμβαίνει λόγω θρόμβωσης που προκαλείται αμέσως μετά από περιστατικό «ρήξης της αθηρωματικής πλάκας» στο εσωτερικό της αρτηριακού αυλού. Ως αποτέλεσμα, η περιοχή της καρδιάς που αιματώνεται από τη συγκεκριμένη αρτηρία, δε λαμβάνει πλέον το οξυγονωμένο αίμα που της είναι απαραίτητο για την ορθή λειτουργία των κυττάρων της καρδιάς. Σε ορισμένες περιπτώσεις, αυτό μπορεί να οδηγήσει σε «ηλεκτρική αστάθεια της καρδιάς», με αποτέλεσμα να προκληθούν αρρυθμίες που μπορούν να απειλήσουν τη ζωή (Βερνάρδος και συνεργάτες, 2014).

### Μυοκαρδιοπάθεια

Η έννοια της «μυοκαρδιοπάθειας» αντιπροσωπεύει - απλοϊκά - μια βλάβη που παθαίνει ο μυς, με αποτέλεσμα η καρδιά να μη λειτουργεί με τον φυσιολογικό τρόπο. Αυτό ενδέχεται να εμφανιστεί εξαιτίας διαφόρων καταστάσεων. Ορισμένες από αυτές είναι κάποιο προγενέστερο

έμφραγμα μυοκαρδίου (επομένως πρόκειται για μια περίπτωση «*ισχαιμικής μυοκαρδιοπάθειας*») ή κάποια διάταση της καρδιάς από διάφορα άλλα αίτια πέραν της στεφανιαίας νόσου, όπως για παράδειγμα κάποια ιογενή λοίμωξη που προσβάλλει το μυοκάρδιο (μυοκαρδίτιδα), ορισμένους λοιμώδεις παράγοντες ή ακόμα και συγκεκριμένες γενετικές αιτίες. Στις περιπτώσεις αυτές για μια «*διατακτική μυοκαρδιοπάθεια*») (Βερνάρδος και συνεργάτες, 2014).

Μια ιδιαίτερη μορφή μυοκαρδιοπάθειας αποτελεί και η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια. Στη συγκεκριμένη πάθηση, τα τοιχώματα της αριστερής κοιλίας είναι παχυσμένα, παρουσιάζουν δηλαδή υπερτροφία που δεν οφείλεται σε κάποιο εξωγενή επιβαρυντικό παράγοντα όπως για παράδειγμα «*αρρυθμική αρτηριακή υπέρταση*» ή κάποια «*υπέρμετρα δυναμική άσκηση*», αλλά σε μεταλλάξεις γονιδίων που κωδικοποιούν για δομικές πρωτεΐνες του μυοκαρδίου. Η μυοκαρδιοπάθεια αυτού του τύπου, σε πολλές περιπτώσεις οδηγεί σε σοβαρές αρρυθμίες (Βερνάρδος και συνεργάτες, 2014).

### **Βαλβιδικές καρδιοπάθειες**

Σε αυτές τις περιπτώσεις, οι βαλβίδες της καρδιάς (οι σχηματισμοί δηλαδή, χάρη στους οποίους επιτρέπεται η ροή του αίματος μόνο προς μια κατεύθυνση) είτε δεν είναι αρκετά ικανές (και συνεπώς δίνουν τη δυνατότητα παλινδρόμησης του αίματος προς τη λάθος κατεύθυνση) είτε στενεύουν (δηλαδή παρεμποδίζουν τη φυσιολογική διέλευση του αίματος). Σε σοβαρές περιπτώσεις κατά τις οποίες η καρδιά έχει καταλήξει να δέχεται σημαντικά αυξημένη πίεση ή όγκο εξαιτίας δυσλειτουργίας των βαλβίδων (στένωσης ή ανεπάρκειας αντίστοιχα), ενδέχεται να εμφανιστούν σοβαρές αρρυθμίες (Βερνάρδος και συνεργάτες, 2014).

### **Συγγενείς καρδιοπάθειες**

Δεν είναι λίγες οι περιπτώσεις κατά τις οποίες ο ΑΚΘ σε παιδιά ή σε εφήβους, οφείλεται σε συγγενείς καρδιοπάθειες, δηλαδή σε «*δομικές ανατομικές ανωμαλίες της καρδιάς*» που προϋπάρχουν στο άτομο από τη γέννησή του. Ακόμη και τα ενήλικα άτομα που έχουν υποβληθεί σε χειρουργικές επεμβάσεις κατά την παιδική τους ηλικία για συγγενείς καρδιοπάθειες, διατρέχουν κίνδυνο ΑΚΘ (Χριστόδουλος & Τοκμακίδης, 2005).

## 2.3 Πρωτογενής και δευτερογενής πρόληψη του Αιφνίδιου Καρδιακού Θανάτου στην Καρδιακή Ανεπάρκεια

Θεωρείται καθοριστικής σημασίας η πρόληψη του «Αιφνίδιου Αρρυθμικού Καρδιακού Θανάτου», με την πρώιμη διάγνωση να αποτελεί την πλέον βασική αρχή της πρόληψης και αντιμετώπισης μιας υποκείμενης καρδιοπάθειας, η οποία μπορεί να προκαλέσει ΑΚΘ. Οι παθήσεις που σχετίζονται με αυξημένες πιθανότητες εμφάνισης σοβαρών αρρυθμιών και καρδιακής ανεπάρκειας είναι (Narayanan et al., 2013):

- ✚ Η Στεφανιαία Νόσος, ειδικά αν έχει προηγηθεί έμφραγμα του μυοκαρδίου
- ✚ Η Διατακτική, καθώς και η Υπερτροφική Μυοκαρδιοπάθεια
- ✚ Οι διαφόρων μορφών Βαλβιδοπάθειες
- ✚ Οι διαφόρων ειδών «Αρρυθμολογικές παθήσεις» με γενετικό υπόστρωμα

Στις ηλικίες κάτω των 30 ετών, ένα ποσοστό περίπου 60% των ΑΚΘ, προέρχεται από κληρονομικά καρδιαγγειακά νοσήματα. Για το λόγο αυτό, αν γίνει διάγνωση κάποιας καρδιαγγειακής νόσου, θεωρείται εξαιρετικά σημαντικό να εξετάζονται και τα υπόλοιπα μέλη της οικογένειάς του νοσούντος. Για όσους ήδη αθλούνται ή έχουν σκοπό να αθληθούν, κρίνεται απαραίτητος ένας προληπτικός καρδιολογικός έλεγχος, ενώ παράλληλα συστήνεται και η λήψη τόσο του οικογενειακού όσο και του ατομικού ιστορικού του ατόμου, η κλινική του εξέταση και σε πρώτη φάση, ένα ηλεκτροκαρδιογράφημα. Τέλος, θεωρείται καλό να επαναλαμβάνεται σε τακτά χρονικά διαστήματα - και υπό την επίβλεψη ιατρών με εξειδικευμένες γνώσεις - ο παραπάνω έλεγχος (Albert & Stevenson, 2013).

Επιπροσθέτως, όσον αφορά τα παιδιά και τα αθλητικά προγράμματα στα οποία συμμετέχουν, δε θα πρέπει οι γονείς να παραλείπουν τους προληπτικούς καρδιολογικούς ελέγχους στους οποίους αυτά πρέπει να υποβάλλονται. Η άμεση αντιμετώπιση του ΑΚΘ, δυστυχώς, δεν είναι πάντοτε εφικτή, δεδομένου ότι ορισμένες φορές μεσολαβεί σημαντικό χρονικό διάστημα μέχρι να ειδοποιηθούν οι διασώστες του ΕΚΑΒ και να φθάσουν στο χώρο. Επιπλέον, σε ορισμένες περιοχές όπως τα νησιά ή τα απομακρυσμένα γεωγραφικά σημεία, το

χρονικό αυτό διάστημα είναι σημαντικά μεγαλύτερο και απαιτείται ακόμη και αεροδιακομιδή, εξαιτίας της απουσίας βασικού ιατρικού εξοπλισμού (Χριστόδουλος & Τοκμακίδης, 2005).

Η πρόληψη του «*Αιφνίδιου Αρρυθμικού Καρδιακού Θανάτου*», έχει μετατραπεί σε μια εκ των πλέον κρίσιμων προκλήσεων για τα σύγχρονα συστήματα δημόσιας υγείας, με την πρόωπη διάγνωση της υποκείμενης καρδιοπάθειας που προκαλεί τον ΑΚΘ, καθώς και τη μετέπειτα αντιμετώπισή της, να αποτελεί βασική της παράμετρο. Θα πρέπει να λαμβάνεται κάθε μέτρο πρόληψης και αντιμετώπισης των καρδιακών παθήσεων, πριν αυτές οδηγήσουν σε ΑΚΘ. Κατά τις περιπτώσεις στις οποίες η εμφάνιση της καρδιακής νόσου δεν είναι εφικτό να προληφθεί ή η εκδήλωσή της οδηγήσει στην εμφάνιση σοβαρών συμπτωμάτων και επηρεάσει τη λειτουργία της καρδιάς ως «*μηχανισμός άντλησης αίματος*», τότε, πέραν της φαρμακευτικής αγωγής που συστήνεται υπάρχει ακόμη ένα ισχυρό όπλο στη θεραπευτική φαρέτρα της ιατρικής κοινότητας, ο «*αυτόματος εμφυτεύσιμος απινιδωτής*», μια συσκευή που εμφυτεύθηκε για πρώτη φορά σε άνθρωπο, το 1980 (Μπέκος & Πανταζόπουλος, 2010).

Ο «*αυτόματος εμφυτεύσιμος απινιδωτής*» είναι μια συσκευή με την οποία χορηγείται ηλεκτρικό ρεύμα, όπως ακριβώς κάνει και ένας εξωτερικός απινιδωτής, ωστόσο είναι μικρού μεγέθους και εμφυτεύεται στον ασθενή, με σκοπό αυτός να προστατεύεται συνεχώς. Η συσκευή είναι παρόμοια με έναν βηματοδότη, ο οποίος αποτελεί μια συσκευή που «*αντικαθιστά τον εξαντλημένο ή πάσχοντα βηματοδότη της καρδιάς και δίνει ρυθμό όταν οι σφύξεις του ασθενούς πέσουν κάτω από ένα χαμηλό όριο*» (Merchant et al., 2012). Ο απινιδωτής έχει λειτουργία τόσο βηματοδότη όσο και απινιδωτή, αφού είναι σε θέση να προσφέρει βοήθεια τόσο σε περιπτώσεις βραδυκαρδίας όσο και σε περιπτώσεις εμφάνισης θανατηφόρας αρρυθμίας. Η λειτουργία του έχει συνοπτικά ως εξής: η συσκευή είναι ικανή να αντιληφθεί είτε σοβαρή βραδυκαρδία, οπότε λειτουργεί ως απλός βηματοδότης, είτε δυνητικά θανατηφόρα αρρυθμία, οπότε ενεργοποιείται και χορηγεί την απαραίτητη ενέργεια άμεσα, με σκοπό να τερματίσει την επικίνδυνη αρρυθμία. Ως αποτέλεσμα, ο ασθενής επιβιώνει και συνήθως δεν παρουσιάζει ανάγκη για άμεση νοσηλεία. Συνεπώς, αποτελεί για τους ασθενείς, μια αδιάκοπη, σε 24ωρη βάση, ασπίδα προστασίας ενάντια στις δυνητικά επικίνδυνες για τη ζωή αρρυθμίες, ενώ αυτοί συνεχίζουν ανεμπόδιστα την καθημερινότητά τους. Ο «*αυτόματος εμφυτεύσιμος απινιδωτής*» αποτελεί μια πραγματική επανάσταση της σύγχρονης ιατρικής τεχνολογίας (Soliman et al., 2011).

Ένα σοβαρό ερώτημα που γεννάται από τα παραπάνω είναι «σε ποιους ασθενείς θα πρέπει να τοποθετείται μια ανάλογη συσκευή;». Στα πρώτα στάδια, το σύνολο των επιστημονικών μελετών αποδείκνυαν ότι αυτές οι συσκευές πρέπει να τοποθετούνται σε κάθε ασθενή ο οποίος ανένηψε με ιατρική βοήθεια από ένα επεισόδιο ΑΚΘ, ως «δευτερογενής πρόληψη». Ωστόσο, με βάση νεότερες μελέτες, προσδιορίστηκαν οι ομάδες ασθενών που μετά από εκτίμηση της νόσου και άλλων κλινικών παραγόντων, θεωρούνται υψηλού κινδύνου ασθενείς για εμφάνιση τέτοιου αρρυθμικού επεισοδίου. Σε αυτούς τους ασθενείς τοποθετείται απινιδωτής ως «πρωτογενής πρόληψη», πριν δηλαδή εμφανίσουν επεισόδιο αιφνίδιου θανάτου (Albert & Stevenson, 2013).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ

### ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

Στο κεφάλαιο αυτό θα παρουσιαστούν οι δείκτες που θεωρούνται καθαρά διαγνωστικοί για το σύνδρομο της καρδιακής ανεπάρκειας. Αυτοί είναι: το *ηλεκτροκαρδιογράφημα* (ΗΚΓ), το *Κλάσμα Εξώθησης Αριστερής Κοιλίας* (ΚΕΑΚ), η ιδιαίτερα καθιερωμένη *Ακτινογραφία Θώρακα* και τέλος, τα *νατριουρητικά πεπτιδία* (BNP και το πρόδρομο μόριο NT-proBNP). Κάθε ένας από τους δείκτες αυτούς παρουσιάζει τις δικές του ιδιαιτερότητες, ωστόσο όλοι τους βοηθούν να διαγνωστεί η αδυναμία της καρδιάς να επιτελέσει τη λειτουργία της.

#### 3.1 Ηλεκτροκαρδιογράφημα

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) (electrocardiogram) αποτελεί μια ανώδυνη, γρήγορη, απλή και φθηνή αξιολόγηση της ηλεκτρικής δραστηριότητας της καρδιάς, με ιδιαίτερα υψηλή ευαισθησία και προσφέροντας αρκετά ειδικές γνώσεις για τον ασθενή. Στην ουσία, με το ΗΚΓ γίνεται «*καταγραφή της ηλεκτρικής δραστηριότητας των μυών της παλλόμενης καρδιάς*», το αποτέλεσμα της οποίας παρουσιάζεται - με τη βοήθεια του ηλεκτροκαρδιογράφου - σε ειδικό χαρτί (ή οθόνη), μια σειρά από χαρακτηριστικά γραφήματα με την ονομασία «*επάρματα*». Σε αυτά, υπάρχει ένας κάθετος άξονας που αντιστοιχεί στο ηλεκτρικό δυναμικό και ένας οριζόντιος, που αντιστοιχεί στο χρόνο (Αγγελίδης & Μπέλλου, 2008).

Οι αρχές καταγραφής και ερμηνείας του ΗΚΓ παρουσιάστηκαν το 1893 από τον Ολλανδό φυσιολόγο και γιατρό Willem Einthoven, ο οποίος για την ανακάλυψη αυτή πήρε το Nobel Ιατρικής το 1924. Η ονομασία του αποτελείται από τα συνθετικά «*ήλεκτρο*» (για την ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς), «*καρδιο*» (από το όργανο που εξετάζει) και «*γράφος*» (για την καταγραφή). Με το ΗΚΓ, είναι δυνατό να διαπιστωθούν οξείες διαταραχές (όπως ένα οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου) αλλά και χρόνιες (όπως η κολπική μαρμαρυγή ή διάφορες καρδιακές αρρυθμίες) που μπορούν να σχετίζονται είτε με τον καρδιακό ρυθμό είτε με την παθολογική δομή της καρδιάς. Το ΗΚΓ δε δίνει απλά τη δυνατότητα να διαγνωσθεί το έμφραγμα αλλά εντοπίζει και τη θέση του. Θα πρέπει εδώ να σημειωθεί ότι υπάρχουν και άλλες πιο πολύπλοκες καρδιολογικές εξετάσεις (όπως το Holter ρυθμού ή η δοκιμασία κόπωσης), και οι οποίες στηρίζονται στην ίδια αρχή καταγραφής της ηλεκτρικής δραστηριότητας της καρδιάς, με διαφορετικές όμως ενδείξεις όσον αφορά τη διενέργειά τους (Αγγελίδης & Μπέλλου, 2008).

Σήμερα, και με τη χρήση της Τεχνητής Νοημοσύνης, γίνεται πλέον «*αυτοματοποιημένη ερμηνεία ΗΚΓ*». Πιο συγκεκριμένα, χρησιμοποιείται κατάλληλο λογισμικό που αναγνωρίζει πρότυπα και βάσεις γνώσεων (knowledge-based), προκειμένου να γίνει αυτόματα η ερμηνεία του ΗΚΓ, να υποβληθούν εκθέσεις δοκιμών και να γίνει διάγνωση του ΗΚΓ που λαμβάνεται από τον ασθενή, όλα με τη βοήθεια ενός σχετικά μικρού υπολογιστή (Παπαθεοδώρου και συνεργάτες, χ.η.). Οι φάσεις της αυτοματοποιημένης ερμηνείας ενός ΗΚΓ είναι (Αγγελίδης & Μπέλλου, 2008):

- i. Η «*ψηφιακή αναπαράσταση κάθε καναλιού του ΗΚΓ*». Η καταγραφή τους επιτυγχάνεται με τη βοήθεια μιας συσκευής που μετατρέπει το αναλογικό σήμα σε ψηφιακό, καθώς και χάρη σε ένα ειδικό λογισμικό ανάκτησης δεδομένων.
- ii. Το ψηφιακό σήμα που ανακτάται, θα υποβληθεί σε επεξεργασία (π.χ. αφαίρεση εξωτερικών θορύβων), χάρη στη βοήθεια εξειδικευμένων αλγορίθμων
- iii. Εκτελείται στη συνέχεια - επί του καθαρού πλέον σήματος κάθε καναλιού - μια μαθηματική ανάλυση, προκειμένου να εντοπιστεί και να υπολογιστεί μια σειρά σημαντικών για την ερμηνεία της διάγνωσης, χαρακτηριστικών (όπως η στιγμιαία και μέση συχνότητα του καρδιακού ρυθμού και πολλά άλλα). Αυτά θα χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση από προγράμματα βασισμένα σε Τεχνητή Νοημοσύνη.
- iv. Ακολουθεί η «*λογική επεξεργασία και αναγνώριση προτύπων*», με τη χρήση ειδικών συστημάτων βασισμένων σε κανόνες, ενώ χρησιμοποιούνται διάφορες τεχνικές για την εξαγωγή συμπερασμάτων, την ερμηνεία και τη διάγνωση του προβλήματος.
- v. Ενεργοποιείται στη συνέχεια ένα πρόγραμμα αναφοράς, που παράγει μια ορθή απεικόνιση των αρχικά υπολογιζόμενων δεδομένων και χάρη σε αυτά εξάγει τα αποτελέσματα της αυτοματοποιημένης ερμηνείας.
- vi. Σε ορισμένες συσκευές, από τα αποτελέσματα της ανάλυσης μπορεί να προκληθεί δράση συγκεκριμένης μορφής, π.χ. στους αυτόματους απινιδωτές, να γίνει αντιταχυκαρδιακή βηματοδότηση ή απινίδωση ή βηματοδότηση, ενώ στις ιατρικές συσκευές των Μονάδων Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), να ενεργοποιηθεί ο ήχος ειδοποίησης.



### 3.2 Κλάσμα Εξώθησης Αριστερής Κοιλίας

Συνήθως, η καρδιακή ανεπάρκεια οφείλεται σε μειωμένη άντληση αίματος από την καρδιά. Τόσο η καρδιακή συχνότητα όσο και οι ποσότητες του αίματος που αντλούνται σε κάθε καρδιακό παλμό, τείνουν να αυξάνονται κατά τη διάρκεια της σωματικής άσκησης προκειμένου να καλυφθούν οι ανάγκες που απαιτεί η εκτέλεση της σωματικής άσκησης από τους μυς. Σε περιπτώσεις κατά τις οποίες η χορήγηση αίματος δεν είναι αρκετή για να εξυπηρετήσει τις ανάγκες που έχει το σώμα, παρουσιάζεται δύσπνοια και μειωμένη ικανότητα άσκησης. Το «κλάσμα εξώθησης» (ΚΕ), είναι το «ποσοστό του αίματος, που εξωθείται με κάθε παλμό από την αριστερή κοιλία στον ανθρώπινο οργανισμό» και μπορεί εύκολα να εκτιμηθεί με ένα διαθωρακικό ηχοκαρδιογράφημα. Όταν το ΚΕ μειωθεί εξαιτίας νέκρωσης του μυός της καρδιάς (για παράδειγμα, μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου), η συστολή του μυός είναι πιο αδύναμη, με αποτέλεσμα η ικανότητα άντλησης αίματος να μειώνεται. Το ανεπαρκές άδειασμα (κένωση) της αριστερής κοιλίας - η οποία αποτελεί τον κύριο θάλαμο άντλησης - οδηγεί ακόμη σε δημιουργία αύξηση των πιέσεων και συσσώρευση αίματος στους πνεύμονες (συμφόρηση) με αποτέλεσμα να εμφανιστεί δύσπνοια. (Τσούγκος, 2017).

Ωστόσο, υπάρχουν και άλλα αίτια μειωμένης καρδιακής λειτουργίας, όπως όταν εντοπίζεται κάποια διαταραχή στη χάλαση της κοιλίας, ακόμη και αν το ΚΕ διατηρείται σε φυσιολογικά επίπεδα. Τα φυσιολογικά επίπεδα ΚΕ κινούνται μεταξύ 55-70%. Σε περίπτωση ασθενούς με ΚΑ εξαιτίας μειωμένου ΚΕ, πρόκειται για «καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης» (Heart Failure with Reduced Ejection Fraction - HFrEF). Όταν όμως ένας ασθενής παρουσιάζει συμπτώματα και ενδείξεις ΚΑ αλλά έχει φυσιολογικά ή διατηρημένα επίπεδα ΚΕ, χρησιμοποιείται ο όρος «καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης» (Heart Failure with Preserved Ejection Fraction - HFpEF). Όταν το ΚΕ είναι κάτω από 40% θεωρείται μειωμένο (HFrEF), ενώ πάνω από 50% θεωρείται διατηρημένο ΚΕ (HFpEF). Υπάρχουν αρκετοί ασθενείς με ΚΕ ανάμεσα στο 40-49%, ποσοστό που θεωρείται ήπια μειωμένο, οπότε μιλάμε για «καρδιακή ανεπάρκεια με ήπια μειωμένο ΚΕ» ή (Heart Failure with Mildly Reduced Ejection Fraction - HFmrEF) (McDonagh et al., 2021).

Η χρήση του ΚΕ θεωρείται ιδιαίτερα σημαντική. Η αξιολόγηση των επιπέδων ΚΕ χρησιμοποιήθηκε κατά τις τελευταίες δεκαετίες σε δοκιμές φαρμάκων (τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες) που συμπεριέλαβαν πρωτίστως ασθενείς με «καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα

εξώθησης» (HFrEF). Αργότερα όμως αναγνωρίστηκαν και οι ασθενείς με HFpEF, στους οποίους η ΚΑ οφείλεται σε διαταραχή στη χάλαση του μυός της καρδιάς, σε αντίθεση με τη μειωμένη ικανότητα συστολής και εξώθησης αίματος (HFrEF). Οι διακριτές αυτές κατηγορίες ασθενών, χρειάζονται συνήθως διαφορετική φαρμακευτική αγωγή (McDonagh et al., 2021).

Δεδομένου ότι η πλειοψηφία των μελετών που σχετίζονται με τη θεραπεία της ΚΑ, περιλαμβάνει ασθενείς με HFrEF, τα δεδομένα τους επιβεβαιώνουν την αποτελεσματικότητα των θεραπειών σε αυτή την κατηγορία των ασθενών. Για το λόγο αυτό οι κατευθυντήριες οδηγίες έχουν πιο ισχυρές συστάσεις για τους ασθενείς με HFrEF. Παρόλα αυτά, υπάρχει τελευταία μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον για τον εντοπισμό μιας περισσότερο αποτελεσματικής θεραπείας για τους ασθενείς με HFpEF. Προς το παρόν πάντως, η θεραπεία βασίζεται στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων. Συνεπώς, η σχετικά απλή αξιολόγηση των επιπέδων του ΚΕ με ηχοκαρδιογράφημα, αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο για τους κλινικούς ιατρούς, ώστε να χτίσουν για τους ασθενείς με ΚΑ, ένα εξατομικευμένο σχέδιο διαχείρισης της νόσου (Τσούγκος, 2017).

### 3.3 Ακτινογραφία θώρακα

Η «ακτινογραφία θώρακα» δίνει τη δυνατότητα να εντοπίσουμε μια διατεταμένη καρδιά (που έχει δηλαδή μεγαλώσει) ή την ύπαρξη υγρού στους πνεύμονες ή ακόμη και κάποιο πνευμονικό οίδημα (συμφόρηση στις πνευμονικές φλέβες και παρουσία υγρού στις πνευμονικές κυψελίδες). Συνοπτικά, πρόκειται για ένα είδος απεικόνισης των πνευμόνων, των αιμοφόρων αγγείων, της καρδιάς, των οστών της σπονδυλικής στήλης και του θώρακα. Σε αυτήν δεν εμφανίζονται συγκεκριμένες λεπτομέρειες της καρδιάς αλλά μπορούν να φανούν μόνο κάποιες αλλαγές γενικού τύπου, στο σχήμα και το μέγεθός της. Η εξέταση λαμβάνει χώρα στο Ακτινολογικό Τμήμα του νοσοκομείου ή και στην κλίνη του ασθενούς με τη βοήθεια φορητών μηχανημάτων, είναι ανώδυνη και ουσιαστικά ακίνδυνη, αφού η ποσότητα της ακτινοβολίας που λαμβάνει ο εξεταζόμενος είναι μικρή, με μοναδική άβολη στιγμή, το άγγιγμα του σώματος επάνω στη φωτογραφική πλάκα. Ο γιατρός είναι σε θέση να διαπιστώσει κατά πόσο η καρδιά του εξεταζόμενου ατόμου έχει μεγαλώσει ή να εντοπίσει πιθανές ενδείξεις συμφόρησης ή κάποιας λοίμωξης. Επιπρόσθετα, η ακτινογραφία θώρακος είναι ικανή να διαγνώσει

πνευμονοπάθειες που μπορεί να οδηγήσουν σε μια σειρά συμπτωμάτων, παρόμοιων με αυτά που έχουν οι ασθενείς με ΚΑ (Καραμπίνος, 2019).

### **3.4 Νατριουρητικά Πεπτίδια - NT-proBNP και BNP**

Στα τέλη της δεκαετίας του '80 και συγκεκριμένα το 1988, ανακαλύφθηκε ο δείκτης που είναι γνωστός ως «εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο» (Brain Natriuretic Peptide, BNP) που αποτελείται συνολικά από 26 αμινοξέα. Διαπιστώθηκε μάλιστα ότι παρουσιάζει παρόμοιες ιδιότητες με το «κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο» (Atrial Natriuretic Peptide, ANP), όπως για παράδειγμα η νατριούρηση (η διαδικασία αύξησης της απέκκρισης των ιόντων νατρίου στα ούρα, με την αύξηση της λειτουργίας των νεφρών) και η μείωση της αρτηριακής πίεσης (Medscape Cardiology, 2016).

Λίγα χρόνια αργότερα και συγκεκριμένα το 1995, ανακαλύφθηκε στο πλάσμα ασθενών με ΚΑ, το «Αμινοτελικό Άκρο του Προδρόμου Εγκεφαλικού Νατριουρητικού Πεπτιδίου» (NT-proBNP) (Ponikowski et al., 2016). Τα μυοκαρδιακά κύτταρα κοιλιών και κόλπων είναι αυτά που παράγουν τα νατριουρητικά πεπτίδια, ως απάντηση στην αυξημένη τάση που μπορεί να δέχονται τα τοιχώματα της καρδιάς, λόγω αυξημένης πίεσης ή όγκου. Μια τέτοια κλασική περίπτωση αυξημένης πίεσης ή όγκου, είναι και η ΚΑ. Σε πρώτη φάση, παράγεται ενδοκυττάρια το προ-πεπτίδιο (proBNP) και έπειτα - με τη δράση ενός ενζύμου που ονομάζεται «κορίνη» (corinne) - το πεπτίδιο αυτό διασπάται στο «βιολογικά ενεργό BNP» και στο «βιολογικά αδρανές NT-proBNP» (Kim & Januzzi, 2011).

Το ένζυμο κορίνη - το οποίο αποτελεί μια «διαμεμβρανική πρωτεάση» της σερίνης - δεν εντοπίζεται μόνο στην καρδιά αλλά και στους νεφρούς, ενώ μπορεί επίσης να εντοπιστεί και στο πλάσμα, όπου το προ-πεπτίδιο μπορεί να διασπαστεί (Ichiki et al., 2011). Το BNP έχει μια σειρά δράσεων στις οποίες συγκαταλέγονται (Kim & Januzzi, 2011 · Dong et al., 2010): η αγγειοδιαστολή, η μείωση της αρτηριακής πίεσης και του τόνου του συμπαθητικού, η αναστολή της ρενίνης και της αλδοστερόνης, η αναστολή της ίνωσης, η βελτίωση της μυοκαρδιακής χάλασης και η αύξηση της νατριούρησης. Σε ασθενείς με ΚΑ, το γεγονός ότι τα επίπεδα κορίνης

παρουσιάζονται μειωμένα, είναι πιθανό να προδίδει στα άτομα αυτά, μια «ανεπάρκεια ενεργούς BNP» και να ενισχύει έτσι την παθογένεση της νόσου (Dong et al., 2010 · Huntley et al., 2015).

Σε ασθενείς με οξεία ΚΑ έχει διαπιστωθεί ότι Τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων (BNP και *NT-proBNP*) σχετίζονται (στατιστικά σημαντικά) με τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων σύμφωνα με την κλίμακα NYHA. Όσο χειρότερο το στάδιο κατά NYHA, τόσο πιο αυξημένα είναι τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων. Επιπροσθέτως και ανεξαρτήτως της παρουσίας ΚΑ, το *NT-proBNP* αποδείχθηκε ένας πολύ σημαντικός (και παράλληλα ο μοναδικός) προγνωστικός παράγοντας θνητότητας στο 1<sup>ο</sup> έτος, σε ασθενείς που παρουσιάστηκαν με δύσπνοια σε Τμήματα Επειγόντων Περιστατικών (Salah et al., 2014).

Στα πλαίσια της μελέτης *Valsartan Heart Failure Trial* (Val-HeFT), διερευνήθηκε η προγνωστική αξία και η διαστρωμάτωση κινδύνου σε 1,742 ασθενείς με σταθερή χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια με Μειωμένο Κλάσμα Εξώθησης, με βάση τα επίπεδα του *NT-proBNP*. Αυτό που προέκυψε ήταν πως η διακύμανση των επιπέδων πλάσματος *NT-proBNP* κατά τη διάρκεια του χρόνου, παίζει σοβαρό ρόλο στη διαστρωμάτωση κινδύνου. Πιο συγκεκριμένα, σε ασθενείς των οποίων τα αρχικά επίπεδα *NT-proBNP* υπολογίστηκαν μικρότερα από 1,078pg/ml αλλά σημείωσαν αύξηση μετά από 4 μήνες, παρουσίαζαν χειρότερη πρόγνωση από όσους είχαν στην αρχή αυξημένα επίπεδα *NT-proBNP* που στη συνέχεια μειώθηκαν (Salah et al., 2014).

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι, τα νατριουρητικά πεπτίδια, παρά την υψηλή ευαισθησία τους, παρουσιάζουν χαμηλά επίπεδα ειδικότητας όσον αφορά τη διάγνωση της ΚΑ. Η αιτία έγκειται στο γεγονός ότι παράγονται από το μυοκάρδιο, κάθε φορά που αυξάνεται η πίεση στα τοιχώματα του μυοκαρδίου, και αυτό μπορεί να συμβεί και σε πολλές άλλες περιπτώσεις, όπως πνευμονική υπέρταση, πνευμονική εμβολή, κολπική μαρμαρυγή ή διάφορες βαλβιδοπάθειες και άλλες καταστάσεις καρδιακές ή μη καρδιακές (McDonagh et al, European Society of Cardiology Guidelines on Heart Failure 2021). Η μεγάλη ηλικία του ασθενούς, καθώς και η ύπαρξη νεφρικής ανεπάρκειας προκαλούν αύξηση των επιπέδων των νατριουρητικών πεπτιδίων, ενώ σε παχύσαρκα άτομα, τα επίπεδα ενδέχεται να πέσουν πολύ, παρά την παρουσία ΚΑ. Τέλος, η μεγάλη προγνωστική τους αξία (90-98%), αποτελεί αιτία για την οποία τα νατριουρητικά πεπτίδια μπορούν να χρησιμοποιηθούν διαγνωστικά, προκειμένου να αποκλειστεί σε άτομα με οξεία δύσπνοια, η παρουσία οξείας ΚΑ (Kim & Januzzi, 2011).

<b>Προβλήματα στην ερμηνεία των τιμών των νατριουρητικών πεπτιδίων (McDonagh et al., 2021)</b>
Τα επίπεδα αυξάνονται με την ηλικία
Οι γυναίκες σημειώνουν υψηλότερες τιμές
Η παχυσαρκία μπορεί να οδηγήσει σε «ψευδώς χαμηλές τιμές»
Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή αιμοκάθαρση, πιθανόν να παρουσιάσουν «ψευδώς υψηλές τιμές», ανεξαρτήτως της παρουσίας ή μη ΚΑ
Ασθενείς με δεξιά ΚΑ (εξαιτίας πνευμονικής καρδιάς, πνευμονικής εμβολής ή πνευμονικής υπέρτασης) σημειώνουν αυξημένα επίπεδα (αλλά σε χαμηλότερα επίπεδα σε σχέση με την αριστερή ΚΑ)
Η έγχυση «νεσιριτιδης» οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων
Ασθενείς με χρόνια ΚΑ, σημειώνουν αυξημένα επίπεδα, παρά το γεγονός ότι η κλινική τους κατάσταση μπορεί να είναι σταθερή
(*) Παρά το γεγονός ότι το πεπτίδιο BNP και το NT-proBNP εκκρίνονται σε αναλογία 1:1, τα επίπεδα NT-proBNP στον ίδιο ασθενή, συνήθως μετρώνται σημαντικά υψηλότερα (συνήθως 3:1 σε σχέση με το BNP), εξαιτίας μεγαλύτερου χρόνου ημίσειας ζωής

Εξαιτίας της μεγάλης προγνωστικής αξίας της διακύμανσης των επιπέδων των νατριουρητικών πεπτιδίων στη διάρκεια του χρόνου, έχουν χρησιμοποιηθεί για την επιλογή διαφόρων θεραπευτικών προσεγγίσεων στην ΚΑ (Salah et al., 2014). Ωστόσο, έχουν υπάρξει πολλές μελέτες με αντικρουόμενα αποτελέσματα και για το λόγο αυτό η συγκεκριμένη προσέγγιση δεν έχει επικρατήσει και δε συνιστάται πλέον και από τις τελευταίες κατευθυντήριες γραμμές της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC) (McDonagh 2021 Balion et al., 2014).

Τέλος, εξαιτίας των θετικών επιδράσεων τους στο καρδιαγγειακό σύστημα, τα νατριουρητικά πεπτιδία έχουν τεθεί από παλιά ως θεραπευτικός στόχος στην ΚΑ. Έχουν δοκιμαστεί συνθετικά ανάλογα αυτών και σε διάφορες χώρες έχουν λάβει έγκριση για τη θεραπεία ασθενών με οξεία ΚΑ, πολλά πεπτιδία, με τη «νεσιριτιδης» να αποτελεί τον κυριότερο έως τώρα, εκπρόσωπό τους (Chopra et al., 2013). Ωστόσο, πολλές μελέτες έδειξαν ότι η νεσιριτιδης δεν ωφελεί ούτε όσον αφορά τις επανεισαγωγές για ΚΑ ούτε όσον αφορά τη θνητότητα σε 30 ημέρες, αλλά καταφέρνει μόνο να βελτιώνει τη δύσπνοια σε μικρό βαθμό (Ponikowski et al., 2016 · O' Connor et al., 2011). Παρόμοια αποτελέσματα έδωσε και ένα ακόμη «συνθετικό ανάλογο νατριουρητικού πεπτιδίου της ουρονιλατίνης», η ουλαριτιδης, η έκκριση της οποίας λαμβάνει χώρα στους νεφρούς. Ούτε αυτή βελτίωσε τις επανεισαγωγές για ΚΑ σε 30 μέρες ή μείωσε την ολική ή καρδιαγγειακή θνητότητα σε 6 μήνες (Packer et al., 2017 · Medscape Cardiology, 2016).

Την τελευταία πενταετία, ανακαλύφθηκε η ουσία *LCZ69* που αποτελεί το αποτέλεσμα της σύνθεσης «*βαλσαρτάνης*» και «*σακουμπιτρίλης*» (η 1<sup>η</sup> είναι ένας *Αναστολέας Τύπου I* των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II και η 2<sup>η</sup> είναι αναστολέας της *νεπριλυσίνης*, ενός ενζύμου που καταβολιάζει τα νατριουρητικά πεπτίδια. Με τη σακουμπιτρίλη-βαλσαρτάνη, τα επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων μπορούν να αυξηθούν, ασκώντας τις ωφέλιμες δράσεις τους. Σε μελέτη με περισσότερους από 8,000 ασθενείς με ΚΑ με μειωμένο ΚΕ, όλα τα καταληκτικά κλινικά σημεία στο χρόνο παρακολούθησης των ασθενών (διάμεση τιμή 27 μήνες) βελτιώθηκαν σημαντικά: οι θάνατοι από οποιαδήποτε αιτία, οι θάνατοι καρδιαγγειακοί και οι ΑΚΘ, οι επανεισαγωγές για ΚΑ, τα συμπτώματα, οι πιθανότητες εισαγωγής σε ΜΕΘ και άλλα πολλά (McMurray et al., 2014 · Packer et al., 2015). Η μελέτη αυτή καθιέρωσε τη σακουμπιτρίλη-βαλσαρτάνη μεταξύ των ακρογωνιαίων λίθων στη θεραπεία της ΚΑ με μειωμένο ΚΕ, μαζί με τους β-αποκλειστές και τους ανταγωνιστές αλδοστερόνης.

### 3.5 Διάγνωση καρδιακής ανεπάρκειας - Διαγνωστικός αλγόριθμος

Η συμπτωματολογία της καρδιακής ανεπάρκειας είναι δυνατό να διαφέρει από άτομο σε άτομο, όπως και μεταξύ των σταδίων του συνδρόμου. Συνήθως στα αρχικά της στάδια, η καρδιακή ανεπάρκεια δεν εμφανίζει κάποιο σοβαρό σύμπτωμα, όμως αυτά αρχίζουν σταδιακά να εμφανίζονται όσο εξελίσσεται. Τα συμπτώματα του συνδρόμου τα οποία συναντώνται πιο συχνά, είναι (Κωνσταντινίδης, 2021):

- δύσπνοια σε κατάσταση ηρεμίας και ακόμη εντονότερη σε κατάσταση κόπωσης
- οίδημα (πρήξιμο) και στα δύο κάτω άκρα, με πολύ συχνή την εμφάνισή τους στο σημείο των αστραγάλων ή/και στην κοιλιά
- αίσθημα κόπωσης και αδυναμία φυσικής άσκησης
- ξηρός βήχας, ιδίως στην κατάκλιση

Τα παραπάνω συμπτώματα οφείλονται στη μείωση της ικανότητας λειτουργίας της καρδιάς ως αντλία αίματος. Κατά συνέπεια, το αίμα «*λιμνάζει*» στους πνεύμονες και σε άλλα όργανα του σώματος, στα οποία προκαλείται το λεγόμενο φαινόμενο της «*συμφόρησης*». Για τοο

λόγο αυτό, η καρδιακή ανεπάρκεια λεγόταν παλιότερα και «*συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια*», όρος που δεν χρησιμοποιείται πλέον σήμερα. Ως γνωστό, το αίμα μεταφέρει σε όλο το σώμα οξυγόνο, νερό, ιόντα και πλήθος θρεπτικών συστατικών, απομακρύνοντας ταυτόχρονα τα βλαβερά συστατικά. Στις περιπτώσεις συμφόρησης, το αίμα δεν επιτελεί σωστά τα καθήκοντά του, με αποτέλεσμα κάποια σημεία ή/και όργανα να υπολειτουργούν. Επιπλέον, προκαλείται το η κατακράτηση υγρών (συμφόρηση) που είτε αφορά τη δεξιά κοιλία και παρουσιάζεται με πρήξιμο σε κοιλιά ή/και κάτω άκρα (λόγω συστηματικής φλεβικής συμφόρησης), είτε αφορά την αριστερή κοιλία και παρουσιάζεται με βήχας και δύσπνοια (λόγω πνευμονικής φλεβικής συμφόρησης). Σ όλες τις μορφές καρδιακής ανεπάρκειας, παρουσιάζεται ανεξήγητη αδυναμία και κόπωση, που οφείλονται στην κακή αιμάτωση και λειτουργία των σκελετικών μυών (Καραμπίνος, 2019).

Η καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να αφορά είτε τη δεξιά κοιλία (δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια) είτε την αριστερή κοιλία (αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια, που είναι και η συνηθέστερη) είτε και τις δύο κοιλίες (συνήθως αποτέλεσμα της αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας που τελικά οδήγησε σε αμφικοιλιακή ή ολική). Η διάγνωσή της στηρίζεται στη λήψη ιατρικού ιστορικού, στην κλινική εξέταση και σε συγκεκριμένες εργαστηριακές και απεικονιστικές εξετάσεις (ηλεκτροκαρδιογράφημα, ακτινογραφία θώρακα κ.ά.). Για τη διερεύνηση των αιτιών και όλων των συν-νοσηροτήτων ενός ασθενούς με καρδιακή ανεπάρκεια, ο ιατρός μπορεί να υποβάλλει τον ασθενή και σε πρόσθετες εξετάσεις όπως μαγνητική τομογραφία καρδιάς, στεφανιογραφία ή εξετάσεις για τα επίπεδα πνευμονικής λειτουργίας (Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία, 2021).

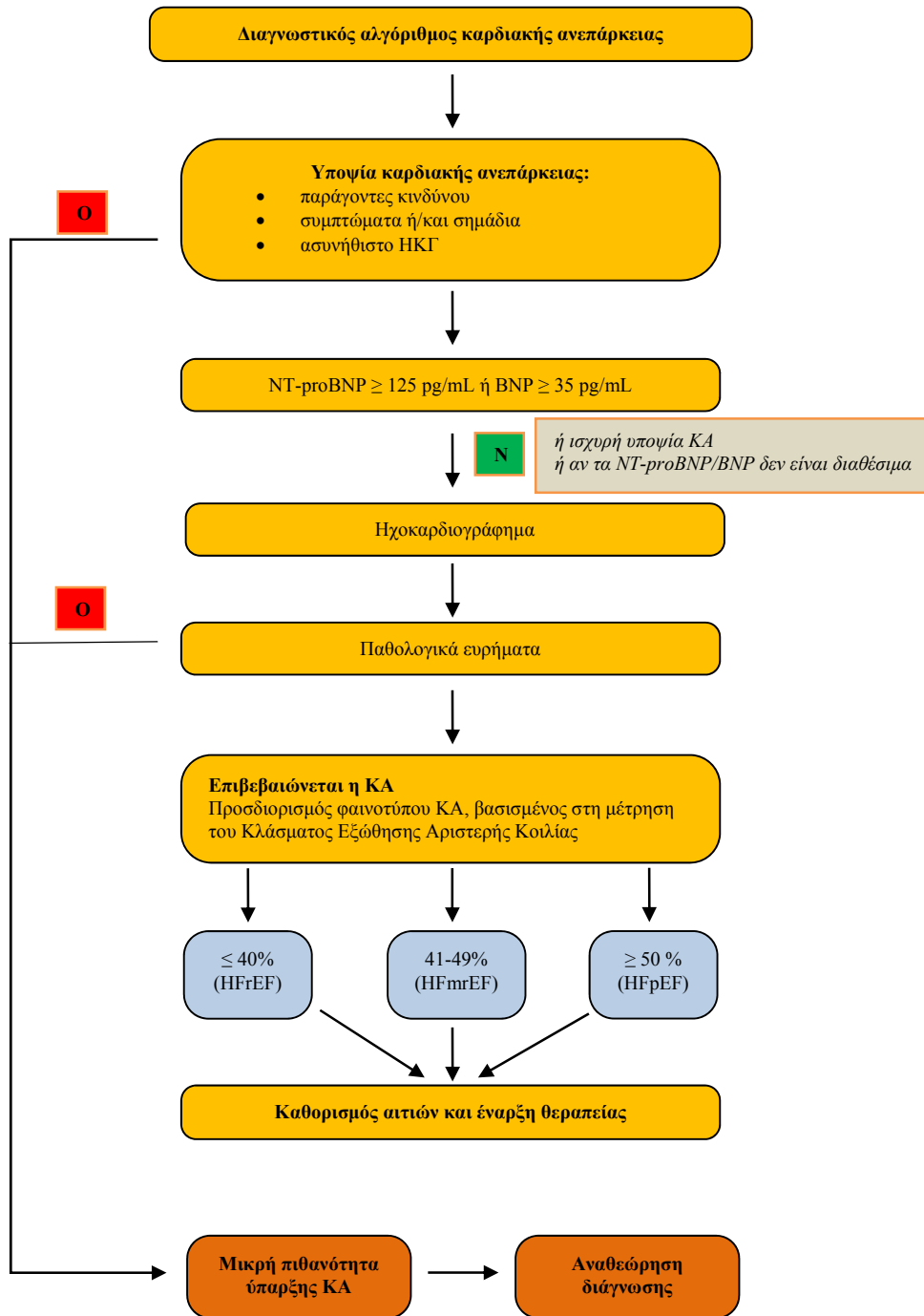
Στην αξιολόγηση των ασθενών με υποψία καρδιακής ανεπάρκειας, χρησιμοποιείται πάντα το «*διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα*» (ή Triplex καρδιάς), κύρια για να εκτιμηθεί η παράμετρος του «*κλάσματος εξώθησης*», που δηλώνει (όπως ήδη έχει σημειωθεί) την ποσότητα αίματος που η καρδιά ωθεί σε κάθε καρδιακό παλμό προς το σώμα και εκφράζεται ως ποσοστό, οι φυσιολογικές τιμές του οποίου κυμαίνονται μεταξύ 55 και 70%. Εάν το ποσοστό αυτό πέσει κάτω από το 40%, τότε θεωρείται μειωμένο, ακόμη και αν οι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί (Ky et al., 2011). Βάσει των πλέον σύγχρονων δεδομένων, ασθενείς με κλάσμα εξώθησης μεγαλύτερο του 50%, είναι πιθανό να πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια και στην περίπτωση

αυτή η διάγνωση απαιτεί περισσότερες εξετάσεις. Οι εξετάσεις που κρίνονται χρήσιμες σε πρώτη φάση ενός ασθενούς με καρδιακή ανεπάρκεια, περιλαμβάνουν (Τσούγκος, 2017):

- ❖ «Νατριουρητικά πεπτίδια» (BNP ή NT-proBNP)
- ❖ Γενική Αίματος
- ❖ Γλυκόζη ορού
- ❖ INR (International Normalized Ratio) για τον έλεγχο της πήξης του αίματος ειδικά αν ο ασθενής λαμβάνει αντιπηκτική θεραπεία) (φυσιολογικές τιμές: 0.8-1.2)
- ❖ TSH (θυρεοειδοτρόπος ορμόνη) =
- ❖ Ουρία, κρεατινίνη, κάλιο, νάτριο, μαγνήσιο, ασβέστιο
- ❖ Τρανσαμινάσες, γGT, αλκαλική φωσφατάση, χολερυθρίνη
- ❖ Λιπίδια
- ❖ Επίπεδα σιδήρου, φερριτίνη, σιδηροδεσμευτική ικανότητα ορού
- ❖ Ουρικό οξύ
- ❖ Λευκώματα, αλβουμίνες
- ❖ Γενική ούρων

Στη συνέχεια παρουσιάζεται ο «διαγνωστικός αλγόριθμος καρδιακής ανεπάρκειας», όπως αποτυπώνεται στις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της ESC από τους McDonagh et al. (2021).





## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ & ΜΙΚΤΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

Στο συγκεκριμένο κεφάλαιο θα παρουσιαστούν διάφοροι δείκτες οι οποίοι - σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία - μπορούν να οδηγήσουν σε πρόγνωση καρδιακής ανεπάρκειας. Αν και η ιατρική κοινότητα δεν χρησιμοποιεί σε μεγάλο βαθμό τους δείκτες αυτούς για τους ασθενείς τους, με αποτέλεσμα να επικρατεί και μια σύγχυση σχετικά με το ρόλο του καθενός, δεν παύουν να αποτελούν χρήσιμα εργαλεία στη διαχείριση και αντιμετώπιση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Παρακάτω θα αναφερθούμε στους πιο σημαντικούς από τους δείκτες αυτούς, όπως προέκυψαν από την ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας.

### 4.1 Galectin-3

Η «γκαλεκτίνη-3» (Galectin-3 ή πιο σύντομα, Gal-3) παρουσιάστηκε για πρώτη φορά το 1972. Πρόκειται για μια ουσία που συναντάται τόσο σε φυτά όσο και σε ασπόνδυλα ζώα (González et al., 2016). Από χημικής σκοπιάς, πρόκειται για μια πρωτεΐνη η οποία προσκολλάται στη «β-γαλακτοσιδάση», και ως κατηγορία οικογένειας εντάσσεται στις λεγόμενες «λεκτίνες». Ιστορικά, μια λεκτίνη ανακαλύφθηκε καταρχήν το 1974, στο ήπαρ κουνελιού και η οποία, σε διάφορα ζώα παρουσίαζε την ιδιότητα συγκόλλησης των ερυθροκυττάρων (van der Velde et al., 2013). Το αμέσως επόμενο έτος, εντοπίστηκε λεκτίνη να δρα σε διάφορα όργανα αρουραίων όπως εγκέφαλο, καρδιά, πνεύμονες, νεφρούς, σπλήνα, θύμο αδένες, ήπαρ αλλά και στο διάφραγμα (Felker et al., 2012), ενώ λίγα χρόνια αργότερα και συγκεκριμένα το 1980, για πρώτη φορά απομονώθηκε λεκτίνη από πνεύμονες ανθρώπου (Calvier et al., 2015). Σε μελέτες που διενεργήθηκαν τα επόμενα έτη, διαπιστώθηκε ότι οι γκαλεκτίνες έχουν συμμετοχή στη διαδικασία προσκόλλησης των κυττάρων, ενώ μπορούν να ρυθμίσουν την ανάπτυξη και απόπτωση των κυττάρων. Θα πρέπει εδώ να σημειωθεί ότι η λειτουργία των διαφόρων γκαλεκτινών διαφοροποιείται σε σημεία που φλεγμαίνουν, καθώς και στις περιπτώσεις του καρκίνου εντέρου, μαστού, θυρεοειδούς και προστάτη. Η δράση γκαλεκτινών μάλιστα έχει σχετιστεί με την ικανότητα των καρκινικών κυττάρων να μετοικίζουν στον ανθρώπινο

οργανισμό (μετάσταση), με αποτέλεσμα να γεννηθούν ελπίδες για τη θεραπεία διαφόρων τύπων αυτής της νόσου (Suthahar et al., 2017).

Η έκκριση της «*γκαλεκτίνη-3*», γίνεται από κύτταρα διαφόρων τύπων (όπως για παράδειγμα τα μονοκύτταρα, τα μακροφάγα αλλά και τα κύτταρα του επιθηλίου) (González et al., 2016), ενώ έχει αποδειχθεί ότι η ουσία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ικανότητα των μακροφάγων να εκτελούν τη διαδικασία της φαγοκυττάρωσης (Sano et al., 2003). Έχει επίσης αποδειχθεί, ότι εάν στον περικαρδιακό σάκο χορηγηθεί «*γκαλεκτίνη-3*» (πείραμα σε υγιείς αρουραίους), θα προκληθούν δυσλειτουργίες στην αριστερή κοιλία, ενώ και η αναλογία κολλαγόνου I προς κολλαγόνο III, αναμένεται να σημειώσει αύξηση. Στο ίδιο μάλιστα πείραμα, διαπιστώθηκε ότι στο μυοκάρδιο, η μεγαλύτερη παρουσία «*γκαλεκτίνης-3*» σχετίστηκε με υψηλότερες πιθανότητες καρδιακής ίνωσης. Διαπιστώθηκε επίσης ότι, παρά το γεγονός πως τα κύτταρα του μυοκαρδίου δε διαθέτουν υποδοχείς «*γκαλεκτίνης-3*», διαθέτουν οι καρδιακοί ινοβλάστες και στις περιπτώσεις που αυτά συνδεθούν με τη «*γκαλεκτίνη-3*», θα προκληθεί σε σε αυτούς υπερτροφία. Συνεπώς, αποδείχθηκε ότι ένας παράγοντας που εκκρίνεται από τα μακροφάγα, μπορεί να προκαλέσει υπερτροφία στους καρδιακούς ινοβλάστες. Σε αυτό το σημείο, αξίζει να σημειωθεί ότι από βιοψίες που διενεργήθηκαν σε «*μυοκάρδιο ασθενών με υπερτροφία και επηρεασμένο ΚΕΑΚ*», η ποσότητα mRNA της «*γκαλεκτίνης-3*» ήταν αρκετά υψηλότερη σε σύγκριση με την αντίστοιχη σε «*υπερτροφικές καρδιές χωρίς επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης*» (Sharma et al., 2004). Πιο σύγχρονες μελέτες (ξανά σε ποντίκια), στις οποίες ο πληθυσμός-στόχος δεν είχε το γονίδιο της «*γκαλεκτίνης-3*», έδειξαν ότι δεν προκλήθηκε συστολική δυσλειτουργία στην αριστερή κοιλία, εξαιτίας της αγγειοτενσίνης-II, αλλά μόνο υπερτροφία στο μυοκάρδιο και υπέρταση. Στον αντίποδα, η ύπαρξη «*γκαλεκτίνης-3*» σχετίστηκε με δυσλειτουργία στην αριστερή κοιλία - μέσω φλεγμονών και μηχανισμών ίνωσης - τόσο με τη βοήθεια της «*ιντερλευκίνης-6*» (IL-6) όσο και του «*μορίου-1 διακυτταρικής προσκόλλησης*» (intercellular adhesion molecule-1, ICAM) (González et al., 2016).

Αναφορικά με την ικανότητα πρόγνωσης που προσφέρει η «*γκαλεκτίνη-3*» στην ΚΑΕΚΕ, από ένα σύνολο 895 ασθενών διαπιστώθηκε πως τα μεγαλύτερα επίπεδα πλάσματος «*γκαλεκτίνης-3*», έχουν συσχετιστεί με χειρότερο στάδιο καρδιακής ανεπάρκειας κατά NYHA, με μικρότερη συστολική αρτηριακή πίεση, με χειρότερη νεφρική λειτουργία, με μεγαλύτερα επίπεδα του πεπτιδίου «*NT-proBNP*», καθώς και με χειρότερα επίπεδα λειτουργικής κατάστασης

του ασθενούς. Στη συγκεκριμένη έρευνα, παρά το γεγονός ότι η μονοπαραγοντική ανάλυση έδειξε σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της «γκαλεκτίνης-3» και την επιβίωση εκτός Νοσοκομείου, η πολυπαραγοντική ανάλυση (στην οποία συνυπολογίστηκαν τα επίπεδα του «NT-proBNP») έδειξε μη-σημαντική συσχέτιση (Felker et al., 2012).

Σε δύο άλλες μελέτες όμως, (μελέτες «CORONA» και «COACH», με δείγμα 1,329 ασθενών και 324 ασθενών αντίστοιχα), διαπιστώθηκε ότι η διακύμανση των επιπέδων πλάσματος της «γκαλεκτίνης-3» παρουσιάζει συσχέτιση τόσο με τις επανεισαγωγές σε νοσοκομείο όσο και με τα επίπεδα θνητότητας. Πιο αναλυτικά, σε ασθενείς στους οποίους αρχικά εντοπίστηκαν χαμηλά επίπεδα «γκαλεκτίνης-3» αλλά στους επόμενους 3-6 μήνες αυτά παρουσίασαν αύξηση, η πρόγνωση ήταν χειρότερη συγκριτικά με όσους τα επίπεδα ήταν μονίμως χαμηλά (van der Velde et al., 2013). Αντίστοιχα, και ασθενείς που αρχικά σημείωναν υψηλά επίπεδα «γκαλεκτίνης-3», τα οποία όμως επίσης παρέμειναν τους επόμενους μήνες υψηλά, είχαν χειρότερη πρόγνωση σε σύγκριση με όσους τα επίπεδα παρουσίαζαν μείωση. Το γεγονός αυτό θεωρήθηκε ιδιαίτερα σημαντικής προγνωστικής αξίας, ενώ βρέθηκε ότι ήταν ανεξάρτητο από το φύλο, την ηλικία, την παρουσία ΚΕΑΚ ή διαβήτη, τη νεφρική λειτουργία, τα επίπεδα του πεπτιδίου «NT-proBNP» και τη φαρμακευτική αγωγή. Το γεγονός αυτό οφείλεται στο ότι η έκκριση της «γκαλεκτίνης-3» δεν εξαρτάται από την τάση των τοιχωμάτων του μυοκαρδίου, όπως τα νατριουρητικά πεπτιδία (Milting et al., 2008).

Πέραν της σχέσης με την ΚΑ, τα μεγαλύτερα επίπεδα «γκαλεκτίνης-3» έχουν συσχετιστεί και με μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης στο γενικό πληθυσμό «χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας» (O' Seaghdha et al., 2013). Επιπροσθέτως, έχει διαπιστωθεί ότι η «γκαλεκτίνη-3» σχετίζεται με την εμφάνιση αγγειακής ίνωσης, που προκαλείται από την αλδοστερόνη (Calvier et al., 2013). Επιπλέον, τα μεγαλύτερα επίπεδα «γκαλεκτίνης-3» φαίνεται να σχετίζονται με αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας (Lok et al., 2013), ενώ τέλος, έχει αποδειχθεί ότι μεταξύ ασθενών που έχουν διαγνωστεί με ΚΑ και βρίσκονται σε στάδιο I/II κατά NYHA, αυτοί με τα υψηλότερα επίπεδα «γκαλεκτίνης-3», αποκόμισαν και το υψηλότερο κέρδος από τη θεραπεία «καρδιακού επανασυγχρονισμού με εμφυτεύσιμο απινιδωτή» (Cardiac Resynchronisation Therapy-Defibrillator, CRT-D). Το γεγονός αυτό έδειξε πως η θεραπεία αυτή είναι πιθανό να μειώνει την μυοκαρδιακή ίνωση (Stolen et al., 2014).

Σύμφωνα λοιπόν με τα παραπάνω χαρακτηριστικά, η «*γκαλεκτίνη-3*» προτείνεται - πέρα από βιοδείκτης για την ΚΑ - και ως στόχος των θεραπειών (de Boer et al., 2014). Ο αναστολέας N-ακετυλο-λακτοσαμίνη της «*γκαλεκτίνης-3*», καθώς επίσης και η «*γενετική κατάργηση*» του γονιδίου της, φαίνεται να μειώνει την μυοκαρδιακή ίνωση, καθώς και τη δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Τέτοια πειράματα, διενεργήθηκαν σε ποντίκια, τα οποία υποβλήθηκαν σε εγκάρσια σύσφιξη της αορτής ή σε έγχυση αγγειοτενσίνης II για την πρόκληση υπερτροφίας και τελικά καρδιακής ανεπάρκειας (Yu et al., 2013). Αξίζει επίσης να αναφερθεί ότι η φαρμακευτική (με κιτρική πεκτίνη) ή γενετική αναστολή της «*γκαλεκτίνης-3*», οδηγεί σε αποτροπή τόσο της μυοκαρδιακής όσο και της νεφρικής ίνωσης, σε ερευνητική μελέτη με «*πειραματικού υπεραλδοστερονισμού*» (Calvier et al., 2015). Συνεπώς, με βάση όλα τα παραπάνω, η αναστροφή τόσο της ίνωσης όσο και της φλεγμονής - αναστέλλοντας τη «*γκαλεκτίνης-3*» - σε ασθενείς με ΚΑ, θα μπορούσε να θεωρηθεί μια αρκετά καινούρια θεραπευτική προσέγγιση, η οποία μάλιστα φαίνεται πως πρέπει να διερευνηθεί ενδελεχώς (Suthahar et al., 2017).

#### **4.2 Κυστατίνη-C (CysC)**

Η «*κυστατίνη-C*» (Cystatin C ή πιο σύντομα CysC) είναι ένας «*αναστολέας της πρωτεάσης της κυστεΐνης*», η οποία -στα θηλαστικά- παράγεται με σταθερό ρυθμό από κάθε εμπύρνηνο κύτταρο. Δεδομένου ότι το νεφρικό σπείραμα τη φιλτράρει ανεμπόδιστα και τα νεφρικά σωληνάρια ούτε την εκκρίνουν ούτε την αναρροφούν εκ νέου, θεωρείται ένας δείκτης νεφρικής λειτουργίας, περισσότερο ακριβής από ότι η κρεατινίνη. Επιπροσθέτως, η CysC δεν επηρεάζεται από το φύλο, την ηλικία ή τη μυϊκή μάζα. Τόσο στο μυοκάρδιο όσο και στο πλάσμα αίματος, έχουν εντοπιστεί -σε πειραματικό μοντέλο μυοκαρδιακής ισχαιμίας- αυξημένα επίπεδα «*κυστατίνης-C*» (Xie et al., 2010), ενώ αντίθετα, σε ανευρύσματα αορτής και αθηροσκληρωτικές πλάκες, έχουν εντοπιστεί χαμηλά επίπεδα. Θα πρέπει πάντως να σημειωθεί ότι τόσο στη χρόνια όσο και στην οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, ανεξαρτήτως των επιπέδων κρεατινίνης, τα υψηλά επίπεδα «*κυστατίνης-C*» στο πλάσμα θεωρούνται αρνητικός προγνωστικός παράγοντας (Manzano-Fernández et al., 2009).

Τα υψηλότερα επίπεδα «*κυστατίνης-C*» σε υγιή άτομα, έχουν συσχετιστεί σε μαγνητικές τομογραφίες καρδιάς, με «*συγκεντρική υπερτροφία μυοκαρδίου*», καθώς και μεγαλύτερη μάζα

αριστερής κοιλίας (Patel et al., 2009). Αυτός αποτελεί και τον κυριότερο λόγο που πιστεύεται πως η «κυστατίνη-C» μπορεί ενδεχομένως να ανιχνεύσει στο γενικό πληθυσμό, μια «υποκλινική καρδιακή δυσλειτουργία». Μάλιστα, σε ασθενείς με χρόνια ΚΑ, βρέθηκε ότι ο συνδυασμός επιπέδων «κυστατίνης-C» και BNP, μπορεί να βελτιώσει τη διαστρωμάτωση κινδύνου σχετικά με καρδιαγγειακά συμβάντα (εγκεφαλικό, έμφραγμα του μυοκαρδίου ή θάνατο), σε ακόμη μεγαλύτερο βαθμό (Dupont et al., 2012). Στο πλάσμα ασθενών με ΚΑΔΚΕ υπερτασικής αιτιολογίας, έχουν επίσης εντοπιστεί αυξημένα επίπεδα «κυστατίνης-C», τα οποία φάνηκε να συσχετίζονται με την «πίεση ενσφήνωσης στα πνευμονικά τριχοειδή», και σε σχέση με τα επίπεδα στο πλάσμα της «οστεοποντίνης» και του «ιστικού αναστολέα των μεταλλοπρωτεϊνών-1» (tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1, TIMP-1) (Huerta et al., 2016). Στα πλαίσια αυτά, η «κυστατίνη-C» πιθανόν να αποτελέσει στο σύντομο μέλλον ακόμη ένας θεραπευτικός στόχος στην καρδιακή ανεπάρκεια της ΚΑ.

#### **4.3 Διαλυτός Υποδοχέας Ιντερλευκίνης-33 (Soluble Suppression of Tumorigenicity 2- sST2)**

Ο υποδοχέας ST2 (Suppression of Tumorigenicity 2) της «ιντερλευκίνης-33» (IL-33), ανήκει στην ευρύτερη «οικογένεια των ιντερλευκινών» και συναντάται σε 2 τύπους (Cicccone et al., 2013):

- την ST2L, η οποία αποτελεί ένα «δια-μεμβρανικό υποδοχέα»
- και την sST2a, η οποία αποτελεί ένα «διαλυτό υποδοχέα»

Η δεύτερη μορφή του υποδοχέα, μπορεί εύκολα να μετρηθεί, αφού κυκλοφορεί ελεύθερα στο αίμα, ενώ ο ίδιος συνδέεται στενά τόσο με την καρδιακή λειτουργία όσο και με τη δυσλειτουργία αυτής. Τόσο τα κύτταρα του μυοκαρδίου όσο και οι καρδιακοί ινοβλάστες, παρουσιάζουν, σε περιπτώσεις αυξημένης μηχανικής τάσης, αυξημένα επίπεδα sST2 και ST2L αντίστοιχα. Σε αυτές τις περιπτώσεις, οι καρδιακοί ινοβλάστες αυξάνουν την έκκριση της «ιντερλευκίνης-33», η οποία - μιας και συνδέεται με τον τύπο ST2L - παρέχει προστασία από ίνωση και υπερτροφία στο μυοκάρδιο, ενώ παράλληλα παρεμποδίζει την αγγειοτενσίνη II, καθώς και/ή τη φαινυλεφρίνη, από το να δρουν ελεύθερα (Kakkar et al., 2012). Έπειτα από νέκρωση μυοκαρδιακών κυττάρων επίσης απελευθερώνεται «ιντερλευκίνη-33», με αποτέλεσμα,

την ενεργοποίηση των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος ή την αλλαγή λειτουργίας γειτονικών κυττάρων με τη βοήθεια «παρακρινούς δράσης». Η δράση αυτή της «ιντερλευκίνης-33», προστατεύει την καρδιά, ενώ στην κυκλοφορία αναστέλλεται από τον τύπο sST2. Αυτός είναι και ο λόγος που ο τύπος αυτός έχει πάρει την ονομασία «υποδοχέας-δόλωμα». (Demyanets et al., 2013).

Ασχέτως της αιτίας πρόκλησης οξείας ΚΑ (δηλαδή ισχαιμικής ή μη) και του ΚΕΑΚ, ο τύπος sST2 έχει συσχετιστεί με το κλινικό στάδιο κατά NYHA, καθώς και με τη θνητότητα των ασθενών. Σε μελέτη με 1.141 ασθενείς με χρόνια ΚΑΕΚΕ, ο sST2 βρέθηκε να έχει προγνωστική αξία, ίδια με του NT-proBNP, ανεξάρτητα φυλής, φύλου ή ηλικίας, δείκτη μάζας σώματος, από τα αίτια πρόκλησης ΚΑ, την αρτηριακή πίεση, τη νεφρική λειτουργία, τα επίπεδα NT-proBNP, το κλάσμα εξώθησης και τη χορήγηση ACEi ή ARB (δύο ανταγωνιστές β-αναστολέων και αλδοστερόνης) (Ky et al., 2011).

Τα επίπεδα του τύπου sST2, αντανακλούν διάφορες παθοφυσιολογικές διεργασίες όπως φλεγμονές και βλάβη στους ιστούς, μυοκαρδιακή νέκρωση, καρδιακή ίνωση και μυοκαρδιακή τάση, και έχουν συσχετιστεί με διάφορους βιοδείκτες ΚΑ. Έχει ωστόσο διαπιστωθεί ότι, τα αρχικά επίπεδα του πλάσματος τύπου sST2, δεν προσφέρουν αξιοσημείωτα πρόσθετη πληροφόρηση για την πορεία των ασθενών σε σχέση με αυτή που μας δίνει το NT-proBNP. Για το λόγο αυτό, προτιμάται περισσότερο στην πρόγνωση το πεπτιδίο. Παρόλα αυτά, η αύξηση (όχι όμως και η μείωση) στα επίπεδά του, κατά το 1<sup>ο</sup> έτος παρακολούθησης, έχει συσχετιστεί με αύξηση της θνητότητας (Anand et al., 2014).

#### **4.4 Prolactin**

Η «προλακτίνη» (prolactin) παράγεται στον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης (εγκέφαλος). Η βασική της λειτουργία συναντάται κατά τη διάρκεια της λοχείας και είναι η συνδρομή στην παραγωγή γάλακτος από τους αδένες των μαστών. Έχει διαπιστωθεί ωστόσο την τελευταία δεκαετία, ότι πέρα από την υπόφυση, παράγεται και σε άλλα όργανα. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν ορισμένα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, ενώ είναι χαρακτηριστικό ότι σε αρκετά αυτοάνοσα νοσήματα παρουσιάζεται υπερπρολακτιναιμία (Jara et

al., 2011), αφού αυξάνει τη σύνθεση τόσο της ιντερλευκίνης-2 (IL-2) όσο και της ιντερφερόνης- $\gamma$  στα λεμφοκύτταρα Th1, ενώ ταυτόχρονα ενεργοποιεί τα λεμφοκύτταρα Th2 (de Bellis et al., 2005). Τόσο από λειτουργικής όσο και μοριακής άποψης, η «προλακτίνη» έχει θεωρηθεί είδος κυτταροκίνης, ενώ «πρωτεόλυση της προλακτίνης, επαγόμενη από την καθεψίνη-D», οδηγεί σε παραγωγή των λεγόμενων «αγγειο-ινχιμπινών» που έχουν αγγειοσυσπαστικές και αντι-αγγειογενετικές ιδιότητες, ενώ είναι επίσης ικανές να μειώσουν τη διαπερατότητα των τριχοειδών αγγείων (Clapp et al., 2008).

Έχει αποδειχθεί (σε ποντίκια εγκύους, σε πειραματικές μελέτες στο εργαστήριο) ότι μια αυξημένη δράση και έκφραση καθεψίνης-D, οδηγεί την «προλακτίνη» στην παραγωγή πρωτεΐνης που προκαλεί βλάβες στο μυοκάρδιο. Επιπλέον, ένας ανταγωνιστής των υποδοχέων-D2 της ντοπαμίνης η «βρωμοκρυπτίνη» που έχει την ιδιότητα αναστολής της έκκρισης «προλακτίνης», κατάφερε να αποτρέψει την εμφάνιση μυοκαρδιοπάθειας, βοηθώντας στη διατήρηση της σωστής λειτουργία της καρδιάς και εμποδίζοντας τόσο τη μυοκαρδιακή απόπτωση όσο και ίνωση. Τα αυξημένα επίπεδα της προαναφερθείσας πρωτεΐνης (16kDa) έχουν εντοπιστεί και σε γυναίκες οι οποίες κατά την περίοδο λοχείας παρουσιάζουν μυοκαρδιοπάθεια, ενοχοποιώντας την ευθέως (Hilfiker-Kleiner et al., 2007).

Σε περιπτώσεις ωστόσο διατατικής αλλά και ισχαιμικής ΚΑ, έχουν παρατηρηθεί αντιφατικά αποτελέσματα, αφού αφενός φαίνεται πως στο αίμα, τα επίπεδα «προλακτίνης» έχουν συσχετιστεί με το «κατά NYHA, κλινικό στάδιο», το ΚΕΑΚ, τα επίπεδα BNP, φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, ενώ κατατάσσεται στους ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες νοσηλείας ή θνητότητας ΚΑ (Parissis et al., 2013). Σε δείγμα ωστόσο, 462 ηλικιωμένων ασθενών με συμπτώματα ΚΑ, δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα πλάσματος της «προλακτίνης» είτε με το «NT-proBNP», ή με ηωκαρδιογραφικούς δείκτες, ούτε και με την καρδιαγγειακή θνητότητα σε παρακολούθηση 10 ετών (Landberg, Dahlström & Alehagen, 2011).

Σε γενικές γραμμές, φαίνεται ότι 1 στους 4 ασθενείς με ΚΑ παρουσιάζει υψηλά επίπεδα «προλακτίνης». Σε δείγμα 55 ασθενών με ισχαιμική ή διατατική καρδιοπάθεια, αυτά έχουν συσχετιστεί με μικρότερη διάταση αριστερής κοιλίας, καθώς και καλύτερο ΚΕΑΚ. Το ότι, αφενός ο εντοπισμός αξιοσημείωτων διαφοροποιήσεων στην εκδήλωση, πρόγνωση και εξέλιξη ανάμεσα στη μυοκαρδιοπάθεια λοχείας και τη διατατική (πιο δυσμενείς σε περιπτώσεις



μυοκαρδιοπάθειας λοχειάς) και αφετέρου ότι σε ασθενείς με μυοκαρδιοπάθεια λοχειάς, η «βρωμοκρυπτίνη» έχει δείξει ότι μπορεί να βελτιώσει το ΚΕΑΚ αλλά και την πρόγνωση, υποδηλώνουν πιθανότατα ότι η «προλακτίνη» και τα παράγωγα αυτής, θεωρούνται δικαίως αιτία της μυοκαρδιοπάθειας λοχειάς (Bollen et al., 2015). Μένει ωστόσο να διερευνηθεί, το κατά πόσο τα «κυκλοφορούντα επίπεδα προλακτίνης» αποτελούν και προγνωστικό παράγοντα της ΚΑ.

#### 4.5 Osteopontin

Η «οστεοποντίνη» (osteopontin) αποτελεί βασική πρωτεΐνη που βρίσκεται όμως εκτός των κυττάρων. Στον ανθρώπινο οργανισμό, έχει αποδειχθεί ότι στην ισχαιμική ή διατακτική μυοκαρδιοπάθεια με εκτεταμένη ίνωση μυοκαρδίου, η «οστεοποντίνη» προέρχεται κυρίως από τα καρδιομυοκύτταρα, ενώ φαίνεται πως συμμετέχει στην αθηροσκλήρωση, την ασβεστοποίηση στην αορτική βαλβίδα αλλά και σε επεμβάσεις στο μυοκάρδιο. Σε ένα υγιές μυοκάρδιο πάντως, δεν ανιχνεύεται εύκολα. Η «οστεοποντίνη» έχει εντοπιστεί - πέρα από την καρδιά - σε διάφορα όργανα και συστήματα του οργανισμού (ουροποιητικό, γαστρεντερικό, σε αδένες κ.ά.), γεγονός που υποδηλώνει ότι πιθανόν διαδραματίζει ρόλο προστάτη των κυττάρων του επιθηλίου που έρχονται σε επαφή με το περιβάλλον (Krishnamurthy et al., 2009).

Σε βιοψίες μυοκαρδίου ασθενών με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια έχει αποδειχθεί η ύπαρξη «οστεοποντίνης» σε καρδιομυοκύτταρα. Παρόμοιο εύρημα έχει διαπιστωθεί και σε μονοπύρηννα, μακροφάγα αλλά και λεία μυϊκά κύτταρα, προερχόμενα από τα τοιχώματα στεφανιαίων αρτηριών. Σε ασθενείς με διατακτική ΚΑ μάλιστα, η ύπαρξη «οστεοποντίνης» στα καρδιομυοκύτταρα ήταν αρκετά υψηλότερη σε σύγκριση με άτομα δίχως ΚΑ. Διαπιστώθηκε μάλιστα ότι η ύπαρξη «οστεοποντίνης» στα καρδιομυοκύτταρα είναι ανάλογη της σοβαρότητας της ΚΑ, όπως αυτή αξιολογείται από το κλάσμα εξώθησης αριστερής και δεξιάς κοιλίας, τους όγκους αριστερής κοιλίας (τελοδιαστολικό και τελοσυστολικό) και την πίεσή της (τελοδιαστολική). Η παραγόμενη από τα κύτταρα του μυοκαρδίου «οστεοποντίνη», είναι δυνατό να επιδρά παρακρινικά στους ινοβλάστες της καρδιάς και ως αποτέλεσμα, να οδηγεί σε παραγωγή κολλαγόνου τύπου I αλλά και υπερπλασία, παράγοντες που φαίνεται να αυξάνουν τη δυσκαμψία των τοιχωμάτων του μυοκαρδίου (Stawowy et al., 2002).

Σε μελέτη με 420 ασθενείς με ΚΑΕΚΕ (τόσο διατακικής όσο και ισχαιμικής προέλευσης), η «οστεοποντίνη» πλάσματος καταγράφηκε αρκετά υψηλότερη σε σύγκριση με υγιή άτομα. Την ίδια στιγμή, σημείωσε υψηλή συσχέτιση με το «λειτουργικό στάδιο κατά NYHA», ενώ αποδείχθηκε ανεξάρτητος παράγοντας θνητότητας. Επιπροσθέτως, όταν η «οστεοποντίνη» συνδυάστηκε με το NT-proBNP, παρείχε πρόσθετες πληροφορίες όσον αφορά την πρόγνωση (Rosenberg et al., 2008). Σε πιο σύγχρονες μελέτες, διαπιστώθηκε ότι η «οστεοποντίνη» ανιχνεύει την απόπτωση των κυττάρων του μυοκαρδίου, ενώ σε πειράματα σε ποντίκια εργαστηρίου που είχαν διατακική μυοκαρδιοπάθεια, αποδείχθηκε ότι η αναστολή της μειώνει τη δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας αλλά και την αναδιαμόρφωσή της (Zhao et al., 2016). Τέλος, σε ασθενείς με ΚΑ τελικού σταδίου, στους οποίους διενεργήθηκε μεταμόσχευση καρδιάς, τα επίπεδα «οστεοποντίνης» πλάσματος μειώθηκαν πολύ, ενώ έπειτα από τοποθέτηση συσκευής υποστήριξης της αριστερής κοιλίας, το mRNA «οστεοποντίνης» στο μυοκάρδιο, σημείωσε επίσης μείωση (Schipper et al., 2011).

#### 4.6 Cytokines και Ιντερλευκίνη-1β

Τα χημικά «σήματα» με τα οποία διενεργούνται όλες οι αλληλεπιδράσεις στον ανθρώπινο οργανισμό, στην ουσία αποτελούν μικρά μόρια πρωτεΐνης, τα οποία ονομάζονται «φλεγμονώδεις κυτοκίνες» (cytokines). Κάποιες από αυτές οδηγούν σε αθηρογένεση (διαμέσου μακροφάγων M1, λεμφοκυττάρων, λείων μυϊκών ινών κ.ά.), ενώ κάποιες άλλες την εμποδίζουν, διαμέσου λεμφοκυττάρων ή άλλων κυττάρων (Arstall et al., 1999). Βασικότερη αυτών είναι η «Ιντερλευκίνη-1» (σύντομα, IL-1), η οποία τόσο σε οξείες όσο και χρόνιες φλεγμονές, αποτελεί την αρχική φλεγμονώδη ουσία. Η «Ιντερλευκίνη-1β» (ή IL-1β), που ανήκει στη λεγόμενη «υπεροικογένεια της Ιντερλευκίνης-1» (Dinarello, 2011), καθώς και άλλες φλεγμονώδεις κυτοκίνες προερχόμενες από αυτή, ενεργοποιούν κάθε - συμμετέχον σε φλεγμονή - κύτταρο. Οι κυτοκίνες αυτές σηματοδοτούν την απόπτωση των κυττάρων του μυοκαρδίου και έχουν «άμεση αρνητική ινότροπο δράση», ανάλογη μάλιστα των συγκεντρώσεών τους. Στον καρδιακό μυ, η δράση αυτή παρουσιάζει εξάρτηση από τη «συνθετάση του νιτρικού οξέος», ως αποτέλεσμα πλήθους διεργασιών (για παράδειγμα, την πτώση των επιπέδων ασβεστίου εντός των κυττάρων του μυοκαρδίου κ.ά.). Ταυτόχρονα, από τις διόδους απορρόφησης ασβεστίου αποδεσμεύονται «β-αδρενεργικοί υποδοχείς» (van Tassell et al., 2013).

Έχει βρεθεί ότι άτομα με προχωρημένη ΚΑ σημείωσαν έως και 9 φορές μεγαλύτερη συγκέντρωση της IL-1β συγκριτικά με σταθερούς ασθενείς (Shinde & Frangogiannis, 2014). Τα επίπεδα της κυκλοφορούσας «*Ιντερλευκίνης-1β*», όπως επίσης του ανταγωνιστή της, δηλαδή της «*Ιντερλευκίνης-1β-Ra*» (ή IL-1-Ra) σε ασθενείς με ΚΑ (υπερτασικής ή ισχαιμικής προέλευσης), παρουσιάζουν αύξηση ανάλογη της βαρύτητας των συμπτωμάτων «*κατά NYHA*».

Αναφορικά με την προγνωστική αξία των κυτοκινών στην ΚΑ, διαπιστώθηκε σε μελέτη με πληθυσμό 1200 ασθενών ότι τα επίπεδα των TNF και «*Ιντερλευκίνη-6*» (προφλεγμονώδεις κυτοκίνες), όπως επίσης των υποδοχέων του TNF, αποτελούν σοβαρούς και ανεξάρτητους παράγοντες πρόγνωσης θνητότητας. Διαπιστώθηκε επίσης ότι τα επίπεδά τους σε ασθενείς με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια κινούνταν αρκετά ψηλότερα συγκρινόμενα με ασθενείς με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, πιθανόν λόγω μιας περισσότερο γενικευμένης κατάστασης φλεγμονής (Shinde & Frangogiannis, 2014).

Η αναστολή πάντως της «*Ιντερλευκίνης-1β*» (μέσω του «*anakinra*», μιας ανασυνδυασμένης μορφής του IL-1-Ra), εφαρμόζεται ήδη σε θεραπείες άλλων ασθενειών και έχει αποδειχθεί ότι είναι ικανή θεραπεία για τη βελτίωση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας (Ikonomidis et al., 2008). Σε μελέτη με ασθενείς που υπέστησαν έμφραγμα μυοκαρδίου, η αναστολή της «*Ιντερλευκίνης-1β*» μέσω «*anakinra*», οδήγησε σε μείωση της αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας (Abbate et al., 2010). Σε πιο πρόσφατη έρευνα σε υγιή ποντίκια εργαστηρίου (van Tassell et al., 2012) διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση μόνο 1 δόσης ανασυνδυασμένης «*Ιντερλευκίνης-1β*», μπορεί να μειώσει σημαντικά τη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας. Με χορήγηση «*anakinra*» σε ασθενείς με ΚΑΕΚΕ (για διάστημα 2 εβδομάδων), επιτεύχθηκε βελτίωση στη μέγιστη κατανάλωση O<sub>2</sub>, ενώ στη μελέτη των van Tassell (2014), διαπιστώθηκε ότι σε ασθενείς με ΚΑΔΚΕ, η χορήγηση «*anakinra*» για 28 μέρες επίσης βελτίωσε τη μέγιστη κατανάλωση O<sub>2</sub>. Τέλος, σύμφωνα με τους van Tassell (2017), η χορήγηση «*anakinra*» επί 12 εβδομάδες, σε άτομα με ΚΑΕΚΕ η οποία επιδεινώθηκε πρόσφατα, οδήγησε σε βελτιωμένη αντοχή στην κόπωση, ενώ έδειξε μια τάση μείωσης, έστω και μικρή, όσον αφορά τις επανεισαγωγές με ΚΑ και τη θνητότητα. Σε γενικές γραμμές, η επίδραση του «*anakinra*» στις επανεισαγωγές και στη θνητότητα από ΚΑ, απαιτεί πρόσθετη μελέτη. Σε αυτή την κατεύθυνση κινείται η έρευνα - σύμφωνα με τους Ridker et al. (2017) - για ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που αναστέλλει την «*Ιντερλευκίνη-1β*», το «*canakinumab*». Σε μελέτη

με περισσότερους από 10.000 ασθενείς με προηγηθέν έμφραγμα του μυοκαρδίου, το «*canakinumab*» παρουσίασε μείωση της καρδιαγγειακής θνητότητας.

#### 4.7 Αυξητικός Παράγοντας Διαφοροποίησης-15

Ο «*αυξητικός παράγοντας διαφοροποίησης-15*» (Growth Differentiation Factor ήDF-15) αποτελεί επίσης μια κυτοκίνη που συμμετέχει στην ανάπτυξη φλεγμονών. Έχει διαπιστωθεί σε αρκετές νόσους (χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, διαβήτη, ρευματοειδή αρθρίτιδα αλλά και σε περιπτώσεις όγκων) αύξηση των επιπέδων του. Παρόλα αυτά, ο τρόπος με τον οποίο δρα ακριβώς, δεν έχει διασαφηνιστεί πλήρως (Corre, Hebraud & Bourin, 2013).

Ο GDF-15, διαπιστώθηκε πως παρουσιάζει τόσο αντιαποπτωτική όσο και προστατευτική δράση στην καρδιά, σε ισχαιμικά επεισόδια. Από πειράματα σε ποντίκια εργαστηρίου με πρόκληση εμφράγματος, παρουσιάστηκαν στα καρδιομυοκύτταρα αυξημένα επίπεδα GDF-15 κατά το ισχαιμικό επεισόδιο, ενώ η απουσία του παράγοντα φάνηκε να οδηγεί σε μεγαλύτερης έκτασης εμφράγματα. Ο παράγοντας ωστόσο φαίνεται πως παρουσιάζει ποικίλες δράσεις στην ΚΑ, αναλόγως των σημάτων που θα ενεργοποιηθούν εντός του κυττάρου (Heger, Schulz & Euler, 2016). Δεδομένου ότι συμμετέχει σε παθοφυσιολογικές διεργασίες (τόσο στην καρδιά όσο και εκτός αυτής), πιστεύεται ότι είναι σε θέση να προσφέρει πολλές πληροφορίες για την εξέλιξη και πρόγνωση των ασθενών με ΚΑ. Στη μελέτη των Wollert & Kempf (2012) σε ομάδα ασθενών με ΚΑΕΚΕ, διαπιστώθηκε ότι ο παράγοντας σχετίζεται με το «*κλινικό στάδιο κατά NYHA*» και τα επίπεδα NT-proBNP. Παρέμεινε επίσης ένας σημαντικός και ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης της θνητότητας στα 2 έτη, με πρόσθετη προγνωστική αξία και πάνω από άλλους γνωστούς επιβαρυντικούς παράγοντες (π.χ. αναιμία ή νεφρική δυσλειτουργία).

Η μελέτη του παράγοντα σε σχέση με τη λειτουργία του ενδοθηλίου, τη γεωμετρία και λειτουργία αριστερής κοιλίας, καθώς και την αθηροσκλήρωση, έδειξε ότι τα υψηλότερα επίπεδά του σχετίζονται με μια σειρά δυσμενών επιπτώσεων (δυσλειτουργία ενδοθηλίου, κλινικές εκδηλώσεις στεφανιαίας νόσου κ.ά.) αλλά και ΚΑ, ενώ οι συσχετίσεις αποδείχθηκαν ανεξάρτητες, διάφορων γνωστών παραγόντων κινδύνου ΚΑ. Τέλος, θα πρέπει να σημειωθεί ότι η υπερτροφία αριστερής κοιλίας συσχετίστηκε με τα επίπεδα του παράγοντα - χωρίς η εμφάνιση

υπέρτασης να διαδραματίζει ρόλο - γεγονός που οδήγησε στην υπόθεση ότι αυτός δρα απευθείας στο μυοκάρδιο (Lind et al., 2009). Παρόμοια αύξηση των επιπέδων του παράγοντα παρατηρήθηκαν τόσο στην ΚΑΕΚΕ όσο και στην ΚΑΔΚΕ, εύρημα που συσχετίστηκε με χειρότερα στάδια λειτουργίας και χαμηλότερα επίπεδα ποιότητα ζωής των ασθενών (Stahrenberg et al., 2010). Τέλος, σύμφωνα με την έρευνα των Lok et al. (2013), ο παράγοντας αποδείχθηκε ως ο ισχυρότερος προγνωστικός βιοδείκτης όσον αφορά τη θνητότητα σε ασθενείς με χρόνια ΚΑ.

#### **4.8 C-Αντιδρώσα πρωτεΐνη (C-reactive protein)**

Την «C-αντιδρώσα πρωτεΐνη» (C-reactive protein ή CRP) την παράγουν - ως απόκριση σε αυξημένα επίπεδα κυτοκινών - τα κύτταρα του ήπατος και τα επίπεδά της μπορούν, μέσα σε 24-48 ώρες από την έναρξη κάποιας φλεγμονώδους διαδικασίας, να αυξηθούν έως και 100 φορές, με αποτέλεσμα να θεωρείται ιδιαίτερα χρήσιμος δείκτης (Araujo et al., 2009). Η ίδια ωστόσο, αποδεδειγμένα αυξάνει την παραγωγή κυτοκινών, με αποτέλεσμα οι φλεγμονές να επιμένουν, μειώνει την παραγωγή νιτρικού οξέος από τα κύτταρα του ενδοθηλίου, οδηγώντας σε μειωμένη αγγειογένεση και τέλος, είναι ικανή να ενεργοποιήσει το συμπλήρωμα, θεωρώντας την έτσι, κύριο παράγοντα πρόκλησης αθηροσκλήρωσης και θρόμβωσης. Η χρήση «μονοκλωνικού αντισώματος», προκειμένου να προσδιοριστεί η πρωτεΐνη, επιτρέπει την ανίχνευση επιπέδων της άνω των 3mg/L, συνεπώς δε θεωρείται ιδιαίτερα ευαίσθητη μέθοδος για να εντοπιστούν μικρές αυξομειώσεις της σε περιπτώσεις χρονίων υπο-κλινικών φλεγμονών, όπως η αθηροσκλήρωση. Αναπτύχθηκαν επομένως τεχνικές ανίχνευσης, με υψηλή ευαισθησία 0.1-0.2mg/L (d' Amore, 2005).

Μελέτες σε ηλικιωμένους δίχως ΚΑ ή ιστορικό εμφράγματος, ποσότητες CRP μεγαλύτερες ή ίσες των 5mg/dl, αύξησαν κατά 2.8 φορές τον κίνδυνο εμφάνισης ΚΑ, ενώ τα υψηλά της επίπεδα σε μαγνητικές τομογραφίες καρδιάς, έχουν συσχετιστεί με βαθμιαία επιδείνωση της «κυκλοτερούς παραμόρφωσης του μυοκαρδίου» σε άτομα δίχως προηγούμενο ιστορικό καρδιοπαθειών, ανεξάρτητα μάλιστα του φύλου, της ηλικίας, του δείκτη μάζας σώματος ή άλλων χαρακτηριστικών (Choi et al., 2012). Μεταξύ των πιθανών παθοφυσιολογικών μηχανισμών, έχουν αναφερθεί η αναδιαμόρφωση αριστερής κοιλίας ή η χρόνια έκθεση σε

φλεγμονή (εξαιτίας αυξημένων επιπέδων της πρωτεΐνης και κυτοκινών). Βάσει αυτού, διαπιστώθηκε ότι οι φλεγμονώδεις διεργασίες που λαμβάνουν χώρα σε μια οξεία ΚΑ, αφενός δε σχετίζονται με τη μηχανική φόρτιση του μυοκαρδίου και αφετέρου, παραμένουν έως και 1 μήνα μετά το ξιτήριο (Boulogne et al., 2017).

Η CRP στο πλάσμα έχει πάντως συσχετιστεί σε άτομα με χρόνια ΚΑΕΚΕ, με τη σοβαρότητα της ΚΑ (συγκεκριμένα, με χαμηλότερο ΚΕΑΚ και πιο σοβαρή ΝΥΗΑ) και με τη θνητότητα, ασχέτως αιτιολογίας πρόκλησής της, ενώ έδειξε να έχει πρόσθετη προγνωστική αξία όταν συνδυάστηκε με το πεπτιδίο BNP. Αντίστοιχα για την οξεία ΚΑΕΚΕ, έχει αποδειχθεί ότι τα επίπεδα πλάσματος της CRP κατά την εισαγωγή των ασθενών, αποτελούσαν προγνωστικό δείκτη θνητότητας και επανεισαγωγών εξαιτίας απορρύθμιση ΚΑ στα 2 έτη, ασχέτως φύλου, ηλικίας ή άλλων παραγόντων, ενώ την ίδια στιγμή, η «*υψηλής ευαισθησίας πρωτεΐνη*» (υ.ε. πρωτεΐνη) (high sensitivity CRP - hsCRP) έχει αποδειχθεί ισχυρός και ανεξάρτητος παράγοντας δυσμενούς πρόγνωσης τόσο για τη χρόνια όσο και την οξεία ΚΑΕΚΕ (Kalogeropoulos et al., 2014). Προσφάτως μάλιστα, η «*hsCRP*» επιπέδων άνω των 25mg/L, προτάθηκε ως όριο απόρριψης πιθανής συνυπάρχουσας λοίμωξης, σε ασθενείς με οξεία ΚΑ (Pereira et al., 2017).

Έχει διαπιστωθεί ότι τα επίπεδα hsCRP δε διαφέρουν ανάμεσα σε ΚΑΔΚΕ και ΚΑΕΚΕ, τα οποία όμως είναι υψηλότερα σε σύγκριση με μη-ασθενείς. Σε ασθενείς με ΚΑΔΚΕ, διαπιστώθηκε σοβαρή συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της hsCRP και του «*λειτουργικού σταδίου κατά ΝΥΗΑ*», αν και δεν προσέφερε δυνατότητα πρόβλεψης επανεισαγωγών στους ασθενείς με ΚΑΔΚΕ, σε αντίθεση με αυτούς με ΚΑΕΚΕ (Michowitz et al., 2008). Σε πρόσφατη έρευνα διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα της hsCRP ήταν αρκετά υψηλότερα σε ασθενείς με ΚΑΔΚΕ, σε σύγκριση με ΚΑΕΚΕ (Tromp et al., 2017). Πιθανόν αυτό να οφείλεται στις σοβαρές παθοφυσιολογικές διαφορές ανάμεσα σε ΚΑΕΚΕ και ΚΑΔΚΕ που υπάρχουν μεταξύ των δύο φαινοτύπων ΚΑ, μιας και στην πρώτη συναντώνται κυρίως διεργασίες που σχετίζονται με αυξημένη τάση στο μυοκάρδιο, ενώ στη δεύτερη συναντώνται διεργασίες αγγειογένεσης και φλεγμονή. Αξίζει τέλος να σημειωθεί ότι, το «*canakinumab*» (μονοκλωνικό αντίσωμα κατά της Ιντερλευκίνης-1β, μειώνει τα επίπεδα της CRP, δίνοντας τη δυνατότητα για νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις κατά της αθηροσκλήρωσης και της ΚΑ (Ridker et al., 2012).

#### 4.9 Micro-RNAs

Τα «μικρο-RNAs» (miRNAs) (π.χ. miRNA lin-4, miRNA lin-14, miRNA let-7) αποτελούν στην ουσία μόρια RNA, ρόλος των οποίων είναι η κωδικοποίηση πρωτεϊνών, με σκοπό την καταστολή ή διάσπαση του mRNA και τη σύνθεση πρωτεϊνών (Zimmerman & Wu, 2011). Μέσα από μελέτες, έχει διαπιστωθεί ο λειτουργικός ρόλος τους σε διάφορες παθοφυσιολογικές και βιολογικές διεργασίες, όπως η συμμετοχή τους στην παθογένεση καρδιαγγειακών παθήσεων (4-8). Τα ενδογενή αυτά, μη-κωδικοποιημένα, μικρά ριβονουκλεϊνικά οξέα, αποτελούν ένα από τα κεντρικά χάρη στα οποία ρυθμίζεται η έκφραση των γονιδίων, ενώ η πιθανή τους σχέση με καρδιαγγειακές παθήσεις διερευνάται διαρκώς, αφού η δυσλειτουργία πολλών μεμονωμένων «miRNAs» έχει συσχετιστεί με ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου. Ο ρόλος τους στην παθογένεση καρδιαγγειακών παθήσεων προδίδει μια ευκαιρία να αποτελέσουν στόχους θεραπευτικών προσεγγίσεων για τις παθήσεις αυτές. Δεδομένου του ρόλου του mRNA στη ρύθμιση των γονιδίων, τα «miRNAs» είναι πιθανό να συμμετέχουν στην ΚΑ και την καρδιακή υπερτροφία, γεγονός που επιβεβαιώθηκε από αναφορές που έδειξαν ότι η δυσλειτουργία ενός απλού «miRNA» αρκεί για την πρόκληση παθολογικών μεταβολών, αναδεικνύοντας με τον τρόπο αυτό νέους πιθανούς θεραπευτικούς στόχους για τις παθήσεις αυτές (Yin et al., 2013).

Από τα 11 «miRNAs» (προ-υπερτροφικά: miR-129, 18b, 195, 23a, 23b, 24, 208, 212 και αντι-υπερτροφικά: miR-1, miR-133) που έχουν κατασκευαστεί πειραματικά έως σήμερα, για τον προσδιορισμό παθολογικών διαδικασιών, αμφιλεγόμενος στην καρδιακή υπερτροφία παραμένει μόνο ο ρόλος του miR-21 (Madanecki et al., 2013). Διαπιστώθηκε ότι τα «miRNAs» προκαλούν ερεθίσματα που οδηγούν σε υπερτροφική παθολογική καρδιακή αναδιαμόρφωση, ενώ εξαιτίας στρεσογόνων καταστάσεων, μπορούν να προκαλέσουν υπερτροφία σε κύτταρα του μυοκαρδίου, παθολογική καρδιακή αναδιαμόρφωση και ΚΑ με αύξηση της διαμέτρου της αριστερής κοιλίας και επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας. Ορισμένα «miRNAs» ευθύνονται για την παρεμπόδιση της υπερτροφικής ανάπτυξης νεογνικών καρδιακών μυοκυττάρων, καθώς και αρνητική ρύθμιση της έκφρασης των σχετιζόμενων με την υπερτροφία γονιδίων, δηλαδή αντι-υπερτροφική δράση. Επιπροσθέτως, έχει αποδειχθεί ότι η καταστροφή συγκεκριμένων «miRNAs» μπορεί να περιορίσει σε μεγάλο βαθμό την υπερτροφία, καθιστώντας τα αντι-υπερτροφικούς στόχους (Zhang et al., 2012).

#### 4.10 Νάτριο ορού (αίματος)

Το νάτριο ορού αποτελεί το πιο βασικό κατιόν του εξωκυττάριου υγρού και επιτελεί ένα σημαντικό ρόλο τόσο στη λειτουργία των μυών και των νεύρων όσο και στην επίτευξη της «οξεοβασικής ισορροπίας». Η υπερβολική απώλεια νατρίου, η αυξημένη προσθήκη ή η κατακράτησή του, όπως επίσης η υπερβολική απώλεια νερού, η προσθήκη ή η κατακράτησή του, αποτελούν ικανές συνθήκες διαταραχής στην ομοιόσταση του νατρίου και για το λόγο αυτό θεωρείται δύσκολος ο διαχωρισμός μεταξύ των διαταραχών αυτών των δύο (νερού και νατρίου), με τα σωληνάρια να επαναρροφούν ενεργά το 80-90% του νατρίου. Τόσο το νερό όσο και το χλώριο ακολουθούν με παθητική επαναρρόφηση, και έτσι επιτυγχάνεται διατήρηση της ηλεκτρικής ουδετερότητας του οργανισμού και του ισοζυγίου ώσμωσης (Madan, Novak & Rich, 2011).

Η ρενίνη και η αντι-διουρητική ορμόνη ρυθμίζουν την ισορροπία ανάμεσα σε νερό και νάτριο, με την παραγωγή της πρώτης να παρουσιάζει αύξηση σε περίπτωση συγκέντρωσης νατρίου ή πτώσης της αρτηριακής πίεσης. Η ίδια επίσης ενεργοποιεί την παραγωγή αλδοστερόνης, ουσία που δρα στα άνω σωληνάρια και ενεργοποιεί με τη σειρά της την «ενεργή επαναρρόφηση νατρίου», η οποία ακολουθείται από την «παθητική επαναρρόφηση νερού» και την «ενεργή απέκκριση καλίου» (και σε μικρότερο βαθμό του υδρογόνου), ώστε να επιτευχθεί ηλεκτρική ουδετερότητα (Madan, Novak & Rich, 2011).

Η αύξηση της έκκρισης αντι-διουρητικής ορμόνης σημειώνεται όταν μειώνεται ο όγκος αίματος ή σε περιπτώσεις που η ωσμωτικότητα του πλάσματος παρουσιάζει αύξηση. Ως αποτέλεσμα, αυξάνεται η επαναρρόφηση νερού και κατά συνέπεια αυξάνεται ο όγκος αίματος (ή μειώνεται η ωσμωτικότητα). Στον αντίποδα, όταν σημειώνει αύξηση ο όγκος αίματος (ή αντιστοίχως, η ωσμωτικότητα μειώνεται) τότε η έκκριση της αντι-διουρητικής ορμόνης σταματά και ως εκ τούτου η απέκκριση νερού στα ούρα σημειώνει αύξηση. Όσον αφορά τώρα τις φυσιολογικές τιμές του νατρίου στο αίμα, αυτές κυμαίνονται μεταξύ 135-145mEq/L και έχει αποδειχθεί ότι η παρατεταμένη χαμηλή ένδειξη των επιπέδων του στο αίμα (υπο-νατρίαζια), αποτελεί συνοδό ένδειξη καρδιακής ανεπάρκειας (Patel & Joseph, 2020).



#### 4.11 Κλασσικοί προγνωστικοί δείκτες καρδιακής ανεπάρκειας

Η πρόγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας μπορεί να πραγματοποιηθεί μέσα από μια ευρεία λίστα κλασικών βιοδεικτών, απλών δηλαδή εργαστηριακών παραμέτρων. Η επιλογή ωστόσο των παρακάτω δεικτών, έγινε με γνώμονα τη συχνότητα διερεύνησής τους από την ακαδημαϊκή και ιατρική κοινότητα, γεγονός που οφείλεται αφενός στη μεγαλύτερη εξοικείωση του ιατρικού προσωπικού με αυτούς και αφετέρου στην υψηλότερη αξιοπιστία όσον αφορά την αποτελεσματικότητά τους στην αξιολόγηση που κάνουν. Παρακάτω θα παρουσιαστούν οι πιο σημαντικοί από αυτούς.

##### 4.11.1 Αιματοκρίτης & Εύρος Κατανομής Ερυθρών Αιμοσφαιρίων (RDW)

Σε κάθε ασθενή με ΚΑ και με σκοπό να αποκλειστεί το ενδεχόμενο αναιμίας που μπορεί να είναι αίτιο παρόμοιων με την ΚΑ συμπτωμάτων αλλά και συν-νοσηρότητα στους ασθενείς αυτούς, μετρώνται η αιμοσφαιρίνη και ο αιματοκρίτης. Αναιμία είναι πιθανότερο να αναπτύξουν όσοι πάσχουν από ΚΑ και νεφρική δυσλειτουργία, ενώ η αναιμία στην ΚΑ συνοδεύεται από χειρότερη λειτουργική κατάσταση, πιο σοβαρά συμπτώματα, υψηλότερο κίνδυνο νοσηλείας με ΚΑ και πιο δυσμενείς πιθανότητες επιβίωσης (Ponikowski et al., 2015). Η ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου σε ασθενείς με ΚΑΕΚΕ φαίνεται πως μπορεί να βελτιώσει την αντοχή στην άσκηση και να μειώσει τις πιθανότητες εισαγωγής σε νοσοκομείο (Swedberg et al., 2013).

Από την άλλη, το «*Εύρος Κατανομής Ερυθρών Αιμοσφαιρίων*» (Red Cell Distribution Width - RDW) μετράται σε κάθε γενική αίματος. Η παράμετρος αυτή υποδηλώνει την «*ετερογένεια του μεγέθους των ερυθρών αιμοσφαιρίων του οργανισμού*», με τα αυξημένα επίπεδα να υποδηλώνουν μια δυσμενέστερη πρόγνωση, τόσο σε ασθενείς με χρόνια όσο και με οξεία ΚΑ, χωρίς μάλιστα να συνδέεται με την παρουσία αναιμίας. Ο δείκτης προδίδει επηρεασμένη μεταφορά σιδήρου (στο αίμα) και αυξημένη κατάσταση φλεγμονής, οι οποίες αμφότερες έχουν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση ΚΑ (Allen et al., 2010). Έχει διαπιστωθεί ότι ασθενείς με ΚΑ και σακχαρώδη διαβήτη παρουσίαζαν υψηλότερα επίπεδα του δείκτη αυτού συγκριτικά με όσους είχαν διαγνωστεί με ΚΑ χωρίς σακχαρώδη διαβήτη. Η παράμετρος αυτή αποτελεί έναν εύκολα

μετρήσιμο και κυρίως, χαμηλού κόστους βιοδείκτη για την πρόγνωση της ΚΑ, ενώ περιλαμβάνεται πλέον -μαζί με το ιστορικό υπέρτασης και εμφράγματος μυοκαρδίου- στους παράγοντες που καθορίζουν τον κίνδυνο της θνητότητας και της νοσηλείας με ΚΑ στον 1<sup>ο</sup> χρόνο (Xanthopoulos et al., 2017).

#### **4.11.2 Δείκτες ηπατικής βιολογίας**

Στο 20-30% των ασθενών με οξεία ΚΑ, παρατηρούνται διαταραχές της ηπατικής βιολογίας, ενώ τα αυξημένα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων υποδηλώνουν ιδιαίτερα αρνητική πρόγνωση (Biegus et al., 2016). Η δυσλειτουργία αυτή συνοδεύει συχνά τη νεφρική δυσλειτουργία, και αποτελεί το λεγόμενο «*καρδιο-νεφρο-ηπατικό σύνδρομο*». Σε περιπτώσεις κατά τις οποίες το ήπαρ δεν αιματώνεται σωστά (υποαιμάτωση ως αποτέλεσμα «*οξείας καρδιογενούς βλάβης*»), η νέκρωση των κυττάρων του οργάνου, καθώς και η απελευθέρωση στην κυκλοφορία του αίματος, ενζύμων και ουσιών των κυττάρων του (όπως οι τρανσαμινάσες), προκαλούν σημαντικές διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας, ενώ αν η κατάσταση παραμείνει για μεγάλο χρονικό διάστημα, οδηγεί σε καρδιακή κίρρωση (Parissis et al., 2014).

Στη χρόνια ΚΑ, η «*υπο-αλβουμιναιμία*» αποτελεί μια από τις συχνότερες επιπτώσεις επηρεασμένης ηπατικής βιοχημείας, ενώ στην ουσία προδίδει περισσότερο μια συστηματική φλεγμονή παρά την ύπαρξη υποθρεψιάς. Τα επίπεδα προθρομβίνης, στο 80% των ασθενών με ΚΑ (είτε δεξιά είτε αριστερή) σημειώνονται μειωμένα και η χορήγηση βιταμίνης Κ δεν είναι εφικτό να τα επαναφέρει σε φυσιολογικά ύψη. Τέλος, η ταυτόχρονη παρουσία «*αλκοολικής μυοκαρδιοπάθειας*» και «*αλκοολικής κίρρωσης του ήπατος*», επιφέρει πιο δυσμενή πρόγνωση από την κάθε νόσο ξεχωριστά (George & Figueredo, 2011).

#### **4.11.3 Ουρικό οξύ και το ένζυμο «οξειρεδουκτάση της ξανθίνης»**

Δεδομένου ότι τα επίπεδα ουρικού οξέος προδίδουν τον τρόπο με τον οποίο δρα το ένζυμο «*οξειρεδουκτάση της ξανθίνης*» και υποδηλώνουν στην ουσία το θάνατο των κυττάρων,

το ουρικό οξύ αποτελεί δείκτη που δείχνει φλεγμονή, επηρεασμένο οξειδωτικό μεταβολισμό, επηρεασμένη λειτουργία του δικτύου των αγγείων και υπερ-ινσουλιναμία (Givertz et al., 2015). Ένα ποσοστό περίπου 25% όσων νοσούν από ΚΑΕΚΕ, εμφανίζουν σημαντική υπερ-ουριχαιμία, παράγοντας που υποδηλώνει σοβαρότερα συμπτώματα, μειωμένη αντοχή στην κόπωση και χαμηλότερα ποσοστά επιβίωσης. Σημειώνεται ωστόσο ότι η ερευνητική κοινότητα συμφωνεί πως θα πρέπει να διενεργηθούν περισσότερες μελέτες προκειμένου να διασαφηνιστεί καλύτερα ο ρόλος του παραπάνω δείκτη (Szwejkowski et al., 2013).

#### **4.11.4 Ολική χοληστερόλη και λιποπρωτεΐνες**

Σε ασθενείς με ΚΑ και χαμηλά επίπεδα ολικής χοληστερόλης, διαπιστώνεται δυσμενής πρόγνωση, και συνεπώς, δικαίως η ολική χοληστερόλη αποτελεί προγνωστικό δείκτη της ΚΑΕΚΕ. Τα υψηλότερα επίπεδα «*λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας*» (LDL) όσο και αυτά της «*λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας*» (HDL), «*απολιποπρωτεΐνης A-1*» (ApoA-1), «*απολιποπρωτεΐνης B*» (ApoB) και των τριγλυκεριδίων, έχουν σχετιστεί με καλύτερη πρόγνωση. Πιθανόν αυτό οφείλεται στο ότι τα χαμηλά επίπεδα ολικής χοληστερόλης παρουσιάζονται σε στάδια ΚΑ στα οποία οι καταβολικές διεργασίες υπερνικούν τις αναβολικές, προκαλώντας καρδιακή καχεξία (Wedel et al., 2009).

#### **4.11.5 Κρεατινίνη**

Οι μύες παράγουν διαρκώς κρεατινίνη που από χημικής σκοπιάς, προέρχεται από τον καταβολισμό της κρεατίνης και τα επίπεδά της προδίδουν τη λειτουργία των νεφρών, μιας και δεν επαναρροφάται από αυτά. Ο «*ρυθμός σπειραματικής διήθησης*» (estimated GFR ή eGFR) ωστόσο, θεωρείται μια περισσότερο ακριβής ένδειξη της λειτουργίας των νεφρών, αφού όταν τα επίπεδα κρεατινίνης ανεβαίνουν πάνω από τα φυσιολογικά, υπάρχει ήδη απώλεια του 50% τουλάχιστον των νεφρώνων (Taal & Brenner, 2012). Συχνά, με την ΚΑ συνυπάρχει «*Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια*» (XNA). Και οι δυο καταστάσεις οφείλονται πρωτίστως στις ίδιες αιτίες

(υπερλιπιδαιμία, υπέρταση, διαβήτης) και μαζί οδηγούν σε πιο δυσμενή πρόγνωση, εξαιτίας πληθώρας αιτιών, όπως αναφέρονται παρακάτω (Damman et al., 2014):

1. Η ίδια η ΧΝΑ προκαλεί στην καρδιά δυσλειτουργία. Το λεγόμενο «νεφροκαρδιογενές σύνδρομο» οφείλεται στη διαταραχή κατά την οποία η χρόνια (ή οξεία) νεφρική ανεπάρκεια οδηγούν αντίστοιχα σε χρόνια (ή οξεία) ΚΑ, και έχουν πάρει τις ονομασίες οξύ σύνδρομο (τύπου 3) και χρόνια σύνδρομο (τύπου 4) αντίστοιχα.
2. Το αντίστροφο του «νεφροκαρδιογενούς συνδρόμου» - και συγκεκριμένα όταν προηγείται χρονικά η ΚΑ και έπεται η νεφρική δυσλειτουργία - ονομάζεται «καρδιονεφρικό σύνδρομο» (οξύ ή χρόνια). Η συνύπαρξη ΚΑ και ΧΝΑ οδηγεί σε περιορισμένη χρήση των διαφόρων φαρμάκων που βοηθούν στην αντιμετώπιση της ΚΑ, ενώ στους ασθενείς προκαλείται αυξημένη τοξικότητα.

Θα πρέπει εδώ να σημειωθεί ότι η παθοφυσιολογική ύπαρξη τόσο του καρδιονεφρικού όσο και του νεφροκαρδιογενούς συνδρόμου έχει αμφισβητηθεί. Αυτό οφείλεται στο ότι υπάρχουν πολλαπλές και αμφίδρομες συσχετίσεις μεταξύ καρδιάς και εξωκαρδιακών νοσηροτήτων (όπως ήπατος, πνευμόνων, μυοπάθειας σκελετικών μυών) στην ΚΑ. Δεν οφείλονται όμως όλες αυτές σε άμεσες αλληλεπιδράσεις καρδιάς και άλλων οργάνων αλλά μπορεί να οφείλονται και σε συγχυτικούς παράγοντες όπως η ηλικία ή η υπέρταση, ή ακόμη και στη γενικευμένη φλεγμονή που συναντάται σε τέτοιες περιπτώσεις (Tryposkiadis et al., 2012).

#### **4.11.6 Ορμόνες θυρεοειδούς**

Η σχέση καρδιάς και θυρεοειδούς αδένου, είναι γνωστή εδώ και περίπου έναν αιώνα. Γνωστή είναι επίσης και η επίδραση τόσο του υπερθυρεοειδισμού όσο και του υποθυρεοειδισμού στην καρδιά και τις εφεδρείες της. Η δράση των ορμονών του θυρεοειδούς στο μυοκαρδιακό κύτταρο έχει συνδεθεί με τον έλεγχο έκφρασης των γονιδίων διαφόρων ενζύμων, πρωτεϊνών ή άλλων στοιχείων του οργανισμού (Udoncic et al., 2017). Προσφάτως μάλιστα, σε έρευνα με πληθυσμό άνω των 25.000 ατόμων, διαπιστώθηκε ότι ο υποθυρεοειδισμός και ο υπερθυρεοειδισμός, αμφότεροι συνδύαστηκαν με υψηλό κίνδυνο

εμφάνισης ΚΑ (Gencer et al., 2012). Τη δεκαετία του '90, διαπιστώθηκε ότι τα χαμηλά επίπεδα «τριωδοθυρονίνης T3» συναντώνται συχνά σε ασθενείς με ΚΑ. Σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών, έχει προταθεί να γίνεται διόρθωση, γεγονός που αναμένεται να βοηθήσει και την ΚΑ (Novitzky & Cooper, 2014). Η «Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία» συστήνει τον έλεγχο της λειτουργίας του θυρεοειδούς, τόσο σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΚΑ όσο και με οξεία ΚΑ (Ponikowski et al., 2016).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΜΕΤΑΒΟΛΟΜΙΚΗ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

### 5.1 Ο ρόλος της μεταβολομικής ανάλυσης

Η «μεταβολομική ανάλυση» αποτελεί μια καινοτόμο εξέταση με την οποία ανιχνεύονται οι αιτίες αυτοάνοσων ασθενειών και γαστρεντερικών παθήσεων, οι αιτίες που προκαλούν χρόνια κόπωση, υπογονιμότητα και παχυσαρκία. Ταυτόχρονα, δίνεται η δυνατότητα επιλογών διαχείρισης των παραπάνω, ενώ μπορεί να αποτελεί και ένα αποτελεσματικό μέτρο πρόληψης. Ο ρόλος της έγκειται στον «έλεγχο των μικρών μορίων στις διαδικασίες βιοχημικών αντιδράσεων του σώματος» είτε ως τελικά προϊόντα είτε ως καταλύτες αυτών των αντιδράσεων και μπορεί να βοηθήσει στον εντοπισμό εξατομικευμένων απαιτήσεων του οργανισμού ή να παρέχει απαντήσεις σχετικά με την διαχείριση ενδεχόμενων χρόνιων προβλημάτων υγείας. Κατόπιν αναλύσεως, παρέχεται καθοδήγηση αναφορικά με τροποποιήσεις στις διατροφικές συνήθειες, τη χορήγηση συμπληρωμάτων και την υιοθέτηση διαφορετικού τρόπου ζωής (Doenst, Nguyen & Abel, 2013).

Έτσι, αναλύοντας τους λεγόμενους «μεταβολίτες», μπορεί να διαπιστωθούν ανεπάρκειες (ή υπερεπάρκειες) μεταλλικών στοιχείων, αμινοξέων, βιταμινών ή ενζύμων, συστατικά που θεωρούνται σημαντικά προκειμένου να λειτουργεί αποτελεσματικά - σε βιοχημικό επίπεδο - το σώμα. Υπερ-συγκεντρώσεις των παραπάνω χημικών στοιχείων ή ανεπάρκειές τους, προδίδουν μια προδιάθεση ή το διαγνωσμένο προφίλ διαφόρων χρόνιων παθήσεων. Συνδυαστικά με το περιβάλλον και με βάση το γονιδιακό προφίλ, κάθε άτομο παρουσιάζει διαφορετικές ανάγκες. Ως εκ τούτου, προκειμένου να λειτουργήσει αποτελεσματικά και σε βιοχημικό επίπεδο, θεωρείται απαραίτητη η γνώση των προσωπικών αναγκών του ατόμου. Έτσι, μέσα από τη μεταβολομική ανάλυση εντοπίζονται οι λειτουργικές απαιτήσεις ενός ανθρώπου (πιθανόν να απαιτούνται ημερησίως 800 IU βιταμίνης D για έναν άνθρωπο, όταν ένας άλλος μπορεί να χρειάζεται ακόμη και 3000 IU), παράγοντας που εξαρτάται από τα γονίδιά του, την ηλικία και το περιβάλλον όπου ζει, τον τρόπο διαβίωσής του αλλά και τις διατροφικές του συνήθειες (Kolwicz & Tian, 2011).

## 5.2 Η σημασία της μεταβολομικής εξέτασης

Η μεταβολομική εξέταση αναφέρεται στην «*ανάλυση υψηλής απόδοσης της φυσιολογίας ενός βιολογικού συστήματος*» σε σχέση με τον μεταβολισμό του και ως εξέταση, περιλαμβάνει την «*ποσοτικοποίηση της σχετικής συγκέντρωσης μεγάλου αριθμού μεταβολιτών μικρού μοριακού βάρους*» (λιγότερο από 1 kDa), ταυτόχρονα και κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες λειτουργίας των κυττάρων. Δίνεται έτσι η δυνατότητα να αξιολογηθεί η ισορροπία του ατόμου (από βιοχημικής πάντα άποψης) και τα επίπεδα υγείας του, μέσα από την ανάλυση των μεταβολιτών (των τελικών δηλαδή προϊόντων των χημικών αντιδράσεων), καθώς και των καταλυτών τους δίνοντας έτσι ομάδες δεδομένων, αρκετά πολύπλοκων (Doenst, Nguyen & Abel, 2013).

Οι υπόλοιπες “-ομικές” αναλύσεις (μεταγραφομική, γονιδιωματική και πρωτεωμική) δεν παρέχουν πληροφορίες σχετικά με την κατάσταση που επικρατεί στα κύτταρα, ενώ το μεταβολικό προφίλ έχει τη δυνατότητα να δώσει αμεσότερες πληροφορίες αναφορικά με τη φυσιολογία τους. Σημαντικό της πλεονέκτημα είναι η παρακολούθηση των δικτύων του μεταβολισμού ταυτόχρονα και με τρόπο που δίνει τη δυνατότητα σύνδεσης των αλλαγών που διενεργούνται σε αυτά με τους αβιοτικούς ή/και βιοτικούς παράγοντες που τις προκαλούν, ανιχνεύοντας τους κατάλληλους μεταβολίτες. Συμπερασματικά, πιθανές αλλαγές των συγκεντρώσεων των μεταβολιτών παρουσιάζουν αντίκτυπο τόσο στη φυσιολογία όσο και στο φαινότυπο ενός οργανισμού (Piran et al., 2012). Δίνεται έτσι η δυνατότητα σχεδιασμού εξατομικευμένων θεραπειών για κάθε ασθενή, θεραπείες που στοχεύουν στην αποκατάσταση της ισορροπίας του σε βιοχημικό επίπεδο, αφού η εξέταση αυτή παίζει το ρόλο ενός ακριβούς, μη-επεμβατικού εργαλείου διάκρισης του τρόπου με τον οποίο δρα ο μεταβολισμός. Επιπροσθέτως, αποκαλύπτει τις πιθανές τοξικές παρενέργειες των φαρμάκων και τέλος, διαχωρίζει τόσο τη συνδρομή των γονιδίων όσο και του εντερικού μικροβιώματος, στο μεταβολικό προφίλ του ατόμου. Η εξέταση έχει ως στόχο τον εντοπισμό της αποτελεσματικότερης φαρμακευτικής αγωγής και ταυτόχρονα την ελαχιστοποίηση των παρενεργειών, αξιολογώντας προληπτικά την πορεία της υγείας του ατόμου (Caspi et al., 2014).

Στην ιατρική, η μεταβολομική ανάλυση εφαρμόζεται σε περιπτώσεις (Barallobre-Barreiro, Chung & Mayr, 2013):

- i. ανάγκης εντοπισμού βιοδεικτών σε πλήθος ασθενειών

- ii. ανάγκης εύρεσης βιοδεικτών πρόγνωσης ασθενειών
- iii. διερεύνησης της τοξικότητας διαφόρων φαρμάκων
- iv. πρόβλεψης της αποτελεσματικότητας διαφόρων φαρμάκων

### 5.3 Μεταβολομική και εύρεση βιοδεικτών στις καρδιακές παθήσεις

Η μεταβολομική μπορεί να χρησιμοποιηθεί προκειμένου να καλυφθούν 3 σημαντικά σκέλη της διερεύνησης των ασθενειών και συγκεκριμένα (Kolwicz & Tian, 2011):

- στην ταυτοποίηση μεταβολιτών που θα μπορούσαν να λειτουργήσουν ως βιοδείκτες πρόβλεψης διαφόρων ασθενειών, με σκοπό την ακριβή πρόβλεψη της διάγνωσής τους, καθώς και για να κατηγοριοποιηθούν
- τη διασαφήνιση των μηχανισμών και των αιτιών που προκαλούν μια ασθένεια
- τον υπολογισμό της επίδρασης των φαρμάκων στους μεταβολίτες

Εδώ και σχεδόν 20 χρόνια, εργαλεία υψηλής ακρίβειας όπως η «*πρωτεϊνωμική*» (ή *πρωτεϊνωμική*) και η μεταβολομική, έχουν συνδράμει αποτελεσματικά στο να γίνουν κατανοητές σε βάθος οι καρδιαγγειακές παθήσεις, δεδομένου ότι οι διακριτές λειτουργίες του οργανισμού δεν αποδίδονται συχνά σε ένα μόνο μόριο αλλά προέρχονται από συνδυασμό μιας σειράς αλληλεπιδράσεων. Οι συγκεκριμένες τεχνικές έδωσαν τη δυνατότητα πιο σφαιρικής διερεύνησης αλλά και περισσότερο σύνθετων αλληλεπιδράσεων, ιδίως όσων συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία - σε επίπεδο μορίων - κάθε ασθένειας είτε αφορά γονίδια, πρωτεΐνες ή κύτταρα είτε ακόμη και χημικές αντιδράσεις (Barallobre-Barreiro, Chung & Mayr, 2013).

Στις καρδιαγγειακές παθήσεις, τα συμπτώματα συνήθως δεν παρουσιάζονται από την αρχή αλλά η πορεία εξέλιξης της νόσου - συμπεριλαμβανομένων των σταδίων φλεγμονής, αυτοφαγίας ή απόπτωσης - είναι αυτή που αναδιαμορφώνει σταδιακά τους ιστούς. Και τελικά ο «*φαινότυπος*», αποτελεί το αποτέλεσμα από αλλαγές του γονιδιώματος, προερχόμενες από βιολογικές διεργασίες και αλληλεπιδράσεις με το περιβάλλον, οι οποίες επιφέρουν κλινικές, βιοχημικές και μοριακές επιπτώσεις (Piran et al., 2012). Σε αντίθεση με τη μελέτη γονιδιώματος, η «*μεταβολομική*» είναι ένα δυναμικό εργαλείο και προσεγγίζει τον φαινότυπο αποδοτικότερα,



οδηγώντας σε βαθύτερη κατανόηση των υπεύθυνων, για την εμφάνιση και εξέλιξη καρδιαγγειακών παθήσεων, μηχανισμών (Barallobre-Barreiro, Chung & Mayr, 2013).

Συνδυάζοντας τη μεταβολομική με την πρωτεϊνωμική ανάλυση, με στόχο τον εντοπισμό πιθανών αλλαγών στα ένζυμα και τους μεταβολίτες, οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί των ασθενειών θα γίνουν περισσότερο κατανοητοί, ενώ για τις καρδιαγγειακές νόσους ενδέχεται να ταυτοποιηθούν καινούριοι βιοδείκτες. Η μεταβολομική θεωρείται καινούριος τομέας στον εντοπισμό βιοδεικτών στις καρδιαγγειακές παθήσεις, αφού προσεγγίζει τη νόσο με κανόνες αναλυτικής χημείας, προκειμένου να προσδιορίσει τις ιδιότητες του μεταβολισμού, οι οποίες δέχονται τις διάφορες επιπτώσεις των καρδιαγγειακών νόσων. Προς το παρόν πάντως, οι βιοδείκτες προσδιορίζονται με βάση την ποσοτικοποίηση των πρωτεϊνών κυρίως (μιας και αυτές αποτελούν τελικά προϊόντα), ενώ θα μπορούσαν να προσδιοριστούν με βάση το προφίλ μεταβολισμού, το οποίο εκπροσωπεί επιπλέον τις διάφορες παθοφυσιολογικές διεργασίες στον οργανισμό. Η εξέταση αυτή θα μπορούσε να οδηγήσει τόσο στον εντοπισμό όσο και στη διάγνωση καρδιαγγειακών νόσων, πολύ πριν αυτές παρουσιάσουν σοβαρές επιπτώσεις στα άτομα (Piran et al., 2012).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συνοψίζοντας τις πληροφορίες που παρουσιάστηκαν πιο πάνω, συμπεραίνεται ότι τόσο οι κλασσικοί (ουρικό οξύ ή ολική χοληστερόλη) όσο και οι πιο σύγχρονοι (γκαλεκτίνη-3 ή νατριουρητικό πεπτίδιο) βιοδείκτες σχετικά με την ΚΑ, είναι ικανοί να προσφέρουν ουσιώδεις πληροφορίες για τη βαρύτητα της συμπτωματολογίας, το λειτουργικό στάδιο αλλά και την πρόγνωση ανεπιθύμητων συμβάντων. Σύγχρονοι βιοδείκτες πέρα από το νατριουρητικό πεπτίδιο, όπως είναι η γκαλεκτίνη-3, ο sST2 και ο GDF15 θεωρούνται πλέον αξιόλογοι παράγοντες πρόγνωσης κύρια για τη θνητότητα στο 1<sup>ο</sup> έτος, ενώ ο συνδυασμός τους μπορεί να αποφέρει ακόμη πιο ακριβή αποτελέσματα.

Οι βιοδείκτες είναι εργαλεία που μπορεί να χρησιμοποιήσει ένας επαγγελματίας υγείας, με στόχο να προβλέψει τη σοβαρότητα της νόσου, καθώς και την πορεία κάθε ασθενούς, με τους σύγχρονους δείκτες ωστόσο, να βρίσκονται ακόμα στο στάδιο της έρευνας, προκειμένου να διαπιστωθεί η πραγματική χρησιμότητά τους και η αξιοπιστία των δεδομένων που προσφέρουν. Τυπικό παράδειγμα τέτοιων δεικτών είναι τα «*miRNAs*» και τις παθοφυσιολογικές πληροφορίες που μπορεί να δώσουν. Επιπλέον, θα πρέπει να σημειωθεί ότι η πλειοψηφία τους, αποτελεί ακόμη στόχο μελλοντικών θεραπευτικών προσεγγίσεων. Συνοπτικά, οι σχεδιαζόμενες θεραπείες στοχεύουν στη διατήρηση των βιοδεικτών αυτών σε καθορισμένα επίπεδα που υποδηλώνουν την καλή λειτουργία της καρδιάς. Σε κάθε περίπτωση, χρειάζεται μεγαλύτερος αριθμός και εκτενέστερες μελέτες που θα επιτρέψουν στην ερευνητική κοινότητα να επιβεβαιώσει τα συμπεράσματα παλαιότερων ερευνών.

Η «*μεταβολομική εξέταση*» με τη σειρά της, δίνει τη δυνατότητα αποτύπωσης σημαντικών παραμέτρων που αφορούν τη διερεύνηση των παθήσεων της καρδιάς. Η εξέταση επιτρέπει την ταυτοποίηση των μεταβολιτών, στοιχείων που μπορούν να επιτελέσουν το ρόλο «*βιοδεικτών πρόβλεψης*», για τις διάφορες ασθένειες. Απώτερος σκοπός είναι η πρόβλεψη με όσο το δυνατόν μεγαλύτερη ακρίβεια, η διάγνωση και η κατηγοριοποίηση των παθήσεων, όπως επίσης και ο καθορισμός κάθε αιτίας και μηχανισμού τους. Επιπλέον, η εξέταση δίνει τη δυνατότητα αξιολόγησης των πιθανών επιπτώσεων των διαφόρων φαρμακευτικών σκευασμάτων

στον οργανισμό. Αξίζει να αναφερθεί ότι, συνδυάζοντας τις δύο εξετάσεις της μεταβολομικής και της πρωτεϊνωμικής (ή πρωτεωμικής), βασική επιδίωξη της οποίας είναι ο εντοπισμός ενδεχόμενων διαφοροποιήσεων σε ένζυμα και μεταβολίτες - δίνεται η δυνατότητα διερεύνησης σε βάθος και καλύτερης κατανόησης των παθοφυσιολογικών μηχανισμών, καθώς και ταυτοποίησης νέων βιοδεικτών σχετικά με την ΚΑ αλλά και πλήθος καρδιαγγειακών νοσημάτων. Σε γενικές γραμμές, η μεταβολομική είναι ένα καινούριο και αναδυόμενο κομμάτι στην έρευνα για την ΚΑ και για πλήθος καρδιαγγειακών παθήσεων, μιας και συνδράμει στην ανεύρεση βιοδεικτών, προτείνοντας ταυτόχρονα προσεγγίσεις οι οποίες βασίζονται σε χημικές αναλύσεις, αποσκοπώντας στον προσδιορισμό των ιδιοτήτων του μεταβολισμού που επηρεάζεται από τις παθήσεις της καρδιάς. Προς το παρόν, οι βιοδείκτες -στην πλειοψηφία τους- δεν προσδιορίζονται με βάση το μεταβολικό προφίλ, αλλά προσδιορίζονται σύμφωνα με την ποσοτικοποίηση πρωτεϊνών (οι οποίες αποτελούν τελικά προϊόντα). Ωστόσο, η μεταβολομική ανάλυση θεωρείται ικανή να οδηγήσει στη διάγνωση παθήσεων πριν αυτές εκδηλώσουν ανεπιθύμητα καρδιακά επεισόδια.

Συμπερασματικά, τόσο οι κλασσικοί και οι νεότεροι βιοδείκτες που αναδύονται μέσα από σύγχρονες μελέτες έχουν μεγάλη σημασία, κύρια για την πρόγνωση και τη διαστρωμάτωση κινδύνου στην ΚΑ. Αποτελέσματα που θα δώσουν μελλοντικές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, αναμένονται με εξαιρετικά μεγάλο ενδιαφέρον. Μέσα από τα αποτελέσματα αυτά, η επιστημονική κοινότητα περιμένει το πραγματικό όφελος των βιοδεικτών στη διάγνωση της ΚΑ, στην πρόβλεψη ανεπιθύμητων συμβάντων που παρατηρούνται στους ασθενείς με ΚΑ, ιδίως όταν συνυπάρχουν και άλλες σημαντικές παθήσεις. Επιπλέον, νέοι βιοδείκτες θα μπορέσουν ενδεχόμενα να μας δώσουν περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα νέων θεραπειών στους ασθενείς αυτούς.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

### **Ξενόγλωσση**

Abbate, A., Kontos, M.C., Grizzard, J.D. et al. (2010). Interleukin-1 blockade with anakinra to prevent adverse cardiac remodeling after acute myocardial infarction (Virginia Commonwealth University Anakinra Remodeling Trial [VCU-ART] Pilot study). *American Journal of Cardiology*, 105 (10): 1371-1377.

Albert, C.M. & Stevenson, W.G. (2013). Implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death: Too little and too late? *Circulation*, 128: 1721-1723.

Allen, L.A., Felker, G.M., Mehra, M.R. et al. (2010). Validation and potential mechanisms of red cell distribution width as a prognostic marker in heart failure. *Journal of Cardiac Failure*, 16 (3): 230-238.

American Heart Association (2021). *What is a heart attack?* Available at: [http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartAttack/AboutHeartAttacks/About-HeartAttacks\\_UCM\\_002038\\_Article.jsp](http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartAttack/AboutHeartAttacks/About-HeartAttacks_UCM_002038_Article.jsp) [Access: June 08, 2021].

Anand, I.S., Rector, T.S., Kuskowski, M. et al. (2014). Prognostic value of soluble ST2 in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circulation: Heart Failure*, 7: 418-426.

Araujo, J.P., Lourenco, P., Azevedo, A. et al. (2009). Prognostic value of high-sensitivity Creatinine protein in heart failure: a systematic review. *Journal of Cardiac Failure*, 15 (3): 256-266.

Arstall MA, Sawyer DB, Fukazawa R, et al. Cytokine-mediated apoptosis in cardiac myocytes: the role of inducible nitric oxide synthase induction and peroxynitrite generation. *Circ Res* 1999;85(9):829–840.

Balion, C., McKelvie, R., don-Wauchope, A.C., Santaguida, P.L. et al. (2014). B-type natriuretic peptide-guided therapy: A systematic review. *Heart Failure Reviews*, 19 (4): 553-564.

Barallobre-Barreiro, J., Chung, Y.L. & Mayr, M. (2013). Proteomics and metabolomics for mechanistic insights and biomarker discovery in cardiovascular disease. *Revista Española de Cardiología*, 66 (8): 657-661. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.rec.2013.04.009>

Berk, B.C., Fujiwara, K. & Lehoux, S. (2007). ECM remodeling in hypertensive heart disease. *Journal of Clinical Investigation*, 117: 568-575.

Biegus, J., Hillege, H.L., Postmus, D. et al. (2016). Abnormal liver function tests in acute heart failure: relationship with clinical characteristics and outcome in the PROTECT study. *European Journal of Heart Failure*, 18: 830-839.

Bollen, I.A., van Deel, E.D., Kuster, D.W. et al. (2015). Peripartum cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy: different at heart. *Frontiers in Physiology*, 5: 531.

Borlaug, B.A. & Paulus, W.J. (2011). Heart failure with preserved ejection fraction: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *European Heart Journal*, 32 (6), 670-679.

Boulogne, M., Sadoune, M., Launay, J.M. et al. (2017). Inflammation versus mechanical stretch biomarkers over time in acutely decompensated heart failure with reduced ejection fraction. *International Journal of Cardiology*, 226: 53-59.

Braunwald, E. (2013). Heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 1: 1-20.

Bui, A.L., Horwich, T.B. & Fonarow, G.C. (2011). Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nature Reviews Cardiology*, 8: 30-41.

Calvier, L., Martinez-Martinez, E., Miana, M., Cachofeiro, V. et al. (2015). The impact of galectin-3 inhibition on aldosterone-induced cardiac and renal injuries. *JACC Heart Failure*, 3 (1): 59-67.

Calvier, L., Miana, M., Reboul, P., Cachofeiro, V. et al. (2013). Galectin-3 mediates aldosterone-induced vascular fibrosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology*, 33 (1): 67-75.

- Caraballo-Cordovez, C., Desai, N.R., Mulder, H., Alhanti, B. et al. (2019). Clinical implications of the New York Heart Association Classification. *Journal of the American Heart Association*, 8 (23): e014240. DOI:10.1161/JAHA.119.014240
- Caspi, R., Altman, T., Billington, R., Dreher, K. et al. (2014). The MetaCyc database of metabolic pathways and enzymes and the BioCyc collection of Pathway/Genome Databases. *Nucleic Acids Research*, 42 (D1): 459-471. DOI: <http://doi.org/10.1093/nar/gkt1103>
- Choi, E.Y., Yan, R.T., Fernandes, V.R. et al. (2012). High-sensitivity C-reactive protein as an independent predictor of progressive myocardial functional deterioration: the multiethnic study of atherosclerosis. *American Heart Journal*, 164 (2): 251-258.
- Chopra, S., Cherian, D., Verghese, P.P. & Jacob, J.J. (2013). Physiology and clinical significance of natriuretic hormones. *Indian Journal of Endocrinology & Metabolism*, 17 (1): 83-90.
- Ciccone, M.M., Cortese, F., Gesualdo, M. et al. (2013). A novel cardiac bio-marker: ST2: A review. *Molecules*, 18: 15314-15328.
- Clapp, C., Thebault, S., Arnold, E. et al. (2008). Vasoinhibins: Novel inhibitors of ocular angiogenesis. *American Journal of Physiology-Endocrinology & Metabolism*, 295 (4): E772-E778.
- Corre, J., Hebraud, B. & Bourin, P. (2013). Concise review. Growth Differentiation Factor-15 in pathology: A clinical role? *STEM CELLS Translational Medicine*, 2: 946-952.
- d' Amore, P.J. (2005). Evolution of C-reactive protein as a cardiac risk factor. *Laboratory Medicine*, 36: 234e8.
- Damman, K., Valente, M.A.E., Voors, A.A. et al. (2014). Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *European Heart Journal*, 35: 455-469.
- Dar, O. & Cowie, M.R. (2007). The epidemiology and diagnosis of Heart Failure (In: V. Fuster, *Hurst's The Heart*) (12<sup>th</sup> edn). London, UK: Andover Publishing, 713-723.
- de Bellis, A., Bizzarro, A., Pivonello, R. et al. (2005). Prolactin and autoimmunity. *The Pituitary Journal*, 8 (1): 25-30.

- de Boer, R.A., van der Velde, A.R., Mueller, C., van Veldhuisen, D.J. et al. (2014). Galectin-3: A modifiable risk factor in heart failure. *Cardiovascular Drugs & Therapy*, 28 (3): 237-246.
- Demyanets, S., Kaun, C., Pentz, R. et al. (2013). Components of the interleukin-33/ST2 system are differentially expressed and regulated in human cardiac cells and in cells of the cardiac vasculature. *Journal of Molecular & Cellular Cardiology*, 60: 16-26.
- Dillmann, W. (2010). Cardiac hypertrophy and thyroid hormone signaling. *Heart Failure Reviews*, 15: 125-132.
- Dinarello, C.A. (2009). Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annual Review of Immunology*, 27: 519-550.
- Dinarello, C.A. (2011). Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood*, 117 (14): 3720-3732.
- Doenst, T., Nguyen, T.D. & Abel, E.D. (2013). Cardiac metabolism in heart failure: Implications beyond ATP production. *Circulation Research*, 113 (6): 709-724. DOI: <http://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.300376>
- Dong, N., Chen, S., Yang, J., He, L. et al. (2010). Plasma soluble corin in patients with heart failure. *Circulation: Heart Failure*, 3 (2): 207-211.
- Dupont, M., Wu, Y., Hazen, S.L. et al. (2012). Cystatin C identifies patients with stable chronic heart failure at increased risk for adverse cardiovascular events. *Circulation Heart Failure*, 5 (5): 602-609.
- Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L. et al. (2008). *Harrison's "Principles of Internal Medicine"* (17th edn). New York, NY: Heisenbooks, 1442-1455.
- Felker, G.M., Fiuzat, M., Shaw, L.K., et al. (2012). Galectin-3 in ambulatory patients with heart failure: results from the HF-ACTION study. *Circulation, Heart Failure*, 5 (1): 72-78. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.963637
- Gencer, B., Collet, T.H., Virgini, V. et al. (2012). Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. *Circulation*, 126 (9): 1040-1049.

George, A. & Figueredo, V.M. (2011). Alcoholic cardiomyopathy: A review. *Journal of Cardiac Failure*, 17 (10): 844-849.

Gerber, Y., Weston, S.A., Redfield, M.M., Chamberlain, A.M. et al. (2015). A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *Journal of the American Medicine Association - Internal Medicine*, 175 (6): 996-1004.

Giamouzis, G., Kalogeropoulos, A., Georgiopoulou, V., Laskar, S. et al. (2011). Hospitalization epidemic in patients with heart failure: Risk factors, risk prediction, knowledge gaps, and future directions. *Journal of Cardiac Failure*, 17 (1): 54-75.

Givertz, M.M., Anstrom, K.J., Redfield, M.M. et al. (2015). Effects of Xanthine Oxidase Inhibition in Hyperuricemic Heart Failure Patients: The Xanthine Oxidase Inhibition for Hyperuricemic Heart Failure Patients (EXACT-HF) Study. *Circulation*, 131 (20): 1763-1771.

González, G.E., Rhaleb, N.E., d' Ambrosio, M.A., Nakagawa, P. et al. (2016). Cardiac-deleterious role of galectin-3 in chronic angiotensin II-induced hypertension. *American Journal of Physiology: Heart & Circulatory Physiology*, 311 (5): H1287-H1296.

Heger, J., Schulz, R. & Euler G. (2016). Molecular switches under TGF- $\beta$  signaling during progression from cardiac hypertrophy to heart failure. *British Journal of Pharmacology*, 173: 3-14.

Heidenreich, P.A., Albert, N.M., Allen, L.A., Bluemke, D.A. et al. (2013). Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation Heart Failure*, 6 (3): 606-619.

Hilfiker-Kleiner, D., Kaminski, K., Podewski, E. et al. (2007). A cathepsin D-cleaved 16kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell*, 128 (3): 589-600.

Holland, R., Rechel, B., Stepien, K., Harvey, I. & Brooksby, I. (2010). Patients' self-assessed functional status in Heart Failure by New York Heart Association Class: A prognostic predictor of hospitalizations, quality of life and death. *Journal of Cardiac Failure*, 16 (2): 150-156. DOI: 10.1016/j.cardfail.2009.08.010



Huerta, A., López, B., Ravassa, S. et al. Association of cystatin C with heart failure with preserved ejection fraction in elderly hypertensive patients: potential role of altered collagen metabolism. *Journal of Hypertension*, 34 (1): 130-138.

Huntley, B.K., Sandberg, S.M., Heublein, D.M., Sangaralingham, S.J. et al. (2015). Pro-B-type natriuretic peptide-1-108 processing and degradation in human heart failure. *Circulation: Heart Failure*, 8 (1): 89-97.

Ichiki, T., Huntley, B.K., Heublein, D.M., Sandberg, S.M. et al. (2011). Corin is present in the normal human heart, kidney, and blood, with pro-B-type natriuretic peptide processing in the circulation. *Clinical Chemistry*, 57 (1): 40-47.

Ikonomidis, I., Lekakis, J.P., Nikolaou, M. et al. (2008). Inhibition of interleukin-1 by anakinra improves vascular and left ventricular function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*, 117 (20): 2662-2669.

James, L.J., Margaret, F., Butler, J., Felker, G.M. et al. (2019). Association of change in N-Terminal Pro-B-Type natriuretic peptide following initiation of Sacubitril-Valsartan treatment with cardiac structure and function in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Circulation: Heart Failure*, 13 (6): e006946.

Jara, L.J., Medina, G., Saavedra, M.A. et al. (2011). Prolactin and autoimmunity. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 40 (1): 50-59.

Kakkar, R., Hei, H., Dobner, S. et al. (2012). Interleukin-33 as a mechanically responsive cytokine secreted by living cells. *Journal of Biological Chemistry*, 287 (9): 6941-6948.

Kalogeropoulos, A.P., Tang, W.H., Hsu, A. et al. (2014). High-sensitivity C-reactive protein in acute heart failure: Insights from the ASCEND-HF trial. *Journal of Cardiac Failure*, 20 (5): 319-326.

Kim, H.N. & Januzzi, J.L.Jr. (2011). Natriuretic peptide testing in heart failure. *Circulation*, 123 (18): 2015-2019.

Kolwicz, S.C. & Tian, R. (2011). Glucose metabolism and cardiac hypertrophy. *Cardiovascular Research*, 90: 194-201. DOI: <http://doi.org/10.1093/cvr/cvr071>

Krishnamurthy, P., Peterson, J.T., Subramanian, V. et al. (2009). Inhibition of matrix metalloproteinases improves left ventricular function in mice lacking osteopontin after myocardial infarction. *Molecular & Cellular Biochemistry*, 322 (1-2): 53-62.

Ky, B., French, B., McCloskey, K. et al. (2011). High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure. *Circulation: Heart Failure*, 4 (2): 180-187.

Lainscak, M., Spoletini, I. & Coats, A.J.S. (2017). Definition and Classification of Heart Failure. *International Cardiovascular Forum Journal*, 10: 3-7. DOI: 10.17987/icfj.v10i0.419

Landberg, E., Dahlström, U. & Alehagen, U. (2011). Serum prolactin and macroprolactin in heart failure: no relation to established laboratory or clinical parameters. *Annals of Clinical Biochemistry*, 48 (1): 51-56.

Lind, L., Wallentin, L., Kempf, T. et al. (2009). Growth Differentiation Factor-15 is an independent marker of cardiovascular dysfunction and disease in the elderly: Results from the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) Study. *European Heart Journal*, 30 (19): 2346-2353.

Lloyd-Jones, D., Adams, R.J., Brown, T.M., Carnethon, M. (2010). American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics 2010 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*, 121: e46-e215.

Lok, D.J., Klip, I.T., Lok, S.I. et al. (2013). Incremental prognostic power of novel biomarkers (growth-differentiation factor-15, high-sensitivity C-reactive protein, galectin-3, and high-sensitivity troponin-T) in patients with advanced chronic heart failure. *American Journal of Cardiology*, 112: 831-837.

Lok, D.J., Lok, S.I., Bruggink-André de la Porte, P.W., Badings, E. et al. (2013). Galectin-3 is an independent marker for ventricular remodeling and mortality in patients with chronic heart failure. *Clinical Research in Cardiology*, 102 (2): 103-110.

Madan, V.D., Novak, E. & Rich, W.M. (2011). Impact of change in serum sodium concentration on mortality in patients hospitalized with Heart Failure and Hyponatremia. *Circulation & Heart Failure*, 4: 637-643. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.961011

Madanecki, P., Kapoor, N., Bebok, Z. et al. (2013). Regulation of angiogenesis by hypoxia: The role of microRNA. *Cellular & Molecular Biology Letters*, 18: 47-57.

Manzano-Fernández, S., Boronat-Garcia, M., Albaladejo-Otón, M.D. et al. (2009). Complementary prognostic value of cystatin C, N-terminal pro-B-type natriuretic Peptide and cardiac troponin T in patients with acute heart failure. *American Journal of Cardiology*, 103 (12): 1753-1759.

McDonagh, T.A., Metra, M., Adamo, M. et al. (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, 00: 1-128. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368

McMurray, J.J., Packer, M., Desai, A.S., Gong, J. et al. (2014). Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *New England Journal of Medicine*, 371 (11): 993-1004.

Medscape Cardiology (2016). Coverage from the American Heart Association (AHA) 2016 Scientific Sessions. TRUE-AHF shakes up beliefs about treating Acute Decompensated Heart Failure. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/871899> (Access: Jan 17, 2022).

Merchant, F.M., Ikeda, T., Pedretti, R.F., Salerno-Uriarte, J.A., Chow, T., Chan, P.S., Bartone, C., Hohnloser, S.H., Cohen, R.J. & Armoundas, A.A. (2012). Clinical utility of microvolt T-wave alternans testing in identifying patients at high or low risk of sudden cardiac death. *Heart Rhythm*, 8: 1256-1264.

Michowitz, Y., Arbel, Y., Wexler, D. et al. (2008). Predictive value of high sensitivity CRP in patients with diastolic heart failure. *International Journal of Cardiology*, 125 (3): 347-351.

Milani, R.V., Lavie, C.J. & Mehra, M.R. (2004). Cardiopulmonary Exercise Testing - How do we differentiate the cause of Dyspnea? *Circulation*, 110: e27-e31. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000136811.45524.2F>

Milting, H., Ellinghaus, P., Seewald, M., Cakar, H. et al. (2008). Plasma biomarkers of myocardial fibrosis and remodeling in terminal heart failure patients supported by mechanical circulatory support devices. *The Journal of Heart & Lung Transplantation*, 27 (6): 589-596.

Morrow, D.A. & de Lemos, J.A. (2007). Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation*, 115 (8): 949-952.

Mosterd, A. & Hoes, A. (2007). Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*, 93: 1137-1146.

Narayanan, K., Reinier, K., Uy-Evanado, A., Teodorescu, C., Chugh, H., Marijon, E., Gunson, K., Jui, J., Chugh, S.S. (2013). Frequency and determinants of implantable cardioverter defibrillator deployment among primary prevention candidates with subsequent sudden cardiac arrest in the community. *Circulation*, 128: 1733-1738.

Nelagaleti, R.S., Gona, P., Larson, M.G., Wang, T.J. et al. (2010). Multimarker approach for the prediction of heart failure incidence in the community. *Circulation*, 122: 1700-1706.

New York Heart Association (2018). *New York Heart Association (NYHA) Classification*. Available at: <https://manual.jointcommission.org/releases/TJC2018A/DataElem0439.html> [Access: May 09, 2022].

Novitzky, D. & Cooper, D.K. (2014). Thyroid hormone and the stunned myocardium. *Journal of Endocrinology*, 223 (1): R1-R8.

O' Connor, C.M., Starling, R.C., Hernandez, A.F., Armstrong, P.W. et al. (2011). Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *New England Journal of Medicine*, 365 (1): 32-43.

O' Seaghdha, C.M., Hwang, S.J., Ho, J.E., Vasan, R.S. et al. (2013). Elevated galectin-3 precedes the development of CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*, 24: 1470-1477.

Obieglo, A., Uchmanowicz, I., Wleklík, M., Jankowska-Polańska, B. Kusmierz, M. (2016). The effect of acceptance of illness on the quality of life in patients with chronic heart failure. *European Journal of Cardiovascular Nursing*, 15 (4): 241-247. DOI: 10.1177/1474515114564929

Packer, M., Holcomb, R., Abraham, W.T., Anker, S. et al. (2017). Rationale for and design of the TRUEAHF trial: the effects of ularitide on the short-term clinical course and long-term mortality of patients with acute heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 19 (5): 673-681.

Packer, M., McMurray, J.J., Desai, A.S., Gong, J. et al. (2015). Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation*, 131 (1): 54-61.

Parissis, J.T., Farmakis, D., Andreoli, C. et al. (2014). Cardio-reno-hepatic interactions in acute heart failure: the role of  $\gamma$ -glutamyl transferase. *International Journal of Cardiology*, 173: 556-557.

Parissis, J.T., Farmakis, D., Fountoulaki, K. et al. (2013). Clinical and neurohormonal correlates and prognostic value of serum prolactin levels in patients with chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 15 (10): 1122-1130.

Patel, P.C., Ayers, C.R., Murphy, S.A. et al. (2009). Association of cystatin C with left ventricular structure and function: the Dallas Heart Study. *Circulation Heart Failure*, 2 (2): 98-104.

Patel, Y. & Joseph, J. (2020). Sodium intake and Heart Failure. *International Journal of Molecular Sciences*, 21: 9474. DOI: 10.3390/ijms21249474

Pereira, J., Ribeiro, A., Ferreira-Coimbra, J. et al. (2018). Is there a C-reactive protein value beyond which one should consider infection as the cause of acute heart failure? *BMC Cardiovascular Disorder*, 18 (1): 40.

Pichurko, B.M. (2012). Exercising your patient: Which test(s) and when? *Respiratory Care*, 57 (1): 100-110. DOI: 10.4187/respcare.01428

Piran, S., Liu, P., Morales, A. & Hershberger, R.E. (2012). Where genome meets phenome: rationale for integrating genetic and protein biomarkers in the diagnosis and management of dilated cardiomyopathy and heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 60 (4): 283-289. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.05.005>

Ponikowski, P., van Veldhuisen, D.J., Comin-Colet, J. et al. (2015). Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *European Heart Journal*, 36: 657-668.

Ponikowski, P., Voors, A.A., Anker, S.D., Bueno, H. 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 212 (ESC). *European Heart Journal*, 37 (27): 2129-2200.

Raphael, C., Briscoe, C., Davies, J., Whinnett, I.Z., Manisty, C., Sutton, R., Mayet, J. & Francis, D.P. (2007). Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. *Heart*, 93: 476-482.

Ridker, P.M., Everett, B.M., Thuren, T. et al. (2017). Anti-inflammatory therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *New England Journal of Medicine*, 377 (12): 1119-1131.

Ridker, P.M., Howard, C.P., Walter, V. et al. (2012). Effects of interleukin-1 $\beta$  inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen: A phase IIb randomized, placebo-controlled trial. *Circulation*, 126 (23): 2739-2748.

Rosenberg, M., Zugck, C., Nelles, M. et al. (2008). Osteopontin, a new prognostic biomarker in patients with chronic heart failure. *Circulation: Heart Failure*, 1 (1): 43-49.

Salah, K., Kok, W.E., Eurlings, L.W., Bettencourt, P. et al. (2014). A novel discharge risk model for patients hospitalized for acute decompensated heart failure incorporating N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels: A European collaboration on acute decompensated heart failure: ELAN-HF score. *Heart*, 100 (2): 115-125.

Sano, H., Hsu, D.K., Apgar, J.R., Yu, L. et al. (2003). Critical role of galectin-3 in phagocytosis by macrophages. *The Journal of Clinical Investigation*, 112 (3): 389-397.

Schipper, M.E., Scheenstra, M.R., van Kuik, J. et al. (2011). Osteopontin: A potential biomarker for heart failure and reverse remodeling after left ventricular assist device support. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 30 (7): 805-810. Albert, C.M. & Stevenson, W.G. (2013). Implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death: Too little and too late? *Circulation*, 128: 1721-1723.

Sharma, U.C., Pokharel, S., van Brakel, T.J., van Berlo, J.H. et al. (2004). Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation*, 110 (19): 3121-3128.

Shinde, A.V. & Frangogiannis, N.G. (2014). Fibroblasts in myocardial infarction: A role in inflammation and repair. *Journal of Molecular & Cellular Cardiology*, 70: 74-82.

Solaro, R.J. (2011). *Regulation of Cardiac Contractility*. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences.

Soliman, E.Z., Prineas, R.J., Case, L.D., Russell, G., Rosamund, W., Rea, T., Sotoodehnia, N., Post, W.S., Siscovick, D., Psaty, B.M. & Burke, G.L. (2011). Electrocardiographic and clinical predictors separating atherosclerotic sudden cardiac death from incident coronary heart disease. *Heart*, 97: 1597-1601.

Stahrenberg, R., Edelmann, F., Mende, M. et al. (2010). The novel biomarker growth differentiation factor 15 in heart failure with normal ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*, 12 (12): 1309-1316.

Stawowy, P., Blaschke, F., Pfautsch, P. et al. (2002). Increased myocardial expression of osteopontin in patients with advanced heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 4 (2): 139-146.

Stolen, C.M., Adourian, A., Meyer, T.E., Stein, K.M. et al. (2014). Plasma galectin-3 and heart failure outcomes in MADIT-CRT (multicenter automatic defibrillator implantation trial with cardiac resynchronization therapy). *Journal of Cardiac Failure*, 20 (11): 793-799.

Suthahar, N., Meijers, W.C., Silljé, H.H.W. & de Boer, R.A. et al. (2017). From Inflammation to Fibrosis Molecular and cellular mechanisms of Myocardial Tissue Remodeling and perspectives on differential treatment opportunities. *Current Heart Failure Reports*, 14 (4): 235-250.

Swedberg, K., Young, J.B., Anand, I.S. et al. (2013). Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *New England Journal of Medicine*, 368 (13): 1210-1219.

Szwejkowski, B.R., Gandy, S.J., Rekhraj, S. et al. (2013). Allopurinol reduces left ventricular mass in patients with type 2 diabetes and left ventricular hypertrophy. *Journal of the American College of Cardiology*, 62 (24): 2284-2293.

Taal, M.W. & Brenner, B.M. (2012). Adaptation to nephrons loss and mechanisms of progression in chronic kidney disease (In: K. Skorecki, G.M. Chertow & P.A. Marsden, *Brenner and Rector's The Kidney*). Philadelphia, PH: Elsevier/Saunders;1918-1971.

Tromp, J., Khan, M.A., Klip, I.T. et al. (2017). Biomarker profiles in Heart Failure Patients with preserved and reduced ejection fraction. *Journal of the American Heart Association*, 6 (4): pii: e003989

Tryposkiadis, F., Starling, R.C., Boudoulas, H. et al. (2012). The cardiorenal syndrome in heart failure: Cardiac? Renal? Syndrome? *Heart Failure Reviews*, 17 (3): 355-366.

Udovcic, M., Pena, R.H., Patham, B. et al. (2017). Hypothyroidism and the Heart. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*, 13 (2): 55-59.

van der Velde, A.R., Gullestad, L., Ueland, T., Aukrust, P. et al. (2013). Prognostic value of changes in galectin-3 levels over time in patients with heart failure: data from CORONA and COACH. *Circulation, Heart Failure*, 6 (2): 219-226.

van Kimmenade, R.R., Mohammed, A.A., Uthamalingam, S. et al. (2010). Red blood cell distribution width and 1-year mortality in acute heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 12: 129e136.

van Tassell, B.W., Arena, R., Biondi-Zoccai, G. et al. (2014). Effects of interleukin-1 blockade with anakinra on aerobic exercise capacity in patients with heart failure and preserved ejection fraction (from the D-HART pilot study). *American Journal of Cardiology*, 113 (2): 321-327.

van Tassell, B.W., Arena, R.A., Toldo, S. et al. (2012). Enhanced interleukin-1 activity contributes to exercise intolerance in patients with systolic heart failure. *PLoS One*, 7 (3): e33438.

van Tassell, B.W., Canada, J., Carbone, S. et al. (2017). Interleukin-1 blockade in recently decompensated Systolic Heart Failure: Results from REDHART (Recently Decompensated Heart Failure Anakinra Response Trial). *Circulation: Heart Failure*, 10 (11): e004373.

van Tassell, B.W., Toldo, S., Mezzaroma, E. et al. (2013). Targeting interleukin-1 in heart disease. *Circulation*, 128 (17): 1910-1923.

Wedel, H., McMurray, J.J., Lindberg, M. et al. (2009). Predictors of fatal and non-fatal outcomes in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA): incremental value of apolipoprotein A-1, high-sensitivity C-reactive peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide. *European Journal of Heart Failure*, 11: 281-291.



- Wollert, K.C. & Kempf, T. (2012). Growth differentiation factor 15 in heart failure: an update. *Current Heart Failure Report*, 9: 337-345.
- Xanthopoulos, A., Giamouzis, G., Melidonis, A. et al. (2017). Red blood cell distribution width as a prognostic marker in patients with heart failure and diabetes mellitus. *Cardiovascular Diabetology*, 16 (1): 81.
- Xanthopoulos, A., Tryposkiadis, K., Giamouzis, G., Konstantinou, D. et al. (2017). Larissa Heart Failure Risk Score: A proposed simple score for risk stratification in chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 20 (3): 614-616. DOI: 10.1002/ejhf.1132.
- Xie, L., Terrand, J., Xu, B. et al. (2010). Cystatin C increases in cardiac injury: a role in extracellular matrix protein modulation. *Cardiovasc Res*, 87 (4): 628-635.
- Yin, Y., Yan, Z.P., Lu, N.N. et al. (2013). Downregulation of miR-145 associated with cancer progression and VEGF transcriptional activation by targeting N-RAS and IRS1. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1829: 239-247.
- Young, D.B. (2010). *Control of Cardiac Output*. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences.
- Yu, L., Ruifrok, W.P., Meissner, M., Bos, E.M. et al. (2013). Genetic and pharmacological inhibition of galectin-3 prevents cardiac remodeling by interfering with myocardial fibrogenesis. *Circulation, Heart Failure*, 6 (1): 107-117.
- Zethelius, B., Berglund, L., Sundstrom, J., Ingelsson, E. et al. (2008). Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *The New England Journal of Medicine*, 358: 2107-2116.
- Zhang, G., Xia, S., Tian, H. et al. (2012). Clinical significance of miR22 expression in patients with colorectal cancer. *Medical Oncology*, 29: 3108-3112.
- Zhao, H., Wang, W., Zhang, J. et al. (2016). Inhibition of osteopontin reduce the cardiac myofibrosis in dilated cardiomyopathy via focal adhesion kinase mediated signaling pathway. *American Journal of Translational Research*, 8 (9): 3645-3655.

Zimmerman, A.L. & Wu, S. (2011). MicroRNAs, cancer and cancer stem cells. *Cancer Letters*, 300: 10-19.

### **Ελληνόγλωσση**

Αγγελίδης, Π. (2008). *Βιοϊατρική τεχνολογία - Ενότητα 8: Καρδιακός παλμός, Φυσιολογικό καρδιογράφημα* (Σημειώσεις μαθήματος). Διαθέσιμο στο: [https://eclass.uowm.gr/modules/document/file.php/ICTE256/Θεωρία/Διάλεξη%2008%20-%20Καρδιακός%20Παλμός\\_οc.pdf](https://eclass.uowm.gr/modules/document/file.php/ICTE256/Θεωρία/Διάλεξη%2008%20-%20Καρδιακός%20Παλμός_οc.pdf) [Πρόσβαση: 12 Ιαν 2022].

Βερνάρδος, Μ., Κανουπάκης, Β.Μ., Σημανταράκης, Ε. & Βάρδας, Π. (2014). Αιφνίδιος Καρδιακός Θάνατος: Προβληματισμοί & προοπτική στην διαστρωμάτωση κινδύνου. *Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση*: 476-481.

Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία (2021). *Καρδιακής Ανεπάρκειας*. Διαθέσιμο στο: <https://www.hcs.gr/kardiakis-aneparkeias.aspx> [Πρόσβαση: Ιούνιος 06, 2021].

Καραμπίνος, Η. (2010). *Καρδιακή Ανεπάρκεια. Από το Α στο Ω*. Αθήνα: University Studio Press.

Καραμπίνος, Η. (2019). *Καρδιακή ανεπάρκεια: Από το Α στο Ω*. Διαθέσιμο στο: [https://www.elikar.gr/cms/files/2019/03/Heart\\_Failure.pdf](https://www.elikar.gr/cms/files/2019/03/Heart_Failure.pdf) [Πρόσβαση: 19 Ιαν 2022].

Κωνσταντινίδης, Σ. (2021). *Καρδιολογία - Καρδιακή ανεπάρκεια*. Διαθέσιμο στο: <https://www.hygeia.gr/kardiaki-aneparkeia/> [Πρόσβαση: Ιούνιος 09, 2021].

Μάντζιαρης, Λ., Καμπερίδης, Β., Δαμβόπουλος, Ε., Βεντούλης, Ι. και συνεργάτες (2010). Ο ρόλος της συστολικής λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας και του δείκτη όγκου του δεξιού κόλπου στην πρόβλεψη της λειτουργίας ικανότητας ασθενών με σταθερή χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. *Καρδιολογία*, 13: 30-38.

Μπέκος, Β. & Πανταζόπουλος, Ι. (2010). *Αιφνίδιος Καρδιακός Θάνατος και καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση* (Κεφάλαιο 10<sup>ο</sup>: 129-137). Διαθέσιμο στο: <https://repository.kallipos.gr/bitstream/11419/5951/1/KEF.%2010.pdf> [Πρόσβαση: 16 Ιαν 2022].

Παπαθεοδώρου, Σ., Μπακαλάκος, Θ., Ριτσάτος, Κ. & Αναστασάκης, Α. (χ.η.). *Εγχειρίδιο για την ερμηνεία του ΗΚΓ των αθλητών*. Αθήνα: Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο.

Τσούγκος, Η. (2017). Νεότερα δεδομένα στην καρδιακή ανεπάρκεια. *Ιατρική*, 106 (1-6): 43-52.

Υπουργείο Υγείας (2018). *Καρδιακή ανεπάρκεια*. Αθήνα: Υπουργείο Υγείας.

Χριστόδουλος, Α. & Τοκμακίδης, Σ. (2005). Αιφνίδιος θάνατος κατά την άθληση. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*, 22 (6): 552-565.

European Society of Cardiology (n.d.). *Τι είναι το κλάσμα εξώθησης (HF<sub>r</sub>EF και HF<sub>p</sub>EF)*.

Διαθέσιμο στο: <https://www.heartfailurematters.org/el/κατανόηση-της-καρδιακής-ανεπάρκειας/τι-είναι-το-κλάσμα-εξώθησης-hfref-και-hfpref/#animated-journey> [Πρόσβαση: 19 Ιαν 2022].