



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
Α' ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΜΕΛΕΤΗ ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΚΑΙ
ΒΙΟΔΕΙΚΤΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΚΗ
ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΘΕΡΑΠΕΙΑ
ΚΑΡΔΙΑΚΟΥ ΕΠΑΝΑΣΥΓΧΡΟΝΙΣΜΟΥ**

ΕΛΙΣΑΒΕΤ ΦΛΩΡΟΥ

ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2025



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
Α' ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΜΕΛΕΤΗ ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΚΑΙ
ΒΙΟΔΕΙΚΤΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΚΗ
ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΠΟΥ ΥΠΟΒΑΛΛΟΝΤΑΙ ΣΕ ΘΕΡΑΠΕΙΑ
ΚΑΡΔΙΑΚΟΥ ΕΠΑΝΑΣΥΓΧΡΟΝΙΣΜΟΥ**

ΕΛΙΣΑΒΕΤ ΦΛΩΡΟΥ

ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2025

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

Ημερομηνία αίτησης της κ. Φλώρου Ελισάβετ: 04-11-2019

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: Γ.Σ. αριθμ. 908α/17-12-2019

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων:

Κοραντζόπουλος Παναγιώτης, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη:

Μηλιώνης Χαράλαμπος, Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Σκαπινάκης Πέτρος, Καθηγητής Ψυχιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του ΕΚΠΑ

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 15-01-2020

«Μελέτη ψυχολογικών παραμέτρων και βιοδεικτών σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, που υποβάλλονται σε θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 1157α/10-07-2025

1. Κοραντζόπουλος Παναγιώτης, Καθηγητής Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Μηλιώνης Χαράλαμπος, Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
3. Σκαπινάκης Πέτρος, Καθηγητής Ψυχιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
4. Κατσούρας Χρήστος, Καθηγητής Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
5. Λιάμης Γεώργιος, Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
6. Καλαμπόκης Γεώργιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
7. Πετρίκης Πέτρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ψυχιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 20-10-2025

Ιωάννινα 21-11-2025

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Σπυρίδων Κονιτσιώτης

Καθηγητής Νευρολογίας



Η Αναπληρώτρια Γραμματέας του Τμήματος

Ιωάννα Ντούβλη

Αφιερώνω αυτό το έργο στην οικογένειά μου και ιδιαίτερα στον σύζυγό μου Χρήστο και στα παιδιά μου Βασιλική και Κωνσταντίνο που με την αμέριστη υποστήριξη και φροντίδα κατάφερα να ολοκληρώσω αυτό το έργο.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) ορίζεται ως ένα κλινικό σύνδρομο που εκδηλώνεται μέσω συμπτωμάτων και σημείων, τα οποία προκύπτουν από μια δομική και/ή λειτουργική καρδιακή ανωμαλία, η οποία επιβεβαιώνεται από αυξημένα νατριουρητικά πεπτίδια ή/και αντικειμενικές αποδείξεις πνευμονικής ή συστηματικής συμφόρησης. Παραμένει μία από τις κύριες παγκόσμιες αιτίες θνησιμότητας, νοσηρότητας και κακής ποιότητας ζωής, συνοδευόμενη από υψηλή κατανάλωση πόρων και κόστος υγειονομικής περίθαλψης. Ως εκ τούτου, συνιστά αντικείμενο ενεργούς έρευνας. Αν και η συχνότητα εμφάνισης της ΚΑ έχει μειωθεί ελαφρώς με την πάροδο του χρόνου, η επίπτωσή της αυξάνεται λόγω της βελτίωσης των θεραπευτικών προσεγγίσεων για την ΚΑ και της αύξησης του προσδόκιμου ζωής στον πληθυσμό.

Η εισαγωγή της θεραπείας καρδιακού επανασυγχρονισμού (CRT) έχει επιφέρει σημαντικές βελτιώσεις στις εκβάσεις της ΚΑ κατά τις τελευταίες δύο δεκαετίες. Πρώιμες μελέτες κατέδειξαν βελτιωμένες αιμοδυναμικές παραμέτρους και ποιότητα ζωής σε ασθενείς με ΚΑ και κοιλιακό δυσσυγχρονισμό. Μεταγενέστερες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές μεγάλης κλίμακας επιβεβαίωσαν τα οφέλη της CRT στη μείωση της συνολικής θνησιμότητας και νοσηρότητας σε ασθενείς με ΚΑ και ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης. Η CRT μπορεί να επιδράσει ποικιλοτρόπως στην ψυχολογική κατάσταση των ασθενών σε διαφορετικούς πληθυσμούς. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την κατάθλιψη και το άγχος εντός αυτού του κλινικού πλαισίου, ενώ δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με Έλληνες ασθενείς. Στο πλαίσιο αυτό η παρούσα εργασία επιχειρεί να διερευνήσει την σχέση μεταξύ CRT, ποιότητας ζωής, άγχους και κατάθλιψης σε Έλληνες ασθενείς αναδεικνύοντας την σημασία της ολιστικής φροντίδας στους ασθενείς με ΚΑ.

Για την ολοκλήρωση αυτής της εργασίας, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμότερες και εγκάρδιες ευχαριστίες μου στον Καθηγητή Καρδιολογίας της Α' Καρδιολογικής κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων κ. Παναγιώτη Κοραντζόπουλο. Χωρίς την αμέριστη υποστήριξή του και τη βοήθειά του, η παρούσα εργασία δεν θα είχε καταστεί εφικτή. Η αφοσίωσή του στην έρευνα και η καθοδήγησή του σε κάθε στάδιο της διαδικασίας υπήρξαν καταλυτικής σημασίας. Χάρη στη στενή

συνεργασία μας, καταφέραμε να επιτύχουμε στόχους που αρχικά φάνταζαν εξαιρετικά δύσκολοι.

Θα ήταν παράλειψη να μην επισημάνω την ανεκτίμητη συμβολή του διακεκριμένου Καθηγητή Παθολογίας κ. Μηλιώνη Χαράλαμπου, Διευθυντή της Α΄ Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Τον ευχαριστώ ειλικρινά, καθώς η συνδρομή του υπήρξε καθοριστική για την ολοκλήρωση της παρούσας μελέτης, χάρη στην πλούσια εμπειρία και τις βαθιές γνώσεις του.

Τέλος, η πραγματοποίηση της παρούσας μελέτης θα ήταν αδύνατη χωρίς την ουσιαστική συμβολή του τρίτου μέλους της τριμελούς επιτροπής, του Καθηγητή Ψυχιατρικής Πέτρου Σκαπινάκη, ο οποίος προσέφερε εξαιρετικές συμβουλές και καθοδήγηση καθ' όλη τη διάρκεια της ερευνητικής διαδικασίας. Η ενθάρρυνση και οι προτάσεις του υπήρξαν καθοριστικής σημασίας για την ποιότητα της μελέτης.

Εν γένει, η συμβολή όλων αυτών των διακεκριμένων καθηγητών έχει εμπλουτίσει και ενισχύσει σημαντικά την παρούσα εργασία, αναβαθμίζοντας την ακαδημαϊκή και ιατρική εγκυρότητα της διατριβής. Είμαι βαθύτατα ευγνώμων για την εξαιρετική ευκαιρία να συνεργαστώ μαζί τους και ελπίζω η παρούσα μελέτη να αποτελέσει ένα πολύτιμο εργαλείο για τους μελλοντικούς ερευνητές στον τομέα της Καρδιολογίας.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΕΜ Έμφραγμα του μυοκαρδίου

ΕΚΣ Έκτακτες κοιλιακές συστολές

ΗΦΜ Ηλεκτροφυσιολογική μελέτη

ΚΑ Καρδιακή Ανεπάρκεια

ΚΕΑΚ Κλάσμα εξώθησης Αριστερης κοιλίας

ΟΣΣ Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο

ΠΟΥ Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

ΣΝ Στεφανιαία Νόσος

ACC Αμερικανικό Κολλέγιο Καρδιολογίας

ACEI αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης

AHA Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία

ARNI αναστολείς υποδοχέων αγγειοτενσίνης και νεπριλυσίνης

ARB Αναστολείς υποδοχέων αγγειοτενσίνης II

B Blockers β αποκλειστές

BNP νατριουρητικό πεπτίδιο τύπου B

BiV pacing Αμφικοιλιακή βηματοδότηση

CRT Θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού

CRTD Θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού με απινιδιστή

CRTP Θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού με βηματοδότηση χωρίς απινιδιστή

CTGF Αυξητικός παράγοντας συνδετικού ιστού

CSP conduction system pacing Βηματοδότηση του συστήματος αγωγής

CRP C-αντιδρώσα πρωτεΐνη

ESC Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία

European Heart Failure Atlas Survey Άτλας της Ένωσης Καρδιακής Ανεπάρκειας της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας

cGMP Κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη

GAD-7 Ερωτηματολόγιο Γενικευμένης Αγχώδους Διαταραχής -7

Heart Failure with reduced Ejection Fraction (HFrEF) Καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης

Heart Failure with midrange Ejection Fraction(HFmrEF) Καρδιακή ανεπάρκεια με ενδιάμεσου εύρους κλάσμα εξώθησης

Heart Failure with preserved Ejection Fraction (HFpEF) Καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης

Heart Failure with improved Ejection Fraction (HFimpEF) Καρδιακή ανεπάρκεια με βελτιωμένο κλάσμα εξώθησης

HFSA Ένωση Καρδιακής Ανεπάρκειας της Αμερικής

HRQoL Ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία

ICD Εμφυτεύσιμος καρδιομετατροπέας απινιδιστής

LBBB Left bundle branch block Αποκλεισμός Αριστερού σκέλους

LAHRS Latin American Heart Rhythm Society

LVEF Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας

MRA ανταγωνιστής αλδοστερόνης

MR Μιτροειδής βαλβίδας

MMPs Μεταλλοπρωτεϊνών θεμέλιας ουσίας

MLHFQ Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire

NYHA (New York Heart Association) Καρδιολογική Εταιρεία Νέας Υόρκης

NP νατριουρητικό πεπτίδιο

NO Μονοξειδίου του αζώτου

OPN Οστεοποντίνη

Pacemaker-induced Cardiomyopathy Καρδιομυοπάθεια που επάγεται από βηματοδότηση

PAP Πίεση στην πνευμονική αρτηρία

PCWP Πνευμονική τριχοειδική πίεση ενσφήνωσης

PHQ-9 Ερωτηματολόγιο Υγείας του Ασθενούς -9

QoL Ποιότητα ζωής

RBBB Αποκλεισμός δεξιού σκέλους

SGLT2 Αναστολείς συμμεταφοράς γλυκόζης νατρίου 2

TNF α Παράγοντας νέκρωσης όγκου άλφα

TGF β Αυξητικός ιστικός παράγοντας βήτα

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

- 1.1 Ορισμός - Γενικά Στοιχεία**
- 1.2 Ταξινόμηση καρδιακής ανεπάρκειας**
- 1.3 Διάγνωση καρδιακής ανεπάρκειας**
- 1.4 Επιδημιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας**
- 1.5 Αιτιολογία καρδιακής ανεπάρκειας και παράγοντες κινδύνου**
- 1.6 Θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας**

2. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΟΥ ΕΠΑΝΑΣΥΧΡΟΝΙΣΜΟΥ

- 2.1 Ιστορική αναδρομή και ανάπτυξη της θεραπείας καρδιακού επανασυγχρονισμού**
- 2.2 Παθοφυσιολογία δυσσυγχρονισμού**
- 2.3 Μηχανισμοί της θεραπείας καρδιακού επανασυγχρονισμού**
- 2.4 Τεχνικές πτυχές της θεραπείας καρδιακού επανασυγχρονισμού**
- 2.5 Στοιχεία από διάφορες υποαναλύσεις**
- 2.6 Ηλεκτροκαρδιογράφημα στη θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού**
- 2.7 Επιλογή αμφικολιακού συστήματος**
- 2.8 Καρδιακοί βιοδείκτες στη θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού**
- 2.9 Δείκτες φλεγμονής**

3. ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ, ΑΓΧΟΣ, ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

3.1. Ποιότητα ζωής

3.2. Άγχος

3.3. Κατάθλιψη

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

4. ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΚΑΙ ΑΓΧΟΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΕΛΑΒΑΝ ΣΥΣΚΕΥΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΡΔΙΑΚΟΥ ΕΠΑΝΑΣΥΓΧΡΟΝΙΣΜΟΥ ΚΑΙ ΔΕΝ ΕΙΧΑΝ ΑΠΙΝΙΔΩΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ 12 ΜΗΝΩΝ

4.1 Εισαγωγή

4.2 Πρωτόκολλο - Ασθενείς – Μέθοδοι

4.3 Αποτελέσματα

4.4 Συζήτηση

4.5 Συμπεράσματα

ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ABSTRACT

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

1.1 Ορισμός - Γενικά Στοιχεία

Η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) δεν είναι συγκεκριμένη ασθένεια, αλλά ένα κλινικό σύνδρομο με διαφορετική αιτιολογία και παθοφυσιολογία. Η ετερογένεια του συνδρόμου της ΚΑ αντανακλάται στην υπάρχουσα ποικιλία ορισμών και κατηγοριοποιήσεων, που με τη σειρά τους οδηγούν σε μεγάλη διακύμανση στις αναφερόμενες εκτιμήσεις εμφάνισης, νοσηλείας και θνησιμότητας της ΚΑ [1]. Αυτό καθιστά τον ορισμό της καρδιακής ανεπάρκειας πιο περίπλοκο από ασθένειες όπως ο καρκίνος [2]. Στις μέρες μας, οι διαθέσιμοι ορισμοί της ΚΑ είναι διφορούμενοι και δεν έχουν πλήρως καθιερωθεί. Ορισμένοι ορισμοί επικεντρώνονται στα διαγνωστικά χαρακτηριστικά του κλινικού συνδρόμου, ενώ άλλοι ορισμοί προσεγγίζουν τον ορισμό ως χαρακτηρισμό των αιμοδυναμικών και παθοφυσιολογικών πτυχών [3]. Επίσης, υπάρχει σημαντική διαφοροποίηση σε διαφορετικές πλατφόρμες και μια αυξανόμενη ανάγκη για τυποποίηση του ορισμού της ΚΑ [2].

Αναμφισβήτητα η ΚΑ είναι μια σημαντική καρδιαγγειακή νόσος λόγω του αυξανόμενου επιπολασμού της και του υψηλού ποσοστού θνησιμότητας. Είναι γνωστό πως σχετίζεται με ποικίλο φάσμα επιπλοκών, όπως επαναλαμβανόμενες νοσοκομειακές εισαγωγές, μακροχρόνιες νοσηλείες, επηρεασμένη ποιότητα ζωής, θανατηφόρες αρρυθμίες και θάνατο κατά την εξέλιξη της νόσου. Επιπλέον, μπορεί να είναι το τελικό στάδιο πολλών καρδιαγγειακών παθήσεων, συμπεριλαμβανομένου του εμφράγματος του μυοκαρδίου, της βαλβιδικής καρδιακής νόσου και διαφόρων καρδιομυοπαθειών. Λόγω αυτών των μοναδικών χαρακτηριστικών, έχουν αναπτυχθεί διάφορες φαρμακολογικές και μη θεραπείες, όχι μόνο για τη βελτίωση της υποκείμενης καρδιακής νόσου αλλά και για την πρόληψη των επανεισαγωγών και του θανάτου [4].

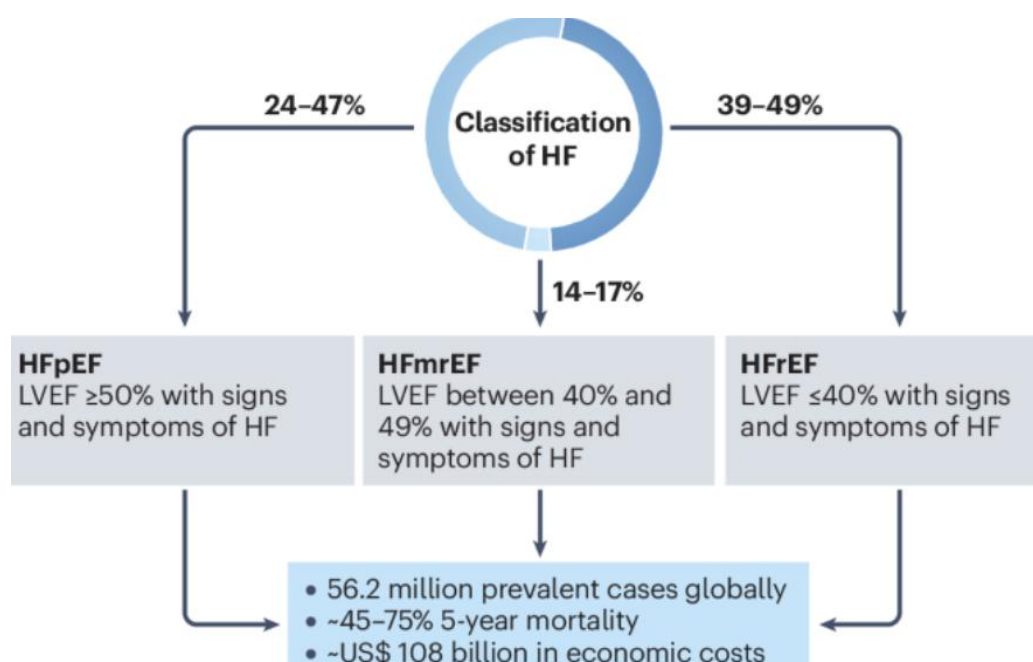
Ένας καθολικός ορισμός της ΚΑ είναι ζωτικής σημασίας για τους κλινικούς γιατρούς και το νοσηλευτικό προσωπικό που είναι επιφορτισμένοι με την φροντίδα των ασθενών αυτών, τους ερευνητές, τους διαχειριστές των υπηρεσιών υγειονομικής

περίθαλψης, τα ιδρύματα, τους νομοθέτες και τους ασφαλιστικούς φορείς [5]. Σε αυτό το πλαίσιο, ο αυξανόμενος επιπολασμός και η επίπτωση της ΚΑ, η αναγνώριση των αυξανόμενων ανισοτήτων στην υγειονομική περίθαλψη και οι ελλείψεις στη βέλτιστη θεραπεία της ΚΑ με στρατηγικές διαχείρισης και θεραπείες κατευθυνόμενες από τις Κατευθυντήριες Οδηγίες υπογραμμίζουν την ανάγκη για έναν καθολικά αναγνωρίσιμο ορισμό της ΚΑ [2-5]. Τα νέα επιστημονικά στοιχεία, που έρχονται στο φως της δημοσιότητας και αφορούν σε καινούριες αποτελεσματικές στρατηγικές πρόληψης και θεραπείας στην ΚΑ θα απαιτήσουν σαφήνεια. Αυτό αφορά τόσο στα διαφορετικά στάδια και/ή στις υποομάδες του κλάσματος εξώθησης (ΚΕ) της ΚΑ, όσο και στην ανάγκη για ακρίβεια στις διαγνώσεις των ασθενών αλλά και στις ενδείξεις θεραπείας. Η ανάγκη για βελτιωμένη επικοινωνία και κατανόηση του ορισμού της ΚΑ δεν αφορά μόνο στους ασθενείς αλλά και στην κοινή λήψη αποφάσεων και στις μεταβάσεις περίθαλψης μεταξύ διαφορετικών επιπέδων περίθαλψης και διαφορετικών επαγγελματιών υγείας. Τέλος απαιτείται αυξημένη αναγνώριση και έμφαση των τυπικών διαγνώσεων και τελικών καταληκτικών σημείων στο πλαίσιο της έρευνας, των κλινικών μελετών και των μητρώων ασθενών [2-7].

Συμπερασματικά λοιπόν φαίνεται πως η ΚΑ είναι ένα κλινικό σύνδρομο με συμπτώματα ή/και σημεία που προκαλούνται από μια δομική ή/και λειτουργική καρδιακή ανωμαλία και επιβεβαιώνεται από αυξημένα επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων και/ή αντικειμενικές ενδείξεις πνευμονικής ή συστηματικής συμφόρησης [2-8]. Συνοπτικά η ΚΑ ορίζεται ως οποιαδήποτε δομική ή/και λειτουργική βλάβη της εξώθησης αίματος από την καρδιά ή της υποδοχής του αίματος από την καρδιά, που οδηγεί σε ένα σύνθετο κλινικό σύνδρομο με τυπικά συμπτώματα και κλινικά σημεία [8-9] .

Το σύνδρομο της ΚΑ περιγράφηκε για πρώτη φορά ως μια αναδυόμενη επιδημία πριν από περίπου 25 χρόνια. Σήμερα, λόγω του αυξανόμενου πληθυσμού και της γήρανσης, ο συνολικός αριθμός ασθενών με ΚΑ εξακολουθεί να αυξάνεται. Η συχνότητα εμφάνισης έχει σταθεροποιηθεί και μπορεί ακόμη και να μειώνεται σε ορισμένους πληθυσμούς, αλλά ανησυχητικά αντίθετες τάσεις έχουν παρατηρηθεί στους σχετικά νέους ασθενείς, κάτι που πιθανώς να σχετίζεται με αύξηση της παχυσαρκίας. Επιπλέον, έχει συμβεί μια σαφής μετάβαση προς την ΚΑ με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (ΚΕΑΚ) (Εικόνα 1). Αν και αυτή η μετάβαση είναι εν μέρει τεχνητή, λόγω της βελτιωμένης αναγνώρισης της ΚΑ ως

διαταραχής που επηρεάζει ολόκληρο το φάσμα του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας, μπορεί να συνδέεται με την αυξανόμενη επίπτωση των ασθενειών που σχετίζονται με την παχυσαρκία και με τη γήρανση του πληθυσμού. Επίσης, τα στοιχεία δείχνουν ότι ο αριθμός των ασθενών με ΚΑ μπορεί να αυξάνεται σε χώρες του αναπτυσσόμενου κόσμου που αγωνίζονται κάτω από το διπλό βάρος των μεταδοτικών ασθενειών και των συνθηκών που συνδέονται με έναν δυτικού τύπου τρόπο ζωής. Αυτά τα ευρήματα, μαζί με την παρατήρηση ότι το ποσοστό θνησιμότητας της καρδιακής ανεπάρκειας μειώνεται πιο αργά από ότι σε προηγούμενες δεκαετίες, δείχνουν ότι δεν έχουμε φτάσει ακόμη στο τέλος της επιδημίας [1].



Εικόνα 1. Επιδημιολογία της ΚΑ με βάση το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας.

Η αυξανόμενη ηλικία του παγκόσμιου πληθυσμού, εκτός από τις αλλαγές στον τρόπο ζωής, έχει οδηγήσει σε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων παγκοσμίως και η ΚΑ δεν αποτελεί εξαίρεση. Ένα μεγάλο μέρος του παγκόσμιου πληθυσμού εμφανίζει παράγοντες κινδύνου για ΚΑ [10]. Η στεφανιαία νόσος (ΣΝ), η υπέρταση, οι βαλβιδοπάθειες και οι αρρυθμίες είναι κοινές αιτίες ΚΑ. Η υπέρταση, η παχυσαρκία, η αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσος, ο προδιαβήτης

και ο διαβήτης είναι επίσης σημαντικοί παράγοντες κινδύνου με υψηλό σχετικό κίνδυνο και υψηλό επιπολασμό [11]. Στις αναπτυσσόμενες χώρες, μπορεί να υπάρχουν ορισμένες πρόσθετες αιτιολογίες για την ΚΑ, συμπεριλαμβανομένης της ρευματικής νόσου των βαλβίδων και των λοιμωδών ασθενειών (όπως η νόσος Chagas, η νόσος του Lyme και το HIV-AIDS). Η διαχείριση των προαναφερθέντων παραγόντων κινδύνου μπορεί να διαδραματίσει κρίσιμο ρόλο στην πρόληψη και τη θεραπεία καρδιαγγειακών νοσημάτων που οδηγούν σε ΚΑ [9].

Οι Κατευθυντήριες Οδηγίες για την ΚΑ δημοσιεύονται και ακολουθούνται εδώ και αρκετά χρόνια στις ΗΠΑ και στην Ευρώπη, με σκοπό να παρέχουν στους εργαζομένους στον τομέα της υγείας, ιδιαίτερα στους γιατρούς, τη νεότερη βιβλιογραφική τεκμηρίωση σχετικά με τη διαχείριση της ΚΑ και να τους βοηθούν στη λήψη αποφάσεων μέσω των πιο ενημερωμένων στοιχείων. Οι Κατευθυντήριες Οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC) που δημοσιεύθηκαν το 2021 και οι Κατευθυντήριες Οδηγίες του Αμερικανικού Κολλεγίου Καρδιολογίας/Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας/Ένωση Καρδιακής Ανεπάρκειας της Αμερικής (ACC/AHA/HFSA) που δημοσιεύθηκαν το 2022 είναι οι πιο πρόσφατες κλινικές οδηγίες για τη διαχείριση ασθενών με ΚΑ [9].

1.2. Ταξινόμηση καρδιακής ανεπάρκειας

Η ΚΑ αποτελεί ένα ετερογενές σύνδρομο και τόσο η διάγνωση όσο και η κατηγοριοποίηση των ασθενών στην επιδημιολογική έρευνα αποτελούν ιδιαίτερη πρόκληση. Στην αξιολόγηση των ασθενών με ΚΑ 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, ενώ χρησιμοποιείται σε όλες τις κλινικές μελέτες [12]. Έτσι, οι ασθενείς ταξινομούνται σε τέσσερις κατηγορίες, ανάλογα με τα υποκειμενικά συμπτώματα που παρουσιάζουν στη σωματική τους δραστηριότητα [13].

Κλάση 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.

Κλάση II : Σωματική άσκηση με ήπιους περιορισμούς, κατά την οποία οι ασθενείς παρουσιάζουν συμπτώματα στη διάρκεια ασκήσεων ήπιας έντασης.

Κλάση 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.

Κλάση IV : Σε αυτό το στάδιο οι ασθενείς παρουσιάζουν συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας ακόμη και σε φάση ηρεμίας, ενώ διαπιστώνεται αδυναμία στην αυτοεξυπηρέτησή τους.

Η ταξινόμηση κατά NYHA χρησιμοποιείται για τον χαρακτηρισμό των συμπτωμάτων και της λειτουργικής ικανότητας ασθενών με συμπτωματική (στάδιο Γ) ΚΑ ή προχωρημένη ΚΑ (στάδιο Δ). Ουσιαστικά είναι μια υποκειμενική αξιολόγηση από έναν κλινικό ιατρό και μπορεί να αλλάξει με την πάροδο του χρόνου. Αν και η εγκυρότητα της μπορεί να είναι περιορισμένη, η λειτουργική ταξινόμηση κατά NYHA είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας θνησιμότητας και χρησιμοποιείται ευρέως στην κλινική πρακτική για τον προσδιορισμό της καταλληλότητας των ασθενών για τις διάφορες στρατηγικές θεραπείας. Οι κλινικοί γιατροί προσδιορίζουν την κλάση κατά NYHA κατά την έναρξη της θεραπείας μετά την αρχική διάγνωση και μετά τη θεραπεία εν μέσω της συνεχούς φροντίδας των ασθενών με ΚΑ. Αν και ένας ασθενής με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια (στάδιο Γ) μπορεί να γίνει ασυμπτωματικός με τη θεραπεία (κλάση I NYHA), αυτός ο ασθενής θα εξακολουθεί να κατηγοριοποιείται ως σταδίου Γ ΚΑ. Οι ασθενείς με ΚΑ σταδίου Γ μπορούν να ταξινομηθούν ανάλογα με την εξέλιξη των συμπτωμάτων τους [12-14].

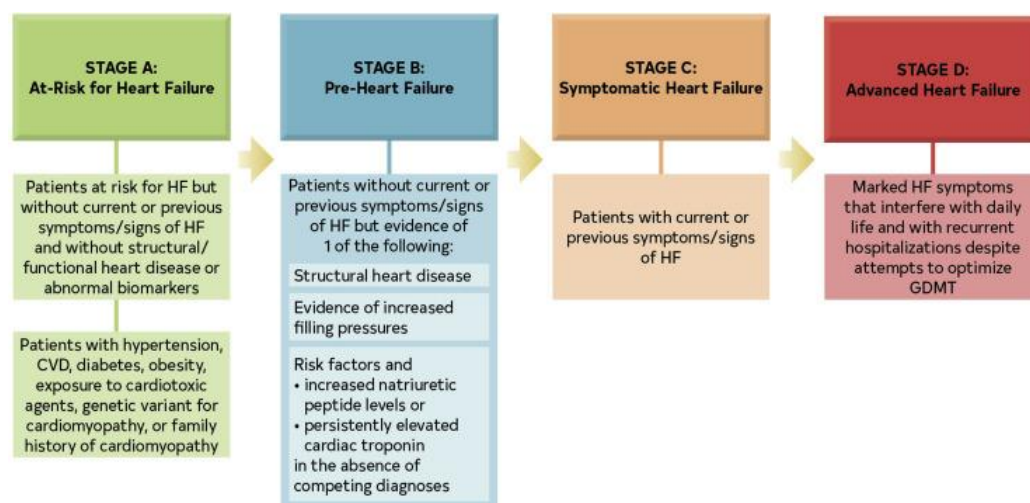
Οι οδηγίες ACC/AHA/HFSA του 2021 προτείνουν τέσσερα στάδια ΚΑ (Εικόνα 2) ενώ τονίζουν την ανάπτυξη και την εξέλιξη της νόσου αφού τα προχωρημένα στάδια σχετίζονται με μειωμένη επιβίωση. Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις σε κάθε στάδιο στοχεύουν στην τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου (στάδιο Α), στη θεραπεία του κινδύνου και της δομικής καρδιακής νόσου για την πρόληψη της καρδιακής ανεπάρκειας (στάδιο Β) και στη μείωση των συμπτωμάτων, της νοσηρότητας και της θνησιμότητας (στάδια Γ και Δ). Οι ορολογίες που παρατίθενται αφορούν τα στάδια της

ΚΑ και προτείνονται για την διαχείριση του εξελισσόμενου ρόλου των βιοδεικτών και των δομικών αλλαγών της καρδιακής νόσου που υφίστανται οι ασθενείς που κινδυνεύουν να αναπτύξουν ΚΑ [2,14].

Το **Στάδιο Α** αναφέρεται σε ασθενείς «σε κίνδυνο για ΚΑ» χωρίς συμπτώματα, δομική καρδιακή νόσο ή αυξημένους καρδιακούς βιοδείκτες τοιχωματικής τάσης ή βλάβης που έχουν παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου όπως υπέρταση, αθηροσκλήρωση, διαβήτης, μεταβολικό σύνδρομο ή παχυσαρκία.

Το **Στάδιο Β** θεωρείται «προ-ΚΑ», που σημαίνει ότι δεν υπάρχουν συμπτώματα ή σημεία ΚΑ, αλλά υπάρχει ένα από τα ακόλουθα:

- (1) δομική καρδιακή νόσος.
- (2) στοιχεία που υποδηλώνουν αυξημένες πιέσεις πλήρωσης.
- (3) ασθενείς με παράγοντες κινδύνου και αυξημένα επίπεδα νατριουρητικού πεπτιδίου τύπου Β (BNP) ή αυξημένη καρδιακή τροπονίνη.



Εικόνα 2. Στάδια καρδιακής ανεπάρκειας κατά ACC/AHA/HFSA.

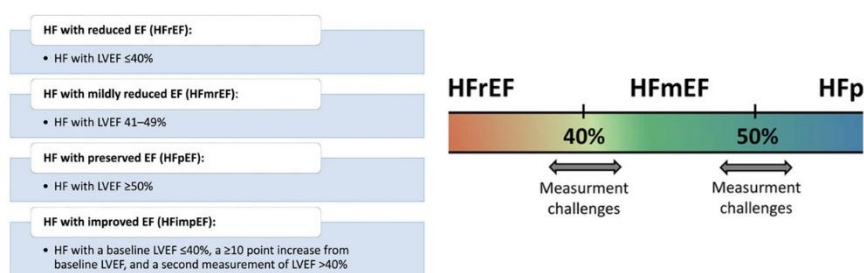
Οι ασθενείς με δομική καρδιακή νόσο με τρέχοντα ή προηγούμενα συμπτώματα ΚΑ είναι γνωστοί ως «συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια» και **Στάδιο Γ**.

Η «προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια» αναφέρεται σε ασθενείς με έντονα συμπτώματα ΚΑ με επαναλαμβανόμενες νοσηλίες παρά την βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή που τα συμπτώματά τους δυσχεραίνουν την καθημερινότητά τους. Αυτοί οι ασθενείς κατηγοριοποιούνται στο στάδιο Δ [2,9].

Μια ακόμα μέθοδος ταξινόμησης όπως προαναφέρθηκε εφαρμόζεται ευρέως με βάση το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (Εικόνα 3). Στην προκειμένη περίπτωση η ΚΑ μπορεί να ταξινομηθεί στις ακόλουθες κατηγορίες:

- [1] Καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (Heart Failure with reduced Ejection Fraction, **HFrEF**), που παλιότερα αναφερόταν και ως συστολική, όπου το κλάσμα εξώθησης είναι μικρότερο ή ίσο του 40%.
- [2] Καρδιακή ανεπάρκεια με ενδιάμεσου εύρους κλάσμα εξώθησης (Heart Failure with midrange Ejection Fraction, **HFmrEF**), όπου το κλάσμα εξώθησης είναι μεταξύ 41% και 49%.
- [3] Καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (Heart Failure with preserved Ejection Fraction, **HFpEF**), που παλιότερα αναφερόταν και ως διαστολική, όπου το κλάσμα εξώθησης είναι μεγαλύτερο ή ίσο του 50% [2].

Ταξινόμηση της ΚΑ με βάση το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας



Εικόνα 3. Ταξινόμηση της καρδιακής ανεπάρκειας με βάση το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας.

Πάνω από το 40% των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια διαγιγνώσκονται με HFpEF (Εικόνα 1), ενώ είναι πιο συχνή σε ηλικιωμένα άτομα, που εμφανίζουν

πολλαπλές συννοσηρότητες, όπως υπέρταση, παχυσαρκία, διαβήτης και κολπική μαρμαρυγή.

Τύπος ΚΑ	Κριτήρια ACC/AHA/HFSA	Κριτήρια ESC
HFrEF	$LVEF \leq 40\%$	$KEAK \leq 40\%$
HFimpEF	Προηγούμενο $LVEF \leq 40\%$ και παρακολούθηση $LVEF > 40\%$	N/A
HFmrEF	$KEAK\ 41\%–49\%$ και αποδείξεις αυτόματων ή προκλητών αυξημένων πιέσεων πλήρωσης ΑΚ	$KEAK\ 41\%–49\%$
HFpEF	$KEAK \geq 50\%$ και ένδειξη αυτόματης ή προκλητής αυξημένης πίεσης πλήρωσης ΑΚ	$KEAK \geq 50\%$ και αντικειμενικές ενδείξεις καρδιακών δομικών και/ή λειτουργικών ανωμαλιών που συνάδουν με την παρουσία διαστολικής δυσλειτουργίας ΑΚ/αυξημένων πιέσεων πλήρωσης ΑΚ,, συμπεριλαμβανομένων αυξημένων νατριουρητικών πεπτιδίων

Πίνακας 1. Κριτήρια για την ταξινόμηση καρδιακής ανεπάρκειας με βάση το ΚΕ της αριστερής κοιλίας.

Τέλος, ακόμα μία κατηγοριοποίηση της χρόνιας ΚΑ, είναι η ακόλουθη:

1. **Ανεπάρκεια αριστερής κοιλίας**, κατά την οποία μειώνεται η ισχύς της αριστερής κοιλίας, που είναι υπεύθυνη για την άντληση αίματος σε όλο το σώμα. Διακρίνεται σε:

i. **Συστολική ανεπάρκεια**, κατά την οποία παρατηρείται ελάττωση της συσταλτικότητας και αύξηση των διαστάσεων της αριστερής κοιλίας. Επομένως η αριστερή κοιλία δεν διαθέτει επαρκή δύναμη για την ώθηση αρκετής ποσότητας αίματος στην συστηματική κυκλοφορία.

ii. **Διαστολική ανεπάρκεια**, η οποία οφείλεται σε διαταραχές στην πλήρωση της αριστερής κοιλίας.

2. **Ανεπάρκεια δεξιάς κοιλίας**, κατά την οποία αυξάνονται οι διαστάσεις και ελαττώνεται η συστολική λειτουργία της δεξιάς κοιλίας. Οπότε παρουσιάζεται πρόβλημα στη δεξιά κοιλία, η οποία είναι υπεύθυνη για τη διοχέτευση του αίματος στους πνεύμονες.

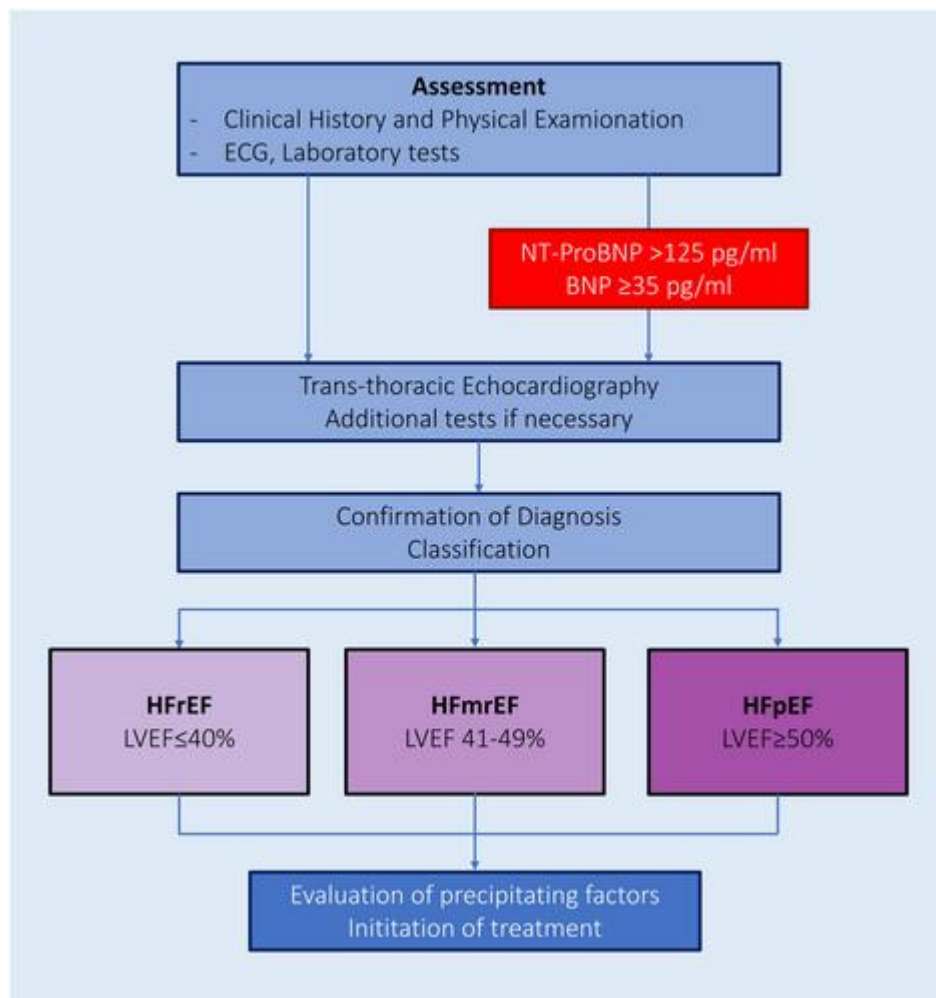
3. **Αμφικοιλιακή καρδιακή ανεπάρκεια**, που αποτελεί συνήθως το τελικό στάδιο της χρόνιας συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας και επηρεάζονται και οι δύο κοιλίες.

1.3. Διάγνωση καρδιακής ανεπάρκειας

Το ΚΕΑΚ θεωρείται ως ένας κλινικά χρήσιμος φαινοτυπικός δείκτης ενδεικτικός των υποκείμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών και της ανταπόκρισης στη θεραπεία της ΚΑ [1]. Για την ΚΑ με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HF_rEF), όπως προαναφέρθηκε το κύριο διαγνωστικό κριτήριο παραμένει το ΚΕΑΚ $\leq 40\%$ [8]. Ωστόσο, υπάρχει μεγαλύτερη διαμάχη και σύγχυση καμιά φορά στις άλλες κατηγορίες ΚΑ, όπως στην ΚΑ με ήπια μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HF_{mr}EF) και την ΚΑ με διατηρημένο κλάσμα (HF_{pr}EF). Νέα διαγνωστικά κριτήρια έχουν προταθεί εκ μέρους της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC) συμπεριλαμβανομένων των

υπερηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων και της χρήσης νατριουρητικών πεπτιδίων (NPs) [8]. Παρ' όλα αυτά, αν δεν μπορεί να γίνει οριστική διάγνωση, μπορεί να χρησιμοποιείται δοκιμασία κόπωσης και στεφανιογραφικός έλεγχος [15].

Ένας διαγνωστικός αλγόριθμος για οξεία και χρόνια ΚΑ παρέχεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESC του 2022 (Εικόνα 4). Η χρήση NPs συνιστάται για τον αποκλεισμό της ΚΑ, αλλά δεν είναι διαγνωστική, καθώς η θετική προγνωστική της αξία είναι χαμηλή. Η διαγνωστική ακρίβεια των NPs είναι ιδιαίτερα μειωμένη σε ηλικιωμένα άτομα με οξεία δύσπνοια, καθώς δεν μπορούν να διακρίνουν την καρδιακή από την αναπνευστική προέλευση. Πέρα από την ηλικία, πολλαπλές μεταβλητές επηρεάζουν τις τιμές των NPs, όπως το φύλο, η παχυσαρκία και ο καρδιακός ρυθμός, όπως κολπική μαρμαρυγή με υψηλή συχνότητα [16].



Εικόνα 4. Διαγνωστικός αλγόριθμος διάγνωσης καρδιακής ανεπάρκειας.

Όπως προαναφέρθηκε στην αρχική αξιολόγηση της ΚΑ, είναι απαραίτητο να εξεταστούν τα NPs και να διεξαχθεί ηχωκαρδιογραφία [4]. Τόσο το νατριουρητικό πεπτίδιο τύπου Β (BNP) όσο και το Ν-τερματικό pro-BNP (NT-proBNP) έχουν διαγνωστική ισχύ και είναι χρήσιμα τόσο σε HFrEF όσο και σε HFpEF. Το BNP είναι μια πρωτεΐνη που παράγεται από τα κύτταρα του καρδιακού μυός ως προορμόνη (proBNP) και απελευθερώνεται ως απόκριση στην κοιλιακή διαστολή και την υπερφόρτωση πίεσης. Η προορμόνη αυτή διασπάται από μια πρωτεάση και εκκρίνεται ως το φυσιολογικά ενεργό τερματικό θραύσμα C (BNP) και το ανενεργό Ν-τερματικό θραύσμα (NT-proBNP), το οποίο έχει μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής από το BNP [17].

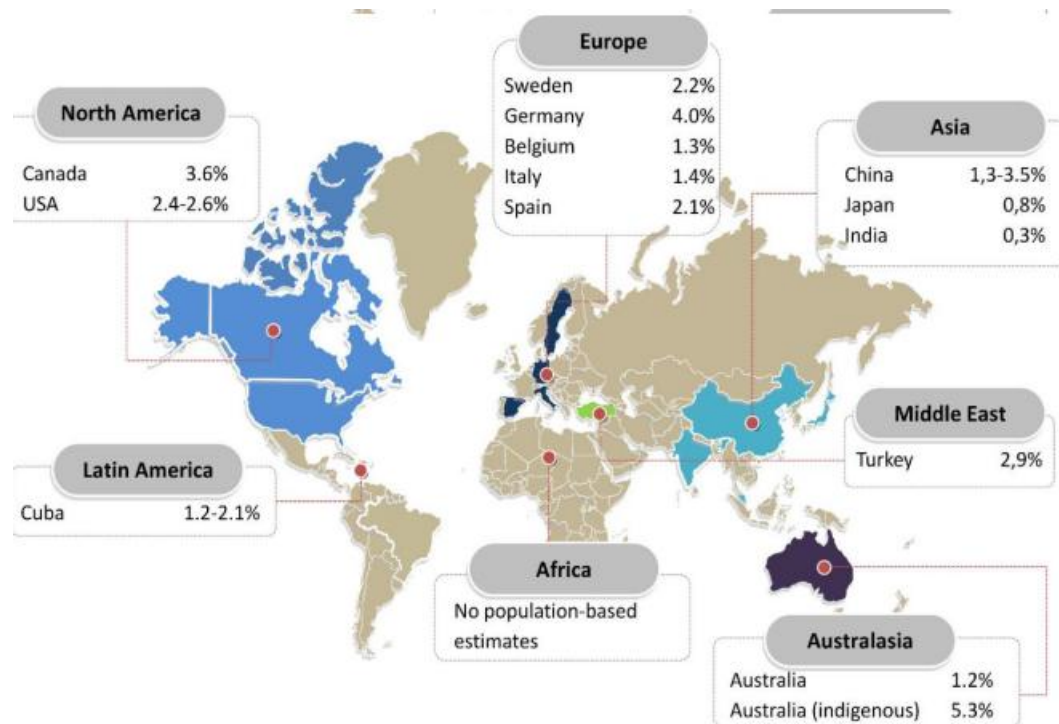
Σε περιπτώσεις όπου ο υπέρηχος δεν είναι άμεσα διαθέσιμος, η εξέταση των NPs επιτρέπει την ταυτοποίηση ασθενών που χρειάζονται περαιτέρω καρδιολογική εκτίμηση, προσδιορίζοντας την πιθανότητα ΚΑ. Σε ασθενείς με τιμές NPs κάτω από το όριο, η ΚΑ μπορεί να αποκλειστεί επειδή η αρνητική προγνωστική αξία των NPs είναι πολύ υψηλή (0,94 έως 0,98). Από την άλλη πλευρά, η θετική προγνωστική αξία είναι σχετικά χαμηλή (0,66 έως 0,67). Επομένως η χρήση των NPs είναι κατάλληλη για τον αποκλεισμό της καρδιακής ανεπάρκειας, αλλά όχι για την επιβεβαίωση της διάγνωσης [4].

Ο υπέρηχος καρδιάς είναι ίσως η πιο χρήσιμη εξέταση που παρέχει άμεσες πληροφορίες, συμπεριλαμβανομένης της συστολικής και διαστολικής λειτουργίας της αριστερής και της δεξιάς κοιλίας, του μεγέθους των κοιλοτήτων, του πάχους των τοιχωμάτων και των ανωμαλιών των βαλβίδων (Εικόνα 4). Με τον τρόπο αυτό μπορεί να επιτευχθεί η ακριβής διάγνωση της ΚΑ και να δημιουργηθεί ένα πλάνο θεραπείας με βάση τα υπερηχωκαρδιογραφικά ευρήματα [4].

Η ΚΑ παραμένει μια νόσος με κακή έκβαση, συγκρίσιμη, αν όχι χειρότερη, με αυτή των πιο κοινών καρκίνων [16]. Οι επαναλαμβανόμενες νοσηλείες και γενικά τα επεισόδια επιδείνωσης της ΚΑ αποτελούν γεγονότα σημαντικά στην κλινική πορεία των ασθενών και ακολουθούνται από αξιοσημείωτη αύξηση των επανεισαγωγών και της θνησιμότητας [18].

1.4. Επιδημιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας

Πολλά εκατομμύρια άνθρωποι ζουν με ΚΑ παγκοσμίως και η επίπτωσή της αναμένεται να αυξηθεί με τη γήρανση του πληθυσμού και τις βελτιωμένες διαγνωστικές μεθόδους. Η ΚΑ επιφέρει ήδη τεράστια οικονομική επιβάρυνση στα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης, με την Ευρώπη και τις ΗΠΑ να διαθέτουν το 1-2% των ετήσιων προϋπολογισμών τους για την υγειονομική περίθαλψη [19]. Στις ανεπτυγμένες χώρες, ο επιπολασμός της ΚΑ υπολογίζεται γενικά στο 1% έως 2% του γενικού ενήλικου πληθυσμού (Εικόνα 5). Παρά τις διακυμάνσεις στα διαγνωστικά κριτήρια, οι περισσότερες μελέτες υπολόγισαν ότι οι μισοί και περισσότεροι από ασθενείς με ΚΑ στο γενικό πληθυσμό έχουν διατηρημένο ΚΕΑΚ και ότι αυτό το ποσοστό αυξάνεται [1]. Οι προβλέψεις υπολογίζουν ότι έως το 2030, επιπλέον 8 εκατομμύρια άνθρωποι ηλικίας άνω των 18 ετών θα έχουν προσβληθεί από ΚΑ. Η εκτίμηση του επιπολασμού της προχωρημένης ΚΑ παραμένει μια επιδημιολογική πρόκληση ως αποτέλεσμα της σχετικά χαμηλής επίπτωσης της πάθησης και της εξάρτησης του ορισμού από μια εξελισσόμενη σειρά θεραπειών [20]. Πολλά αναπτυσσόμενα έθνη βρίσκονται στη μέση μιας επιδημιολογικής μετάβασης, καθώς το βάρος των ασθενειών μετατοπίζεται ταχέως από ασθένειες που σχετίζονται με διατροφικές ελλείψεις και λοιμώξεις, σε εκφυλιστικές χρόνιες ασθένειες που παρατηρούνται στον ηλικιωμένο πληθυσμό. Εξαιρουμένης της υποσαχάριας Αφρικής, τα ποσοστά θανάτων από μη μεταδοτικές ασθένειες όπως η ΚΑ αυξάνονται παγκοσμίως [21].



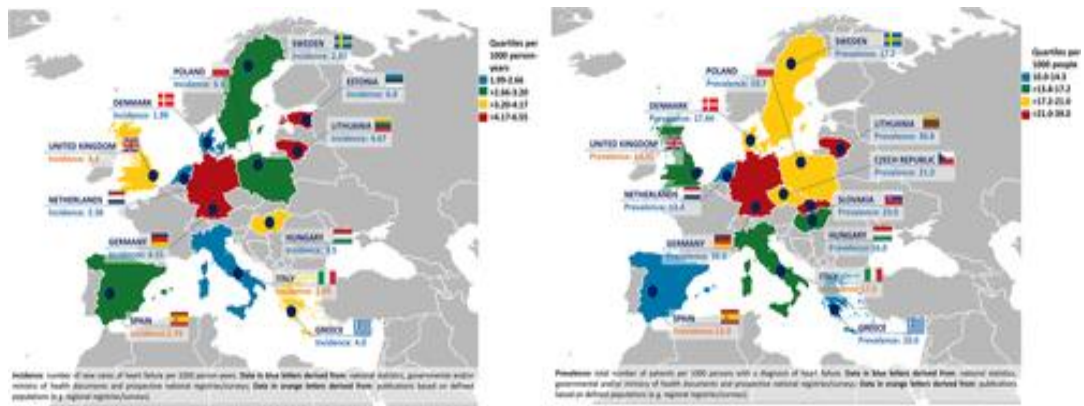
Εικόνα 5. Ο επιπολασμός της ΚΑ σε παγκόσμιο επίπεδο.

Στην Ευρώπη, ο επιπολασμός της ΚΑ αναφέρεται στο 1–2%, ενώ η επίπτωσή της είναι περίπου 5/1000 στους ενήλικες. Κάθε χρόνο καταγράφονται περίπου 3,6 εκατομμύρια νέα περιστατικά, και αναμένεται να υπάρξει αύξηση των κρουσμάτων κατά 46% τα επόμενα 15-20 χρόνια. Σημειώτέο πως ένα μεγάλο μέρος του παγκόσμιου πληθυσμού παρουσιάζει παράγοντες κινδύνου για ΚΑ [9]. Ο εκτιμώμενος επιπολασμός της ΚΑ στη Γερμανία με βάση τα στοιχεία υγειονομικής περίθαλψης άνω των 3 εκατομμυρίων κατοίκων ήταν 4% τόσο για τους άνδρες όσο και για τις γυναίκες. Με βάση δεδομένα πρωτοβάθμιας περίθαλψης στο Βέλγιο, ο επιπολασμός της ΚΑ ήταν 1,2% στους άνδρες και 1,3% στις γυναίκες το 2015. Επίσης, σε μια πληθυσμιακή μελέτη, που πραγματοποιήθηκε στο Ηνωμένο Βασίλειο χρησιμοποιώντας δεδομένα ρουτίνας πρωτοβάθμιας περίθαλψης 4 εκατομμυρίων ατόμων, ο επιπολασμός ήταν 1,6% [1]. Επιπλέον, σχεδόν ένα εκατομμύριο άνθρωποι ζουν με ΚΑ στο Ηνωμένο Βασίλειο και ο επιπολασμός προβλέπεται να αυξηθεί κατά περίπου 50% τα επόμενα 25 χρόνια κυρίως λόγω της γήρανσης του πληθυσμού [22].

Στην Ευρώπη, το 1-2% του ενήλικου πληθυσμού έχει διαγνωστεί με ΚΑ, με ποσοστό μεγαλύτερο του 10% να αφορά άτομα ηλικίας μεγαλύτερης ή ίσης των 70 ετών σύμφωνα με έρευνες που πραγματοποιήθηκαν τις τελευταίες δύο δεκαετίες [19]. Μάλιστα, ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου σε άτομα άνω των 55 ετών αγγίζει το 33% για τους άνδρες και το 28% για τις γυναίκες. Δεδομένης της αύξησης του μέσου όρου ζωής των ατόμων, της επικράτησης περισσότερων παραγόντων κινδύνου και της μακροχρόνιας επιβίωσης μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, αναμένεται ιδιαίτερα αυξημένος επιπολασμός της νόσου παγκοσμίως. Ωστόσο, όπως τονίστηκε πρόσφατα, η ΚΑ συχνά μένει αδιάγνωστη, και έτσι ο επιπολασμός της μπορεί να φτάνει ήδη το 4% [23].

Εφαρμόζοντας έναν ευρύτερο ορισμό της ΚΑ μπορεί να αναμένεται ότι όχι μόνο θα εκτιμηθεί υψηλότερος επιπολασμός από αυτόν που χρησιμοποιεί ο αυστηρός ορισμός, αλλά και αυξημένη απόκλιση μεταξύ των χωρών. Η πρόσφατη πληθυσμιακή μελέτη European Heart Failure Atlas Survey πράγματι βρήκε διακυμάνσεις στον επιπολασμό μεταξύ των χωρών (1,2–3,9%), πιθανώς λόγω των διαφορετικών πρακτικών αναφοράς και των διαγνωστικών εργαλείων, της διακύμανσης της μέσης ηλικίας του πληθυσμού και ίσως το πιο σημαντικό, των διαφορών στις ομάδες παραγόντων κινδύνου [19].

Ο Άτλας της Ένωσης Καρδιακής Ανεπάρκειας της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας καλύπτει τη γεωγραφική περιοχή της Ευρώπης, της Μεσογείου, της Μέσης Ανατολής και ορισμένων από τις χώρες της πρώην Σοβιετικής Ένωσης. Λήφθηκαν απαντήσεις από 42 από τις 44 προσκεκλημένες χώρες (ποσοστό ανταπόκρισης 95,5%), που περιλαμβάνουν συνολικό πληθυσμό άνω των 800 εκατομμυρίων ατόμων (Εικόνα 6). Μόνο η Γαλλία και το Λουξεμβούργο δεν απάντησαν. Τα ποσοστά ανταπόκρισης ανά χώρα κυμαίνονταν από 29% έως 76% για τις επιδημιολογικές μεταβλητές. Η διάμεση ετήσια επίπτωση ΚΑ ανά 1.000 άτομα-έτη ήταν 3,20 (IQR 2,66–4,17) περιπτώσεις, που κυμαίνονταν από <2 στην Ιταλία έως ≥6 στην Εσθονία και τη Γερμανία. Ο διάμεσος επιπολασμός της ΚΑ ανά 1.000 άτομα ήταν 17,20 (IQR 14,30–21) περιπτώσεις που κυμαίνονταν από ≤12 στην Ελλάδα και την Ισπανία έως >30 στη Λιθουανία και τη Γερμανία [24].



Εικόνα 6. Άτλας της Ευρωπαϊκής Ένωσης Καρδιακής Ανεπάρκειας.

Η ΚΑ προσβάλλει 6,2 εκατομμύρια Αμερικανούς ενήλικες, με επίπτωση που προσεγγίζει το 21 ανά 1.000 άτομα πληθυσμού μετά την ηλικία των 65 ετών [20]. Στις ΗΠΑ, η επίπτωση της ΚΑ μειώθηκε από 35,7 ανά 1000 το 2011 σε 26,5 ανά 1000 το 2016 μεταξύ των δικαιούχων του Medicare (δηλαδή ασφαλισμένα άτομα > 65 ετών) [25]. Ο αριθμός των ετήσιων θανάτων από ΚΑ αυξήθηκε επίσης στη συγκεκριμένη χώρα κατά περίπου 13% από το 2009 έως το 2014. Πάνω από μια δεκαετία πριν, μια συγχρονική ανάλυση με βάση τον πληθυσμό της κομητείας Olmsted της Μινεσότα, έδειξε ότι η προχωρημένη ΚΑ επηρέασε το 0,2% του πληθυσμού (περίπου 13.000 άτομα), ενώ δεδομένα από το εθνικό μητρώο ADHERE (Οξεία Μη Αντιρροπούμενη Καρδιακή Ανεπάρκεια) έδειξαν επιπολασμό πιο κοντά στο 5% μεταξύ των νοσηλευόμενων ασθενών (περίπου 23.000 άτομα). Ωστόσο, με το παγκόσμιο φορτίο της ΚΑ να αυξάνεται, η προχωρημένη νόσος αναμφίβολα θα αυξάνεται παράλληλα. Πράγματι, πρόσφατες δημοσιεύσεις δείχνουν ότι το 2019, περισσότεροι από 3.000 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με συσκευή υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας (LVAD), και περισσότεροι από 3.000 ασθενείς υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση καρδιάς στις ΗΠΑ, με επιπλέον 3.500 ασθενείς να αναμένουν στην λίστα για μεταμόσχευση [20].

Η ΚΑ είναι μια πάθηση που δεν εξαπλώνεται αποκλειστικά στην Ευρώπη και τις Η.Π.Α αλλά έχει παγκόσμια εξάπλωση. Αρκετές μελέτες αξιολόγησαν τα χαρακτηριστικά της σε διάφορες περιοχές του κόσμου. Οι Ασιάτες ασθενείς με ΚΑ είναι νεότεροι και έχουν διαφορετικούς παράγοντες κινδύνου σε σύγκριση με τους

Δυτικούς ασθενείς. Σε μια ανάλυση του πληθυσμιακού μητρώου ASIAN-HF, ο επιπολασμός του διαβήτη κυμαινόταν μεταξύ 34,1% στους Ιάπωνες / Κορεάτες και 51,9% στους Μαλαισιανούς ασθενείς. Η αύξηση του κινδύνου θανάτου και των νοσηλειών με ΚΑ που σχετίζονται με διαβήτη παρέμεινε σημαντική και ανεξάρτητη από την εθνικότητα σε πολυπαραγοντική ανάλυση (σχετικός κίνδυνος [HR] 1,37, 95% [CI] 1,19–1,57 για νοσηλεία ΚΑ ή θάνατο). Όπως τονίσθηκε τα επιδημιολογικά δεδομένα διαφέρουν στους Ασιάτες ασθενείς σε σύγκριση με τους Ευρωπαίους. Για παράδειγμα αξιολογήθηκε η ακρίβεια των δημοσιευμένων μοντέλων πρόβλεψης για την πρόβλεψη της θνησιμότητας σε ασθενείς Βρετανούς έναντι Ιαπώνων. Ενώ αυτά τα μοντέλα ήταν μέτρια ακριβή στους Βρετανούς ασθενείς, υπερεκτίμησαν σταθερά τη θνησιμότητα των Ιαπώνων με συνέπεια την καλύτερη πρόγνωση των τελευταίων [16].

Από τα προαναφερθέντα καταλαβαίνουμε ότι τις τελευταίες δεκαετίες η ΚΑ 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 άλλες δομικές καρδιακές παθήσεις και από την άλλη, στην γενικότερη αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης των ανθρώπων. Όσον αφορά την Ελλάδα, ο επιπολασμός της νόσου στο γενικό πληθυσμό υπολογίζεται σε 3-20 ασθενείς ανά 1,000 άτομα. Σε επιμέρους όμως ηλικιακές ομάδες ο αριθμός αυτός αυξάνεται δραματικά, 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.

Η χρήση των πόρων και το κόστος που σχετίζεται με την ΚΑ συμβάλλουν σημαντικά στην επιβάρυνση της εθνικής υγειονομικής περίθαλψης και έτσι η ΚΑ παραμένει μια από τις πιο δαπανηρές χρόνιες ασθένειες. Στις ΗΠΑ, περίπου 900.000 νοσηλείες πραγματοποιούνται ετησίως για ΚΑ ενώ ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών διατρέχουν ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο νοσηλειών και θανάτου που σχετίζονται με ΚΑ. Περίπου το 50% των ασθενών που νοσηλεύονται για ΚΑ εισάγονται ξανά εντός 6 μηνών από το εξιτήριο και σχεδόν το 30% πεθαίνει μέσα σε ένα χρόνο. Έχει υπολογιστεί ότι το άμεσο κόστος που σχετίζεται με την ΚΑ στις ΗΠΑ θα αυξηθεί σε σχεδόν 70 δισεκατομμύρια δολάρια έως το 2030. Το εκτιμώμενο έμμεσο κόστος, συμπεριλαμβανομένης της απώλειας της παραγωγικότητας της εργασίας και των

αλλαγών που απαιτούνται σε οικογενειακό επίπεδο λόγω της νοσηρότητας που σχετίζεται με ΚΑ και της πρόωρης θνησιμότητας εκτιμάται σε 9,8 δισεκατομμύρια δολάρια [26].

Το κόστος νοσηλείας είναι συχνά το μεγαλύτερο συστατικό του συνολικού ιατρικού κόστους. Στις ΗΠΑ, οι νοσηλείες αντιπροσωπεύουν το 68% του συνολικού κόστους υγειονομικής περίθαλψης για ΚΑ. Πολλαπλές μελέτες έχουν δείξει ότι το κόστος νοσηλείας αυξάνεται με την επιδείνωση της σοβαρότητας της νόσου και των συννοσηροτήτων. Οι επανεισαγωγές στο νοσοκομείο μετά την αρχική διάγνωση ΚΑ συμβάλλουν επίσης στο κόστος νοσηλείας. Εντός 30 ημερών από την έξοδο από το νοσοκομείο, έως και 25% των ασθενών εισάγονται ξανά, ενώ τα ποσοστά επανεισαγωγής αυξάνονται στο 65% ένα χρόνο μετά το αρχικό εξιτήριο [26].

1.5. Αιτιολογία καρδιακής ανεπάρκειας και παράγοντες κινδύνου

Η ΣΝ, η υπέρταση, οι βαλβιδοπάθειες και οι αρρυθμίες είναι κοινές αιτίες ΚΑ. Η παχυσαρκία, η αθηροσκληρωτική αγγειακή νόσος, ο προδιαβήτης και ο διαβήτης είναι επίσης σημαντικοί παράγοντες κινδύνου με υψηλό σχετικό κίνδυνο και υψηλό επιπολασμό [9].

Ένα ευρύ φάσμα καρδιακών παθήσεων, κληρονομικών ανωμαλιών και συστηματικών ασθενειών μπορεί να οδηγήσει σε ΚΑ. Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να έχουν μικτές αιτιολογίες οι οποίες δεν αλληλοαποκλείονται, ενώ οι αιτιολογίες της ΚΑ διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των αναπτυγμένων και των αναπτυσσόμενων χωρών. Περισσότερα από τα δύο τρίτα όλων των περιπτώσεων ΚΑ μπορούν να αποδοθούν σε τέσσερις υποκείμενες παθήσεις: ισχαιμική καρδιοπάθεια, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, υπερτασική καρδιακή νόσο και ρευματική καρδιοπάθεια. Οι χώρες υψηλού εισοδήματος επηρεάζονται δυσανάλογα από την ισχαιμική καρδιοπάθεια και τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια σε σύγκριση με τις χώρες χαμηλού εισοδήματος, οι οποίες με τη σειρά τους επηρεάζονται κυρίως από υπερτασική καρδιακή νόσο, ρευματική καρδιοπάθεια, μυοκαρδιοπάθειες και μυοκαρδίτιδα [21]. Στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 2) παρατίθενται οι παράγοντες κινδύνου για ΚΑ καθώς συστάσεις για τη διαχείρισή τους.

Παράγοντας κινδύνου	Σύσταση
Υπέρταση	Βέλτιστος έλεγχος της ΑΠ
Διαβήτης τύπου 2 και καρδιαγγειακά νοσήματα ή υψηλός κίνδυνος για καρδιαγγειακά νοσήματα	Αναστολείς SGLT2
Καρδιαγγειακά νοσήματα	Βέλτιστη διαχείριση καρδιαγγειακών
Έκθεση σε καρδιοτοξικούς παράγοντες	Διεπιστημονική αξιολόγηση για τη διαχείριση και προστασία
Καρδιομυοπάθειες σε συγγενείς πρώτου βαθμού	Γενετικός έλεγχος και παροχή συμβουλών
Ασθενείς σε κίνδυνο για ΚΑ	Έλεγχος βιοδεικτών π.χ. νατριουρητικών πεπτιδίων
Ασθενείς σε κίνδυνο για ΚΑ	Πιστοποιημένα σκορ κινδύνου πολλαπλών μεταβλητών
Καθιστική Ζωή	Τακτική σωματική δραστηριότητα
Κάπνισμα	Διακοπή καπνίσματος
Παχυσαρκία	Υγιεινή διατροφή, δίαιτα και σωματική δραστηριότητα
Υπερβολική πρόσληψη αλκοόλ	Αποχή από το αλκοόλ σε ασθενείς με επαγόμενη από το αλκοόλ καρδιομυοπάθεια και μηδενική / ελαφριά πρόσληψη στο γενικό πληθυσμό
Γρίπη	Εμβολιασμός

Παράγοντας κινδύνου	Σύσταση
Μικροβιακοί παράγοντες	Έγκαιρη διάγνωση και αντιμικροβιακή θεραπεία είτε για πρόληψη ή / και θεραπεία
Καρδιοτοξικά φάρμακα - χημειοθεραπείες	Παρακολούθηση καρδιακής λειτουργίας και παρενεργειών, προσαρμογή της δόσης και αλλαγή χημειοθεραπείας
Ακτινοβολία θώρακα	Παρακολούθηση καρδιακής λειτουργίας και παρενεργειών, προσαρμογή δόσης
Υπέρταση	Αλλαγές στον τρόπο ζωής, διαίτα και αντιυπερτασική θεραπεία
Δυσλιπιδαιμία	Υγιεινή διατροφή και στατίνη
Διαβήτης	Σωματική δραστηριότητα, υγιεινή διατροφή και αναστολείς SGLT2
Στεφανιαία Νόσος	Αλλαγές στον τρόπο ζωής και στατίνη

Πίνακας 2. Παράγοντες κινδύνου για ΚΑ και σύντομες οδηγίες διαχείρισης

Στις ΗΠΑ, περίπου 115 εκατομμύρια άνθρωποι έχουν υπέρταση, 100 εκατομμύρια έχουν παχυσαρκία, 92 εκατομμύρια έχουν προδιαβήτη, 26 εκατομμύρια έχουν διαβήτη και 125 εκατομμύρια έχουν αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο [14]. Αυτοί είναι γνωστοί παράγοντες που σχετίζονται με υψηλό σχετικό κίνδυνο για ανάπτυξη ΚΑ. Ως εκ τούτου, ένα μεγάλο ποσοστό του πληθυσμού μπορεί να κατηγοριοποιηθεί ως σε κίνδυνο για ΚΑ ή ΚΑ σταδίου Α. Άλλες σπανιότερες αιτίες μπορεί να περιλαμβάνουν οικογενείς ή γενετικές καρδιομυοπάθειες, αμυλοείδωση, καρδιοτοξικότητα θεραπειών για καρκίνο ή άλλες θεραπείες, κατάχρηση ουσιών όπως αλκοόλ, κοκαΐνη ή μεθαμφεταμίνη, ταχυκαρδία, βηματοδότηση δεξιάς κοιλίας, καρδιομυοπάθειες που προκαλούνται από stress, περιγεννητική μυοκαρδιοπάθεια.

μυοκαρδίτιδα, αυτοάνοσα αίτια, σαρκοείδωση, υπερφόρτωση σιδήρου (συμπεριλαμβανομένης της αιμοχρωμάτωσης), παθήσεις του θυρεοειδούς και άλλες ενδοκρινικές και μεταβολικές ανωμαλίες [14].

Επιπλέον, με την καρδιακή απεικόνιση και τους βιοδείκτες, η βλάβη του μυοκαρδίου ή οι καρδιακές δομικές αλλαγές μπορούν να ανιχνευθούν σε πρώιμες φάσεις με υψηλότερη ευαισθησία, ακόμη και απουσία μακροσκοπικής δυσλειτουργίας ή συμπτωμάτων δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Με την πανδημία της νόσου του κορονοϊού 2019 (COVID-19), οι ερευνητές απόκτησαν καλύτερες γνώσεις σχετικά με τη λοίμωξη και τη φλεγμονή, καταστάσεων που σχετίζονται με τη βλάβη του μυοκαρδίου και τη μυοκαρδίτιδα. Με την αυξανόμενη ικανότητα ανίχνευσης μυοκαρδιακής βλάβης και με την αυξανόμενη συνειδητοποίηση της καρδιοτοξικότητας και των μοτίβων βλάβης, συμπεριλαμβανομένης της φλεγμονής, η προ-ΚΑ ή το στάδιο Β ΚΑ πιθανότατα θα συνεχίσει να αναγνωρίζεται πιο εύκολα και πιο συχνά. Πέρα από τις ταξινομήσεις του ΚΕ και της σταδιοποίησης στην ΚΑ, οι κλινικοί ιατροί θα πρέπει να αναζητήσουν την αιτία της ΚΑ επειδή η κατάλληλη θεραπεία μπορεί να κατευθυνθεί καλύτερα από την υποκείμενη αιτία [14]. Στον Πίνακα 3 αναγράφονται σπανιότερες αιτίες ΚΑ.

Πίνακας 3. Άλλες σπανιότερες μη ισχαιμικές αιτίες της καρδιακής ανεπάρκειας.

Σπανιότερα Αίτια
Χημειοθεραπεία και άλλα καρδιοτοξικά φάρμακα
Ρευματολογικά ή αυτοάνοσα νοσήματα
Ενδοκρινικό ή μεταβολικό νόσημα (θυρεοειδοπάθεια, μεγαλακρία, φαιοχρωμοκύττωμα, διαβήτης, παχυσαρκία)
Οικογενής μυοκαρδιοπάθεια ή κληρονομική / γενετική καρδιοπάθεια
Καρδιομυοπάθεια σχετιζόμενη με τον καρδιακό ρυθμό (π.χ. επαγόμενη από ταχυκαρδία, έκτακτες κοιλιακές συστολές, βηματοδότηση δεξιάς κοιλίας)
Υπέρταση

Σπανιότερα Αίτια
Διθητική καρδιακή νόσος (π.χ. αμυλοειδές, σαρκοειδές, αιμοχρωμάτωση)
Μυοκαρδίτιδα (λοιμώδης, τοξίνη ή φαρμακευτική αγωγή, ανοσολογική, υπερευαισθησία)
Περιγεννητική μυοκαρδιοπάθεια
Καρδιομυοπάθεια επαγόμενη από stress (Takotsubo)
Κατάχρηση ουσιών (π.χ. αλκοόλ, κοκαΐνη, μεθαμφεταμίνη)

1.6. Θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας

Πριν από τη δεκαετία του 1980 η θεραπεία της ΚΑ βασιζόταν σε μεγάλο βαθμό στον περιορισμό των δραστηριοτήτων και τον καθημερινό ισοζύγιο προσλαμβανομένων αποβαλλομένων υγρών και μόνο δακτυλίτιδα και διουρητικά συνταγογραφούνταν για ασθενείς με ΚΑ. Καθώς η μειωμένη συσταλτικότητα της αριστερης κοιλίας θεωρήθηκε αρχικά ότι είναι η κύρια αιτία της ΚΑ έγιναν πολλές προσπάθειες να βελτιωθεί η συσταλτικότητα με τη χορήγηση ινóτροπων φαρμάκων. Ωστόσο, οι περισσότερες κλινικές μελέτες ινóτροπων παραγόντων σταμάτησαν πρόωρα λόγω των δυσμενών αποτελεσμάτων τους. Τα αγγειοδιασταλτικά έχουν χρησιμοποιηθεί Από τα μέσα της δεκαετίας του 1970 για την αύξηση της καρδιακής παροχής μειώνοντας το μεταφόρτιο και η πρώτη μεγάλη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη θεραπείας με αγγειοδιασταλτικά στην ΚΑ δημοσιεύτηκε το 1986 δείχνοντας ότι δεν είναι αποτελεσματικά για την αύξηση της επιβίωσης ασθενών με ΚΑ [4].

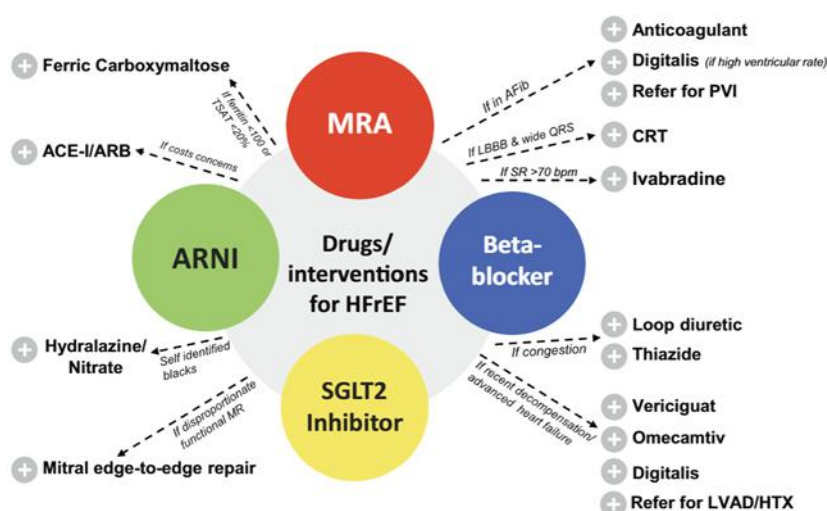
Από τη δεκαετία του 1980 έχει γίνει κατανοητό ότι η ΚΑ είναι νευροορμονική νόσος και οι επιστήμονες προσπάθησαν να βελτιώσουν την καρδιακή λειτουργία αναστέλλοντας το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και την

ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης (ACEI) φάνηκε ότι μειώνουν τη θνησιμότητα και τις νοσηλείες σε ασθενείς με HFrEF ενώ οι β-αναστολείς βελτίωσαν επίσης τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας και μείωσαν τη θνησιμότητα και τα ποσοστά νοσηλείας. Οι β-αναστολείς που έχουν ένδειξη για τη θεραπεία της ΚΑ είναι η βισοπρολόλη, η μετοπρολόλη παρατεταμένης αποδέσμευσης, η καρβεδιλόλη και η νεμπιβολόλη. Στη συνέχεια, αναφέρθηκαν πρόσθετα κλινικά και προγνωστικά οφέλη όταν οι ανταγωνιστές αλδοστερόνης (MRA) συνδυάστηκαν με ACEI και θεραπεία με β-αναστολείς. Οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης έδειξαν επίσης ευεργετικά αποτελέσματα στην πρόγνωση ασθενών με HFrEF και έχουν χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική επιλογή θεραπείας όταν δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι ACEI. Η συνδυαστική θεραπεία που στοχεύει το νευροορμονικό σύστημα βελτίωσε σημαντικά την πρόγνωση των ασθενών με HFrEF σε σύγκριση με τη χρήση αγγειοδιασταλτικών και ινотρόπων παραγόντων και εξακολουθεί να είναι ο βασικός άξονας της φαρμακολογικής θεραπείας της καρδιακής ανεπάρκειας (Εικόνα 7) [4].

Στη δεκαετία του 2000 εισήχθησαν αρκετά νέα φάρμακα για τη θεραπεία της ΚΑ. Η ιβαμπραντίνη είναι ένας αναστολέας του ρεύματος If που δρα στον φλεβόκομβο ο οποίος μειώνει την καρδιακή συχνότητα ανεξάρτητα από τη χρήση β-αναστολέων. Σε ασθενείς με HFrEF, η ιβαμπραντίνη βελτιώνει την κλινική έκβαση σε περιπτώσεις με καρδιακή συχνότητα ηρεμίας > 70 bpm παρά την επαρκή θεραπεία με β-αναστολείς. [4].

Οι αναστολείς υποδοχέων αγγιοτενσίνης και νεπριλυσίνης (ARNI) αποτελούν σημαντική πρόοδο στη θεραπεία της HFrEF. Η προοπτική σύγκριση του ARNI με τον ACEI για την επίπτωση θνησιμότητας και νοσηρότητας σε ΚΑ (PARADIGM-HF) που δημοσιεύθηκε το 2014, έδειξε την καλύτερη κλινική αποτελεσματικότητα του ARNI στο HFrEF. Ο ARNI είναι ένας συνδυασμός της βαλσαρτάνης και του αναστολέα της νεπριλυσίνης, της σακουμπιτρίλης. Η νεπριλυσίνη είναι μια ενδοπεπτιδάση που αποικοδομεί αρκετά ενδογενή αγγειοδραστικά πεπτίδια, συμπεριλαμβανομένων των νατριουρητικών πεπτιδίων, της βραδυκινίνης και της αδρενομεδουλλίνης. Η σακουμπιτρίλη αυξάνει τις συγκεντρώσεις αυτών των πεπτιδίων αναστέλλοντας τη νεπριλυσίνη και τα πεπτίδια ανταγωνίζονται την δράση της νευροορμονικής υπερενεργοποίησης. Πειραματικές μελέτες είχαν δείξει ότι η ταυτόχρονη αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγιοτενσίνης και της νεπριλυσίνης μπορεί να μειώσει

αποτελεσματικότερα τη νευροορμονική ενεργοποίηση η οποία επιδεινώνει την ΚΑ. Καθώς ο συνδυασμός ACEI και σακουμπιτρίλης αύξησε το σοβαρό αγγειοοίδημα, η βαλσαρτάνη και η σακουμπιτρίλη φάνηκε να είναι ο ιδανικός συνδυασμός. Σε μια μεγάλη διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, ο ARNI ήταν ανώτερος από τον ACEI στη μείωση του κινδύνου θανάτου και νοσηλείας για ασθενείς με HFrEF. Ο ARNI χρησιμοποιείται ήδη για ασθενείς με HFrEF ως καθιερωμένη πρακτική και βρίσκονται σε εξέλιξη κλινικές δοκιμές σχετικά με τον ρόλο του ARNI σε ασθενείς με HFpEF και σε ασθενείς μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου [4]. Στην εικόνα 7 αναπαρίσταται η σύγχρονη φαρμακευτική αντιμετώπιση της HFrEF.



Εικόνα 7. Σχηματική αναπαράσταση της σύγχρονης θεραπευτικής αντιμετώπισης της HFrEF.

Ενώ έχουν υπάρξει συνεχείς εξελίξεις σχετικά με τη φαρμακολογική θεραπεία σε ασθενείς με HFrEF, κανένα φάρμακο δεν έχει δείξει σαφή οφέλη θνησιμότητας σε ασθενείς με HFpEF. Επί του παρόντος, η φαρμακευτική θεραπεία στην HFpEF επικεντρώνεται στον έλεγχο των συμπτωμάτων και στη θεραπεία παραγόντων κινδύνου και συννοσηροτήτων [4].

Η πρόληψη του συνδρόμου της ΚΑ σε ασθενείς με προ-ΚΑ συζητείται μόνο στις οδηγίες ACC/AHA/HFSA. Ενώ το ACC/AHA/HFSA κατηγοριοποιεί τους ασθενείς με βάση το ΚΕΑΚ, το πρόσφατο ή όχι (>40 ημέρες) ιστορικό εμφράγματος του

μυοκαρδίου ή οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και την αναμενόμενη επιβίωση. Οι ACEI και οι β-αναστολείς θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για την πρόληψη της συμπτωματικής ΚΑ και τη μείωση της θνησιμότητας σε ασθενείς με $LVEF \leq 40\%$. Σε ασθενείς που έχουν δυσανεξία στο ACEI, έχουν ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου και έχουν $LVEF \leq 40\%$, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης.

Οι αναστολείς συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 SGLT2 (γλιφλοζίνες) βελτιώνουν την καρδιακή ανεπάρκεια πέρα από τη γλυκοζουρητική και νατριουρητική τους δράση, ενισχύοντας τη μυοκαρδιακή διαχείριση ενέργειας [27,28]. Συγκεκριμένα, πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι η εμπαγλιφοζίνη βελτιώνει την αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας, βελτιώνει τη λειτουργική ικανότητα, μειώνει τη θνησιμότητα και τις επαναλαμβανόμενες νοσηλείες και αυξάνει την ποιότητα ζωής [29,30,31]. Άλλες συστάσεις που αφορούν ασθενείς με ΚΑ είναι διαθέσιμες στον Πίνακα 4 που ακολουθεί [9,14].

Πίνακας 4. Συστάσεις για ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Σύσταση	Σύσταση AHA 2022
Αναστολείς ACEI σε ασθενείς με ΚΕΑΚ $\leq 40\%$ για την πρόληψη της καρδιακής ανεπάρκειας και τη μείωση της θνησιμότητας	1
Στατίνες σε ασθενείς με ιστορικό ΕΜ ή ΟΣΣ για την πρόληψη της καρδιακής ανεπάρκειας και των ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων	1
ARB σε ασθενείς με πρόσφατο ΕΜ, ΚΕΑΚ $\leq 40\%$ και δυσανεξία στους αναστολείς ΜΕΑ για την πρόληψη της καρδιακής ανεπάρκειας και τη μείωση της θνησιμότητας	1

Σύσταση	Σύσταση ΑΗΑ 2022
Βήτα αποκλειστές σε ασθενείς με ιστορικό ΕΜ ή ΟΣΣ και ΚΕΑΚ $\leq 40\%$ για μείωση της θνησιμότητας	1
ICD για πρωτογενή πρόληψη αιφνίδιου καρδιακού θανάτου σε ασθενείς που έχουν ιστορικό ΕΜ (>40 ημέρες), ΚΕΑΚ $\leq 30\%$, NYHA κατηγορίας I ενώ λαμβάνουν βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή και αναμενόμενη επιβίωση >1 έτος για μείωση της θνησιμότητας	1
Βήτα αποκλειστές σε ασθενείς με ΚΕΑΚ $\leq 40\%$ για την πρόληψη της καρδιακής ανεπάρκειας	1
Αποφυγή της χρήσης θειαζολιδινεδιόνων σε ασθενείς με ΚΕΑΚ $<50\%$ γιατί αυξάνουν τον κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας και νοσηλείας.	3
Οι μη-διυδροπυριδινικοί αποκλειστές διαύλων ασβεστίου με αρνητικά ινότροπα αποτελέσματα μπορεί να είναι επιβλαβείς σε ασθενείς με LVEF $<50\%$	3

Όπως προαναφέρθηκε η φαρμακολογική θεραπεία αποτελεί την βάση της θεραπείας HFrEF. Το γενικό πλάνο της φαρμακολογικής θεραπείας είναι σχεδόν ίδιο και στις δύο Κατευθυντήριες Οδηγίες (Ευρωπαϊκές και Αμερικάνικες), και παρακάτω παρουσιάζονται φαρμακευτικούς παράγοντες που συνταγογραφούνται συνήθως για ασθενείς με HFrEF (Πίνακας 5). Αυτές οι συστάσεις βασίζονται κυρίως σε κλινικές δοκιμές μεγάλης κλίμακας που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με HFrEF [9,14].

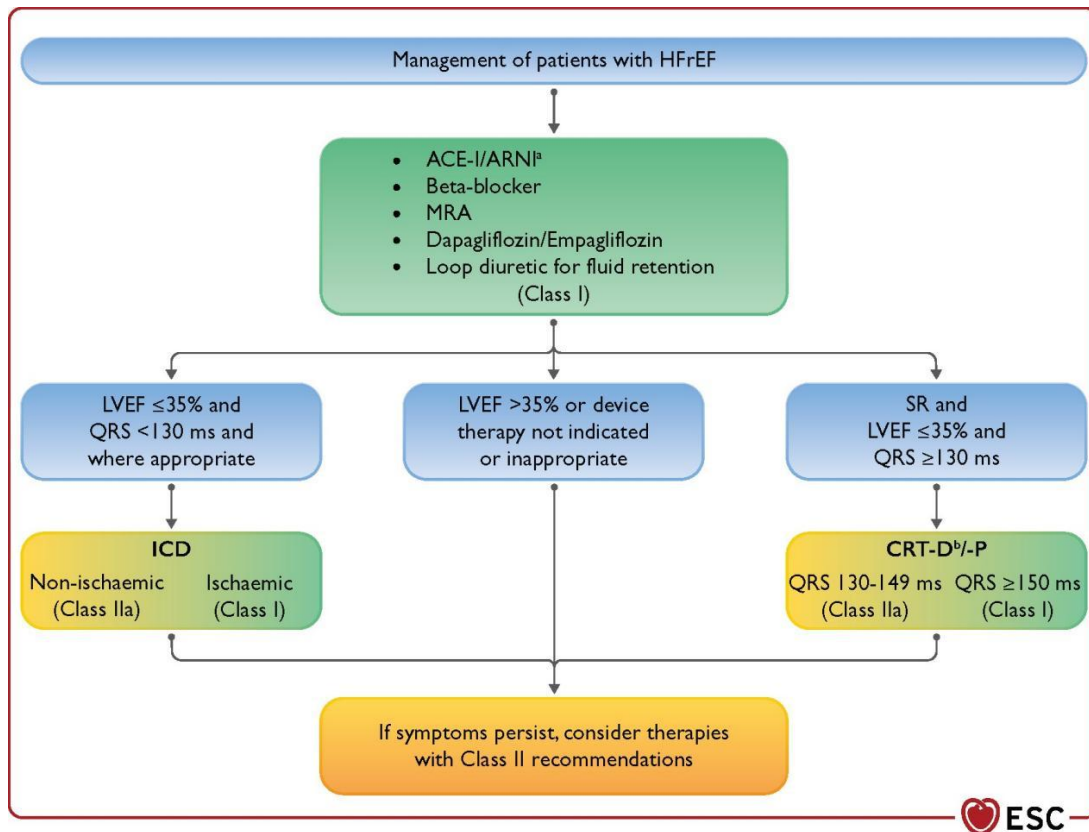
Πίνακας 5. Φάρμακα που προτείνονται για HFrEF.

Σύσταση	AHA 2022	ESC 2021
Διουρητικά για ασθενείς με κατακράτηση υγρών για την ανακούφιση της συμφόρησης και τη βελτίωση των συμπτωμάτων	1	1
Προσθήκη θειαζίδης σε διουρητικό αγκύλης με μειωμένη ανταπόκριση σε μέτριας ή υψηλής δόσης διουρητικά αγκύλης	1	
ARNI σε ασθενείς για μείωση της θνησιμότητας και της νοσηρότητας (σε ESC σε αντικατάσταση ACEI)	1	1
ACEI για μείωση της νοσηλείας και του θανάτου HFrEF (σε AHA όταν δεν είναι δυνατός ο ARNI)	1	1
ARB για ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχθούν ACEI (βήχας ή αγγειοοίδημα) ή ARNI προκειμένου να μειωθεί η θνησιμότητα και η νοσηρότητα	1	1
Το ARNI για να αντικαταστήσει το ACEI ή το ARB για περαιτέρω μείωση της θνησιμότητας και της νοσηρότητας	1	1
Ένας από τους τρεις βήτα-αναστολείς (βισοπρολόλη, καρβεδιλόλη και μετοπρολόλη παρατεταμένης αποδέσμευσης) για τη μείωση της θνησιμότητας	1	
Ένας β-αναστολέας για τη μείωση του κινδύνου νοσηλείας και θανάτου της καρδιακής ανεπάρκειας		1
MRA σε ασθενείς με HFrEF για μείωση νοσηλείας και θανάτου	1	1
Η MRA δεν ενδείκνυται σε ασθενείς των οποίων το κάλιο ορού δεν μπορεί να διατηρηθεί <5,5 meq/L	3	

Σύσταση	AHA 2022	ESC 2021
Αναστολείς SGLT2 για τη μείωση της νοσηλείας και του θανάτου που σχετίζεται με καρδιακή ανεπάρκεια, ανεξάρτητα από την παρουσία διαβήτη τύπου 2	1	1
Υδραλαζίνη και δινιτρική ισοσορβίδα σε Αφροαμερικανούς ασθενείς με NYHA III/IV που λαμβάνουν βέλτιστη θεραπεία για τη μείωση της θνησιμότητας και της νοσηρότητας	1	2α
Υδραλαζίνη και δινιτρική ισοσορβίδα σε ασθενείς με δυσανεξία σε ACEi, ARB ή ARNi για μείωση της θνησιμότητας	2β	2β
Συμπλήρωμα ω3 λιπαρά οξέα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με NYHA II/IV ως συμπληρωματική θεραπεία για τη μείωση της θνησιμότητας και της νοσηλείας	2β	
Συνδυαστικά καλίου (πατιρομερές, κυκλοπυριτικό νάτριο ζirkόνιο) σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με υπερκαλιαιμία ενώ λαμβάνουν αναστολέα RAAS	2β	
Αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με HFrEF χωρίς ειδική ένδειξη	3	
Διυδροπυριδίνη CCB για HFrEF	3	
Βιταμίνες, συμπληρώματα διατροφής και ορμονική θεραπεία εκτός από ελλείψεις	3	
Η ιβαμπραντίνη για ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με συχνότητα ≥ 70 παλμοί/λεπτό σε ηρεμία παρά τους β-αναστολείς, ACEi και MRA για μείωση της θνησιμότητας και της νοσηρότητας	2α	2α

Σύσταση	AHA 2022	ESC 2021
Η ιβαμπραντίνη για ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με αντενδείξεις για βήτα αποκλειστές και συχνότητα σε ηρεμία ≥ 70 παλμοί/λεπτό για τη μείωση της νοσηλείας και του καρδιαγγειακού θανάτου. ACEI και MRA θα πρέπει να εξακολουθούν να χρησιμοποιούνται	2α	
Διγοξίνη για ασθενείς με φλεβοκομβικό ρυθμό για μείωση των νοσηλειών με καρδιακή ανεπάρκεια	2β	2β
Vericiguat για ασθενείς με NYHA II-IV με επιδείνωση των συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας παρά τη θεραπεία με ACEi ή ARNi, αναστολέα στοιχήματος και MRA για τη μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακής θνησιμότητας	2β	2β

Τα διουρητικά της αγκύλης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για ασθενείς με συμπτώματα συμφόρησης, ενώ οι Κατευθυντήριες Οδηγίες ACC/AHA/HFSA 2022 υποδεικνύουν την προσθήκη θειαζιδικών διουρητικών στα διουρητικά της αγκύλης σε περίπτωση μη ανταπόκρισης. Ομοίως, οι κατευθυντήριες οδηγίες της ESC αναφέρουν την συνδυαστική επίδραση του συνδυασμού θειαζιδικών και διουρητικών της αγκύλης για ασθενείς με HFrEF με διουρητική αντίσταση [9,14]. Το πλάνο διαχείρισης (φάρμακα και εμφυτεύσιμες συσκευές) των ασθενών με HFrEF με βάση τις Κατευθυντήριες Οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας παρουσιάζεται στην Εικόνα 8.



Εικόνα 8. Διαχείριση ασθενών με HFrEF με βάση τις Κατευθυντήριες Οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας.

Πρέπει να διευκρινισθεί ότι η φαρμακευτική θεραπεία θα πρέπει να εφαρμόζεται πριν από τον έλεγχο για θεραπεία με εμφυτεύσιμες συσκευές και παράλληλα με μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις. Συγκεκριμένα, υπάρχουν τρεις κύριοι στόχοι θεραπείας για ασθενείς με HFrEF:

1. Μείωση της θνησιμότητας
2. Πρόληψη επαναλαμβανόμενων νοσηλειών λόγω επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας
3. Βελτίωση της κλινικής κατάστασης, της λειτουργικής ικανότητας και της ποιότητας ζωής

Ωστόσο, η εφαρμογή των λεγόμενων Κατευθυντήριων Οδηγιών παραμένει μη βέλτιστη σε μεγάλο ποσοστό ασθενών. Στις μη φαρμακευτικές θεραπείες

περιλαμβάνονται η τοποθέτηση εμφυτεύσιμου απινιδιστή (ICD) για την πρόληψη του αιφνιδίου καρδιακού θανάτου, η θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού (CRT), η διαδερμική θεραπεία της ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδας και η διαδερμική θεραπεία της ανεπάρκειας της τριγλώχινας.

2. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΟΥ ΕΠΑΝΑΣΥΧΡΟΝΙΣΜΟΥ

2.1. Ιστορική αναδρομή και ανάπτυξη της θεραπείας καρδιακού επανασυγχρονισμού

Η CRT προτάθηκε την δεκαετία του 1990 ως νέα θεραπευτική προσέγγιση για ασθενείς με HFrEF, διευρυμένο QRS διάστημα και χαμηλό ΚΕΑΚ παρά την βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή [32]. Συγκεκριμένα, περιγράφηκε κλινικά για πρώτη φορά από τον Cazeau και συν. το 1994 ο οποίος χρησιμοποίησε αμφικοιλιακή βηματοδότηση [Biventricular pacing] για τη θεραπεία ενός ασθενούς με προχωρημένη ΚΑ και αποκλεισμό αριστερού σκέλους του His (LBBB) υποθέτοντας ότι ο ηλεκτρομηχανικός δυσυγχρονισμός που προκαλείται από το LBBB θα μπορούσε να αντιμετωπιστεί με αυτόν τον νέο τρόπο βηματοδότησης [32,33].

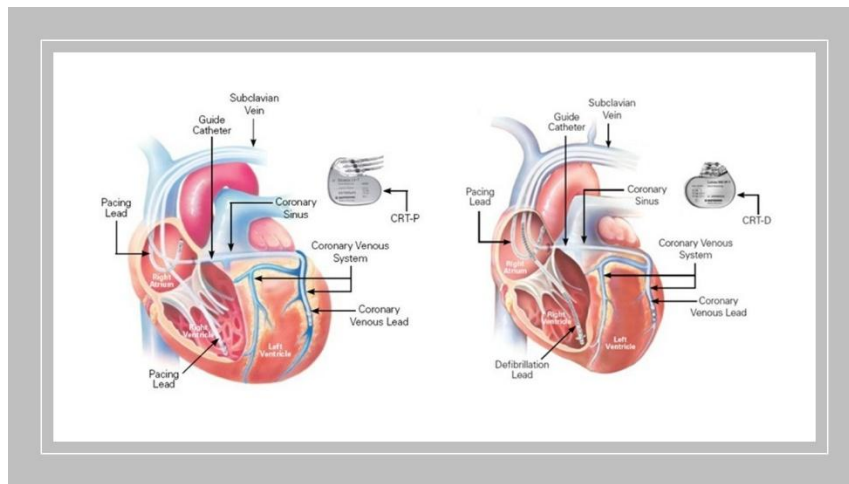
Η σκέψη ότι οι θεραπείες βηματοδότησης θα μπορούσαν να είναι χρήσιμες για τη θεραπεία της ΚΑ προϋπήρχε της ανάπτυξης τεχνικών για τη βηματοδότηση της αριστερής κοιλίας και τη CRT. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι τα επιβλαβή αποτελέσματα της βηματοδότησης από την κορυφή της δεξιάς κοιλίας έγιναν πλήρως κατανοητά μόνο με την δημοσίευση της μελέτης the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial το 2002 [34]. Πριν από αυτό, υπήρχαν ενδείξεις ότι οι τεχνικές ταυτόχρονης βηματοδότησης και των δύο κοιλιών θα βελτίωναν τις εκβάσεις στην ΚΑ [35].

Από την πρώτη αναφορά για τη αμφικοιλιακή βηματοδότηση το 1994, η CRT έχει καθιερωθεί για ασθενείς με προχωρημένη ΚΑ και καθυστέρηση της κοιλιακής

αγωγιμότητας. Πειραματικά και κλινικά δεδομένα έχουν δείξει ότι η CRT βελτιώνει τη λειτουργία του μυοκαρδίου με τον επανασυγχρονισμό της συστολής του μυοκαρδίου (ηλεκτρικός και μηχανικός επανασυγχρονισμός), η οποία οδηγεί σε ανάστροφη αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας και βελτιώνει σημαντικά τα συμπτώματα και τις κλινικές εκβάσεις [36].

Σε ασθενείς με ΚΑ και με κριτήρια ορισμένων κλινικών παράγοντες όπως το χαμηλό KEAK, την κατάσταση ισχαιμικής ή μη αιτιολογίας, τη διάρκεια του QRS και την NYHA κλάση, η CRT βοηθά στην αποκατάσταση του διακοιλιακού και ενδοκοιλιακού δυσυγχρονισμού μέσω της ταυτόχρονης βηματοδότησης της δεξιάς και της αριστερής κοιλίας [35,37]. Αναμφισβήτητα, η CRT αντιπροσωπεύει μια από τις σημαντικότερες εξελίξεις στη θεραπεία ασθενών με ηλεκτρικό δυσυγχρονισμό και σημαντική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας τα τελευταία είκοσι χρόνια [35,38]. Εκτός λοιπόν από τις διαθέσιμες φαρμακευτικές θεραπείες, η CRT έχει καθιερωθεί ως μια αποτελεσματική στρατηγική θεραπείας για ασθενείς με HFrEF και διευρυσμένο QRS. Συγκεκριμένα, η CRT ενδείκνυται για ασθενείς με KEAK 35% ή λιγότερο, καθυστέρηση κοιλιακής αγωγής ($QRS > 130$ ms) και NYHA κλάση κατηγορίας II έως IV παρά την βέλτιστη φαρμακευτική θεραπεία που βασίζεται στις Κατευθυντήριες Οδηγίες και όχι σε όλους τους ασθενείς με ΚΑ [35,39].

Υπάρχουν δύο τύποι συσκευών CRT: αμιγώς βηματοδότες CRT (CRTP) και οι συσκευές με συνδυασμό βηματοδότησης CRT και θεραπεία απινίδωσης (CRTD) (Εικόνα 10) [35,39]. Η βηματοδότηση της αριστερής κοιλίας επιτυγχάνεται με καλώδιο που εισέρχεται δια του στεφανιαίου κόλπου σε στεφανιαία φλέβα κάνοντας έτσι επικαρδιακή βηματοδότηση της αριστερής κοιλίας (Εικόνα 9).



Εικόνα 9. Σχηματική αναπαράσταση στα αριστερά αμφικοιλιακού βηματοδότη (CRTP) και δεξιά αμφικοιλιακού απινιδιστή (CRTD).

Από την εισαγωγή της CRT πριν από περισσότερα από 25 χρόνια, ο ρόλος της στην ΚΑ έχει καθιερωθεί και διερευνηθεί σε αρκετές μελέτες [35,39]. Επίσης και οι δύο συσκευές που προαναφέρθηκαν βελτιώνουν τα συμπτώματα και την κλάση NYHA, την ανοχή στην άσκηση (όπως ελέγχεται με τη δοκιμασία περπατήματος 6 λεπτών) και βελτιώνουν την ποιότητας ζωής μειώνοντας τον δυσσυχρονισμό σε ασθενείς με προχωρημένη χρόνια ΚΑ. Επίσης η CRT βελτιστοποιεί την καρδιακή παροχή, μειώνει την πίεση στην πνευμονική αρτηρία (PAP) και την πνευμονική τριχοειδική πίεση ενσφήνωσης (PCWP). Μειώνει επίσης τον βαθμό της ανεπάρκειας μιτροειδούς, οδηγώντας σε ανάστροφη αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας. Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει επίσης μείωση νοσηλειών για απορρύθμιση της ΚΑ. Επίσης βελτιώνεται η επίπτωση αρρυθμιών, όπως κολπική μαρμαρυγή και κοιλιακές ταχυαρρυθμίες. Γενικά, η εμφύτευση CRT βελτιώνει σημαντικά τα κλινικά συμπτώματα και μειώνει τη θνησιμότητα και τη μακροχρόνια νοσηρότητα, και ως εκ τούτου έχει γίνει αποδεκτή μέθοδος θεραπείας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια [39].

Βασικά κριτήρια αποτελούν η παρουσία καρδιακής ανεπάρκειας με NYHA κλάση II-IV, KEAK<35% υπό βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή και διάρκεια QRS ≥ 130 ms. Επίσης, σε ασθενείς με χρόνια βηματοδότηση της δεξιάς κοιλίας και KEAK<35% καθώς και σε αυτούς με KEAK<40% και ένδειξη κοιλιακής βηματοδότησης σε υψηλό ποσοστό όπως για παράδειγμα αυτοί που έχουν προχωρημένους κολποκοιλιακούς

αποκλεισμούς. Ακόμα και να αποδειχθεί υπερηχοκαρδιογραφικά μηχανικός δυσγγχρονισμός (ενδοκοιλιακός ή/και διακοιλιακός) δεν πρέπει να τοποθετηθεί CRT παρά μόνο αν το QRS είναι $\geq 130\text{ms}$. Μάλιστα στη μελέτη Echo-CRT φάνηκε αυξημένη θνητότητα σε ασθενείς με δυσγγχρονισμό και $\text{QRS} < 130\text{ ms}$ [40].

Τα κριτήρια ανταπόκρισης της θεραπείας καρδιακού επανασυγχρονισμού αφορούν τόσο την κλινική ανταπόκριση όσο και την υπερηχοκαρδιογραφική. Η κλινική ανταπόκριση αφορά την μείωση της θνησιμότητας, την μείωση των νοσηλειών με συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, την βελτίωση στην κατάταξη NYHA, την βελτίωση της ποιότητας ζωής και των συμπτωμάτων ΚΑ, την αύξηση της μέγιστης πρόσληψης O_2 (VO_2), την βελτίωση της ανταπόκρισης στην άσκηση σε απόσταση 6 λεπτών με τα πόδια και την μείωση των φαρμάκων για καρδιακή ανεπάρκεια, όπως η διουρητική θεραπεία, χωρίς όμως να διακόπτεται η βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή. Η υπερηχοκαρδιογραφική ανταπόκριση αφορά την βελτίωση ή σταθερότητα του ΚΕΑΚ (π.χ. $>5\%$ απόλυτη αύξηση ή απουσία επιδείνωσης), μείωση του μεγέθους της αριστερής κοιλίας (π.χ. μείωση των συστολικών ή διαστολικών διαστάσεων ή των δεικτών όγκου της αριστερής κοιλίας), αύξηση της απόδοσης της αριστερής κοιλίας και τέλος μείωση της ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδας [41]. Στον παρακάτω Πίνακα 6 παρουσιάζονται τα κριτήρια ανταπόκρισης σε CRT.

Πίνακας 6. Κριτήρια απόκρισης σε θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού.

Κριτήρια	
Κλινική ανταπόκριση	● Μείωση της θνησιμότητας ● Μείωση των νοσηλειών για καρδιακή ανεπάρκεια ● Βελτίωση στην κλαση κατά NYHA ● Βελτίωση στην ποιότητα ζωής, τα συμπτώματα ή τις σύνθετες κλινικές βαθμολογίες ● Αύξηση της μέγιστης VO_2 (π.χ. $>10\%$) ● Βελτίωση σε απόσταση 6 λεπτών με τα πόδια ● Μείωση της φαρμακευτικής αγωγής για την καρδιακή ανεπάρκεια, όπως η διουρητική θεραπεία (σημείωση: συνιστάται η συνέχιση της βέλτιστης αγωγής)
Υπερηχογραφική	● Βελτίωση ή σταθερότητα στο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF) (π.χ., απόλυτη αύξηση $\geq 5\%$ ή απουσία επιδείνωσης)

Κριτήρια

ανταπόκριση

- Μείωση του μεγέθους της ΑΚ (π.χ. μείωση των συστολικών ή διαστολικών διαστάσεων ή των δεικτών όγκου της ΑΚ)
- Αύξηση του όγκου παλμού της αριστερής κοιλίας
- Μείωση της ανεπάρκειας μιτροειδούς

Παλαιότερες μελέτες δείχνουν ότι το περίπου το 30% των ασθενών που λαμβάνουν CRT δεν ανταποκρίνονται θετικά στη θεραπεία είτε κλινικά, είτε υπερηχοκαρδιογραφικά (ανάστροφη κοιλιακή αναδιαμόρφωση με βελτίωση του ΚΕΑΚ και βράχυνση των τελοδιαστολικών και τελοσυστολικών διαστάσεων και όγκων της αριστερής κοιλίας), είτε και στα δύο. Όπως όμως αναφέρεται παρακάτω αυτό το ποσοστό καθώς και ο όρος ‘μη-ανταπόκριση’ αποτελούν μύθο. Όπως προαναφέρθηκε, η απάντηση στη CRT συνεπάγεται βελτίωση θνητότητας, ΝΥΗΑ κλάσης, νοσηλειών για ΚΑ, ελάττωση ανεπάρκειας, μιτροειδούς βαλβίδας και επίσης μείωση φορτίου κοιλιακών ταχυκαρδιών και κολπικής μαρμαρυγής. Συνήθως η αντίστροφη κοιλιακή αναδιαμόρφωση είναι εμφανής υπερηχοκαρδιογραφικά έως στους 6 μήνες μετά την επέμβαση τοποθέτησης της συσκευής CRT. Παρόλα αυτά σε μικρό ποσοστό ασθενών η απάντηση εμφανίζεται αργότερα από τους 6 μήνες (Late response) [36].

Παρότι περίπου το ένα τρίτο των ασθενών που εμφυτεύονται με συσκευή BiVP-CRT δεν εμφανίζουν σημαντική κλινική ή υπερηχοκαρδιογραφική βελτίωση και θεωρούνται ότι δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία αρκετοί από αυτούς σταθεροποιούνται χωρίς πρόοδο / επιδείνωση της ΚΑ (non-progressors). Επιπλέον, και παρά τη βελτίωση των εργαλείων εμφύτευσης και της τεχνολογίας των συσκευών, εξακολουθεί να υπάρχει ένα μικρό ποσοστό ασθενών στους οποίους είτε η εμφύτευση ενός καλωδίου στεφανιαίου κόλπου δεν είναι επιτυχής είτε, αφού εμφυτευθεί το σύστημα CRT, ο βέλτιστος επανασυγχρονισμός παρεμποδίζεται από υψηλή ουδό βηματοδότησης ή από την παρουσία διέγερσης του φρενικού νεύρου [42]. Ως αποτέλεσμα, έχουν προκύψει διαφορετικές στρατηγικές για τη μείωση του ποσοστού των ασθενών με CRT που δεν ανταποκρίνονται, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης τετραπολικών καλωδίων αριστερής κοιλίας και τη χρήση αλγορίθμων βελτιστοποίησης

των διαστημάτων κολποκοιλιακής (AV) και διακοιλιακής καθυστέρησης (VV), μεταξύ πολλών άλλων [33,43].

Πρέπει να ειπωθεί ότι παρά τη μέτρια βελτίωση τις τελευταίες δύο δεκαετίες, η ανταπόκριση στη CRT εξακολουθεί να είναι μάλλον μικτή. Η κλινική μελέτη του SonRtip και η δοκιμή της αυτόματης βελτιστοποίησης AV - VV (RESPOND-CRT) έδειξε ένα κλινικό σύνθετο ποσοστό απόκρισης 77% σε ασθενείς με CRT με αποκλεισμό LBBB και μόνο 66% σε ασθενείς με CRT χωρίς αποκλεισμό LBBB. Επιπλέον, η αναλογία των αποκαλούμενων «υπερ- ανταποκρινόμενων» στη CRT που ορίζεται από σχεδόν πλήρη ομαλοποίηση της κοιλιακής λειτουργίας και των όγκων, παρέμεινε σταθερή με την πάροδο του χρόνου, εξακολουθώντας να αντιπροσωπεύει όχι περισσότερο από το 30% όλων των ασθενών με CRT. Η έγκαιρη πρόβλεψη μιας καλής απόκρισης CRT, ειδικά μιας υπερ-απόκρισης, είναι επομένως υψίστης σημασίας. Αν και πολλοί άλλοι παράγοντες καθορίζουν την επιτυχία της CRT (π.χ. βελτιστοποίηση της συσκευής, κατάλληλη τοποθέτηση των ηλεκτροδίων, κ.λπ.), η έγκαιρη αναγνώριση ή ακόμα και η πρόβλεψη της απόκρισης της CRT μπορεί να έχει μακροπρόθεσμες ευεργετικές θεραπευτικές συνέπειες [44,45].

Όπως προαναφέρθηκε, σημαντικό ποσοστό ασθενών παρότι δεν βελτιώνονται, σταθεροποιούνται κλινικά και υπερηχοκαρδιογραφικά. Αυτοί οι ασθενείς κατατάσσονται ως “non-progressors” δηλαδή ασθενείς που δε χειροτερεύουν λόγω της θεραπείας CRT. Μια πρόσφατη υπο-ανάλυση της μελέτης REVERSE έδειξε ότι οι ασθενείς που απάντησαν (κλινικά ή/και υπερηχοκαρδιογραφικά) στη CRT και οι ασθενείς που απλά σταθεροποιήθηκαν είχαν παρόμοια 5ετή θνητότητα η οποία ήταν σημαντικά ελαττωμένη σε σχέση με αυτούς που χειροτέρεψαν μετά τη CRT [38]. Επίσης σε αυτή τη μελέτη φάνηκε ότι το ποσοστό 30% που αναφέρεται στην βιβλιογραφία ότι δεν απαντούν είναι υπερεκτιμημένο και φαίνεται μόνο το 5% χειροτερεύει και κλινικά και υπερηχοκαρδιογραφικά [38].

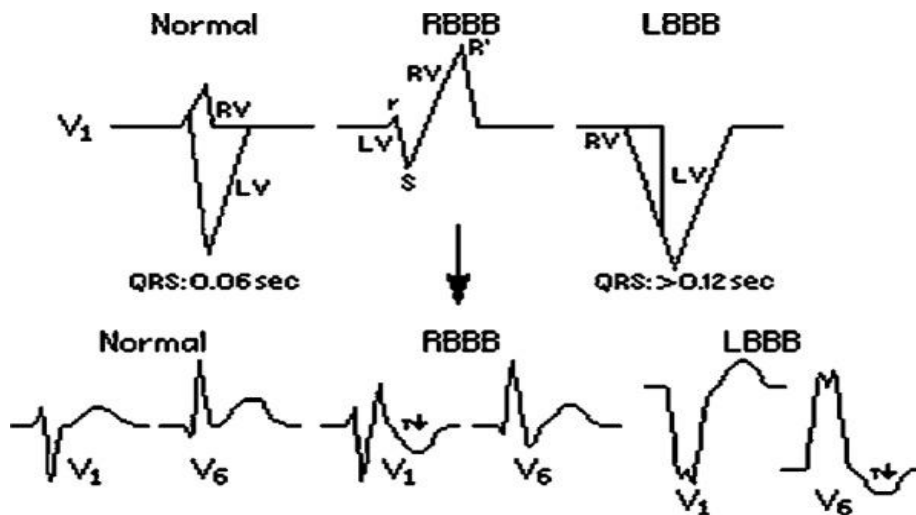
Επιτροπές ειδικών ήδη προτείνουν ο όρος ‘ανταπόκριση στη θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού να αντικατασταθεί από τον όρο “τροποποίηση της νόσου από τη θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού” [46]. Μεγαλύτερη πιθανότητα ανταπόκρισης ή υπερανταπόκρισης υπάρχει στη διατακτική καρδιομυοπάθεια, σε LBBB, σε ΗΚΓ διάρκειας 150ms, στις γυναίκες, σε απουσία κολπικής μαρμαρυγής. Επομένως η κατάλληλη επιλογή ασθενών αυξάνει και την πιθανότητα ανταπόκρισης.

2.2. Παθοφυσιολογία δυσγγχρονισμού

Ηλεκτρικός δυσγγχρονισμός

Κάτω απο κανονικές συνθήκες το μυοκάρδιο ενεργοποιείται από μια ομοιόμορφη υψηλής ταχύτητας ηλεκτρική διέγερση που διαδίδεται μέσω του συστήματος His-Purkinje με αποτέλεσμα την συγχρονισμένη εκπόλωση των κοιλιών. Το αλλοιωμένο ηλεκτροχημικό υπόστρωμα και οι μειωμένες ίνες αγωγιμότητας μπορούν να αλλάξουν την ταχύτητα και την ομοιομορφία της ηλεκτρικής διέγερσης με αποτέλεσμα περιοχές καθυστερημένης ενεργοποίησης. Εάν η καθυστέρηση είναι σημαντική, εκδηλώνεται σαν επιμήκυνση του συμπλέγματος QRS στο ΗΚΓ 12 αποαγωγών. Επειδή το σύμπλεγμα QRS αντιπροσωπεύει τη συνισταμένη των ηλεκτρικών δυναμικών εκπόλωσης που παράγονται από το κοιλιακό μυοκάρδιο κατά την κοιλιακή συστολή, ένα ευρύ QRS υποδηλώνει μειωμένη ταχύτητα κοιλιακής αγωγιμότητας και το αποτέλεσμα του είναι ηλεκτρικός δυσγγχρονισμός [41]. Στην εικόνα 10 αναπαριστώνται συνήθεις αποκλεισμοί που προκαλούν διεύρυνση του συμπλέγματος QRS.

Φαίνεται να υπάρχει άμεση σχέση μεταξύ της διάρκειας του QRS και του χαμηλού ΚΕΑΚ. Επιπλέον, η διάρκεια του QRS συσχετίζεται με επιδείνωση των συμπτωμάτων των ασθενών. Σημειωτέο, ενώ ο επιπολασμός ενός ευρέος QRS (>120 ms) είναι περίπου 20% στον γενικό πληθυσμό της ΚΑ, φτάνει περίπου το 35% μεταξύ των ασθενών με προχωρημένη συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια [41].



Εικόνα 10. Η διαφορά μεταξύ του κανονικού στενού QRS και του ευρέος QRS όπως φαίνεται στον αποκλεισμό αριστερού σκέλους (LBBB) και στο αποκλεισμό δεξιού σκέλους (RBBB). Σημειώνεται επίσης η σχετική συμβολή της αριστερής κοιλίας (LV) και της δεξιάς κοιλίας (RV) στο σύμπλεγμα QRS.

Κατά τη διάρκεια της κορυφαίας βηματοδότησης RV και του LBBB, οι περιοχές που ενεργοποιούνται ηλεκτρικά νωρίς συστέλλονται επίσης νωρίς, ενώ τα τμήματα της όψιμης ενεργοποίησης συστέλλονται καθυστερημένα. Αυτή η ασύγχρονη ηλεκτρική ενεργοποίηση των RV και LV οδηγεί σε δυσσύγχρονη μηχανική συστολή που αναφέρεται ως κοιλιακή δυσυγχρονία. Οι αιμοδυναμικές συνέπειες αυτής της ηλεκτρομηχανικής δυσυγχρονίας μπορεί να είναι η μείωση της συστολής της LV και η εξασθενημένη χαλάρωση, η οποία με τη σειρά της μπορεί να οδηγήσει μακροπρόθεσμα σε δυσμενή κοιλιακή αναδιαμόρφωση. Ως αποτέλεσμα, ένα ποσοστό ασθενών με μακροχρόνια βηματοδότηση δεξιάς κοιλίας ή LBBB μπορεί να αναπτύξει μυοκαρδιοπάθεια που προκαλείται από δυσυγχρονισμό με μείωση του ΚΕΑΚ και κλινική HFrEF [41].

Ο μηχανικός δυσσυγχρονισμός είναι συνήθως απόρροια του ηλεκτρικού δυσσυγχρονισμού. Υπάρχουν 3 τύποι μηχανικού δυσσυγχρονισμού [39,47]:

1. Ενδοκοιλιακός δυσσυγχρονισμός εντός της αριστερής κοιλίας που είναι συχνά πιο εμφανής σε ασθενείς με αποκλεισμό αριστερού σκέλους (LBBB) λόγω καθυστέρησης μεταξύ του σχετικά πρώιμου ενεργοποιημένου μεσοκοιλιακού διαφράγματος και του όψιμου ενεργοποιημένου οπισθοπλάγιου τοιχώματος.

2. Διακοιλιακός δυσσυγχρονισμός μεταξύ της αριστερής και της δεξιάς κοιλίας που είναι πιο συχνά το αποτέλεσμα καθυστερημένης ενεργοποίησης της αριστερής κοιλίας λόγω LBBB.

3. Κολποκοιλιακός (AV) δυσσυγχρονισμός δευτερογενής σε παρατεταμένη ή σε απουσία κολποκοιλιακής κομβικής αγωγιμότητας, δυνητικά σε συνδυασμό με δυσλειτουργία του συστήματος His-Purkinje.

Οποιαδήποτε μορφή μηχανικού δυσσυγχρονισμού μπορεί να παρατείνει τις περιόδους ισομετρικής συστολής και ισοογκωτικής διαστολικής χάλασης (κατά τη διάρκεια των οποίων δεν υπάρχει κίνηση του αίματος) και κατά συνέπεια να μειώσει την απόδοση της καρδιακής άντλησης. Επιπρόσθετα, μια δυσύγχρονα διευρυμένη αριστερή κοιλία μπορεί να οδηγήσει σε ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας (MR) λόγω μη επαρκούς σύγκλισης των γλωχίνων και δυσλειτουργίας των θηλωειδών μυών [47].

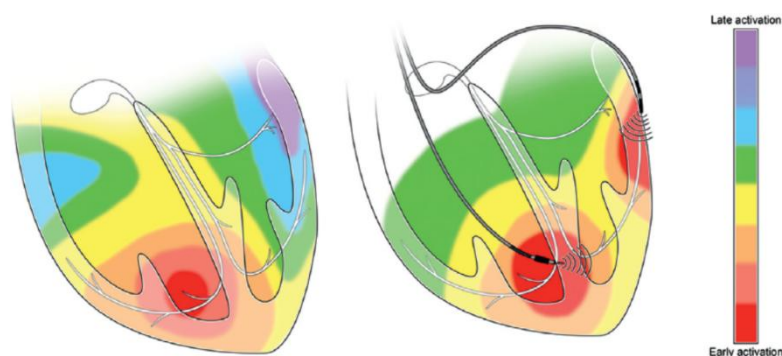
Ενώ ένα ευρύ QRS είναι ο καλύτερος δείκτης του δυσσυγχρονισμού ορισμένα στοιχεία υποδηλώνουν ότι ο μηχανικός δυσσυγχρονισμός μπορεί να εκδηλωθεί απουσία παράτασης του QRS. Επειδή η μορφολογία και η διάρκεια του QRS επηρεάζονται μόνο από σημαντικές μάζες του μυοκαρδίου, οι περιφερειακές αποκλίσεις που αντιπροσωπεύονται από μικρές ανωμαλίες συχνά συγκαλύπτονται. Πράγματι, σε ένα κατεστραμμένο μυοκάρδιο (π.χ. σε ασθενείς που έχουν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου), οι περιοχές με μειωμένη συσταλτικότητα μπορεί να προκαλέσουν μηχανικό δυσσυγχρονισμό χωρίς καμία ανιχνεύσιμη διαταραχή της ηλεκτρικής αγωγιμότητας [47].

Συμπερασματικά, ο ηλεκτρομηχανικός δυσσυγχρονισμός που προκαλείται από την παρουσία αποκλεισμού αριστερού σκέλους (LBBB) ή από τη συμβατική μυοκαρδιακή βηματοδότηση της δεξιάς κοιλίας (RV) είναι ο ακρογωνιαίος λίθος που εξηγεί την αποτελεσματικότητα της CRT από παθοφυσιολογική άποψη [48,49].

2.3 Μηχανισμοί της θεραπείας καρδιακού επανασυγχρονισμού

Η CRT στοχεύει στην αποκατάσταση ή τη διατήρηση του κοιλιακού συγχρονισμού χρησιμοποιώντας διέγερση της αριστερής κοιλίας (LV) με κατάλληλα χρονισμένη αίσθηση και διέγερση της δεξιάς κοιλίας (RV). Η CRT ουσιαστικά είναι αμφικοιλιακή βηματοδότηση, στην οποία εμφυτεύεται ένα ηλεκτρόδιο βηματοδότησης στο RV και ένα άλλο στην επικαρδιακή επιφάνεια του LV μέσω μιας επικαρδιακής φλέβας (Εικόνα 9). Εναλλακτικά, το καλώδιο LV μπορεί να εμφυτευθεί ενδοκαρδιακά ή χειρουργικά στο επικάρδιο. Επίσης, η βηματοδότηση LV μόνη της σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί επίσης να παρέχει ικανοποιητικά τα οφέλη της CRT [41].

Όπως προαναφέρθηκε σε ασθενείς με φυσιολογικό QRS, το μυοκάρδιο ενεργοποιείται ομοιόμορφα και η ηλεκτρική κυματομορφή εξαπλώνεται γρήγορα μέσω του συστήματος His-Purkinje και των κλάδων της δέσμης, με αποτέλεσμα μια συγχρονισμένη εκπόλωση των κοιλιών. Η κανονική αλληλουχία ενεργοποίησης περιλαμβάνει μια πρώιμη διαφραγματική ενεργοποίηση με διάδοση ηλεκτρικού κύματος από κορυφή προς βάση, οπίσθιο προς πρόσθιο και από ενδοκάρδιο σε επικάρδιο. Ωστόσο, παρουσία ενός LBBB, το μοτίβο ενεργοποίησης της κοιλίας αλλάζει ξεκινώντας από το RV καθώς διατηρείται η λειτουργία του δεξιού δεματίου (Εικόνα 11). Στη συνέχεια, η κυματομορφή ενεργοποίησης ταξιδεύει μέσω του μεσοκοιλιακού διαφράγματος από το ενδοκάρδιο RV στο ενδοκάρδιο της αριστερής κοιλίας, τελικά διαδίδεται στο ενδοκάρδιο του οπίσθιου πλάγιου τοιχώματος της LV και ολοκληρώνει μια σημαντικά πιο αργή ενεργοποίηση της κοιλίας καθώς η ηλεκτρική κυματομορφή ταξιδεύει μέσω μυοκαρδιακών ινών χωρίς το ταχέως αγωγίμο σύστημα Purkinje (Εικόνα 11) [41].

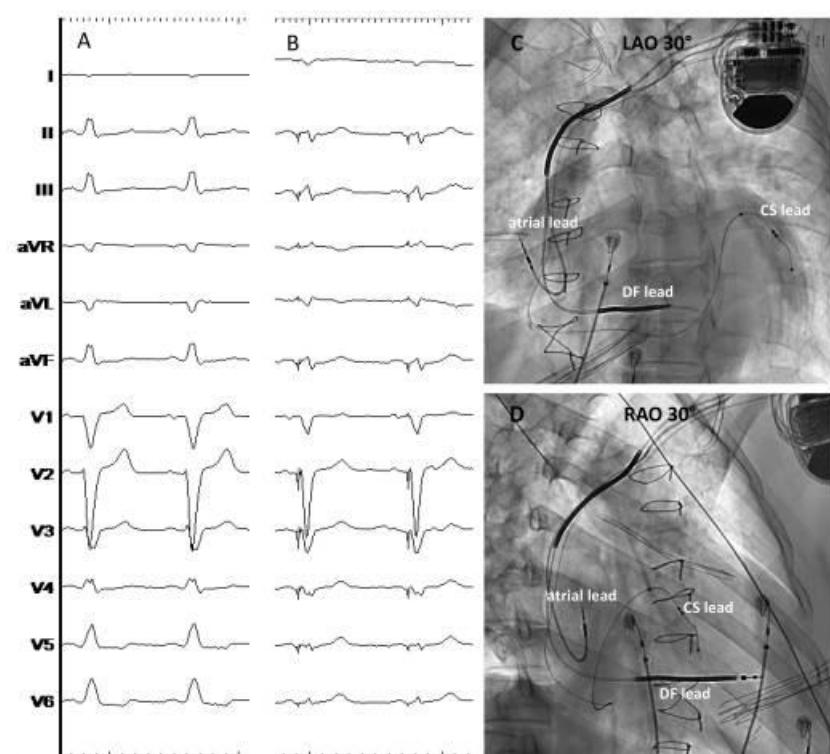


Εικόνα 11. Σχηματική αναπαράσταση του ηλεκτρικού δυσυγχρονισμού επί LBBB (αριστερά) και διόρθωση του με αμφικοιλιακή βηματοδότηση CRT (δεξιά).

Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι τόσο ο LBBB όσο και η RV βηματοδότηση σχετίζονται με φτωχότερες οξείες και χρόνιες αιμοδυναμικές παραμέτρους σε σύγκριση με τη φυσιολογική ενεργοποίηση που παρατηρείται με στενό QRS ως αποτέλεσμα του μηχανικού δυσυγχρονισμού που οδηγεί σε δομική, ηλεκτρική και συσταλτική αναδιαμόρφωση. Σε κυτταρικό επίπεδο, η δυσύγχρονη καρδιά τυπικά εμφανίζει αύξηση στους δείκτες απόπτωσης (παράγοντας νέκρωσης όγκου άλφα [TNF α], κασπάσες και κατακερματισμός DNA), με την ανάπτυξη ίνωσης (αύξηση έκφρασης κολλαγόνου, μεταλλοπρωτεϊνών θεμέλιας ουσίας [MMPs], αυξητικός ιστικός παράγοντας βήτα [TGF β], αυξητικός παράγοντας συνδετικού ιστού [CTGF] και οστεοποντίνη [OPN]) και υπερτροφία (αυξημένα επίπεδα νατριουρητικού πεπτιδίου τύπου B (BNP), άλφα βαριάς αλυσίδας μυοσίνης (MHC α) και CTGF με μείωση του miR133). Ως αποτέλεσμα, ο LBBB σχετίζεται με καρδιακή αναδιαμόρφωση, επιδείνωση της συστολικής και διαστολικής λειτουργίας και προοδευτική ΚΑ. Η αμφικοιλιακή βηματοδότηση διαδραματίζει βασικό ρόλο στη διόρθωση της επαγόμενης από το LBBB δυσλειτουργίας μειώνοντας τη διακοιλιακή και ενδοκοιλιακή δυσσυγχρονία [33].

Σε ασθενείς με μόνιμη συμβατική RV κοιλιακή βηματοδότηση, μια ειδική οντότητα που ονομάζεται «καρδιομυοπάθεια που επάγεται από βηματοδότη» (pacemaker-induced cardiomyopathy) έχει επίσης οριστεί για να περιγράφει τις επιζήμιες επιπτώσεις της ασύγχρονης ενεργοποίησης της LV λόγω της χρόνιας RV βηματοδότησης. Η συγκεκριμένη οντότητα έχει μεταβλητή επίπτωση που κυμαίνεται μεταξύ 10 και 30% ανάλογα με τη σειρά και τα τελευταία 20 χρόνια έχουν προκύψει διαφορετικές στρατηγικές βηματοδότησης που στοχεύουν στη φυσιολογική βηματοδότηση, συμπεριλαμβανομένων αλγορίθμων για τη μείωση της περιττής βηματοδότησης RV σε ασθενείς με διατηρημένη εγγενή αγωγιμότητα. Ωστόσο, αυτές οι στρατηγικές δεν είναι χρήσιμες σε ασθενείς που χρειάζονται μόνιμη βηματοδότηση RV και η CRT που βασίζεται σε βηματοδότηση ή η βηματοδότηση του συστήματος αγωγής [conduction system pacing CSP] θα μπορούσε να παίζει ρόλο σε αυτές τις περιπτώσεις [33].

Η τυπική τεχνική για εμφύτευση συσκευής CRT συνίσταται στην διαφλέβια εμφύτευση ενός δεξιού κολπικού ηλεκτροδίου, ενός δεξιού κοιλιακού ηλεκτροδίου και ενός ηλεκτροδίου αριστερής κοιλίας (LV) που εμφυτεύεται ιδανικά σε έναν κλάδο του στεφανιαίου κόλπου προκειμένου να γίνει αμφικοιλιακή βηματοδότηση (Εικόνα 12) .



Εικόνα 12. Συμβατική αμφικοιλιακή βηματοδότηση συσκευής CRTD με χρήση τετραπολικού καλωδίου στεφανιαίου κόλπου σε ασθενή με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια.

Από την αρχική περιγραφή, η τεχνική εξελίχθηκε γρήγορα και πολλαπλές μη τυχαιοποιημένες μελέτες παρατήρησης έδειξαν σημαντικές βελτιώσεις σε οξείες και χρόνιες αιμοδυναμικές παραμέτρους. Στη συνέχεια, οι πρώτες τυχαιοποιημένες δοκιμές κατέδειξαν τα οφέλη της αμφικοιλιακής βηματοδότησης - CRT όσον αφορά τη λειτουργική ικανότητα, τη μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου, τη βελτίωση του KEAK και τη μείωση των νοσηλειών λόγω ΚΑ. Τέλος, περαιτέρω μεγάλες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η CRT μέσω αμφικοιλιακής βηματοδότησης μείωσε σημαντικά τη θνησιμότητα εκτός από τις νοσηλείες λόγω ΚΑ. Συνεπώς, οι τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές θεωρούν την αμφικοιλιακή βηματοδότηση - CRT

ως βασική θεραπεία για ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης και ευρύ QRS, παρά τη βέλτιστη ιατρική θεραπεία (Εικόνα 8) [33].

2.4. Τεχνικές πτυχές της θεραπείας καρδιακού επανασυγχρονισμού

Η CRT είναι αντικειμενικά η πιο προηγμένη μέθοδος καρδιακής βηματοδότησης και όπως ειπώθηκε συνεπάγεται την παρουσία τριών ενδοκαρδιακών καλωδίων: ένα στον δεξιό κόλπο (για ασθενείς σε φλεβοκομβικό ρυθμό, ενώ για όσους έχουν κολπικές ταχυαρρυθμίες αυτό το καλώδιο είναι άχρηστο), ενός άλλου στη δεξιά κοιλία (για τη δεξιά κοιλιακή βηματοδότηση), και το τρίτο στον στεφανιαίο κόλπο (για βηματοδότηση της αριστερής κοιλίας). Ο κύριος σκοπός του ηλεκτροδίου LV είναι να προσεγγίσει τη θέση του μυοκαρδίου με την πιο πρόσφατη εγγενή ενεργοποίηση. Έτσι, αυτό το ηλεκτρόδιο συνήθως τοποθετείται προς το πλάγιο ή οπίσθιο-πλάγιο μυοκαρδιακό τοίχωμα της LV, όσο δυνατόν πιο μακριά από το ηλεκτρόδιο της δεξιάς κοιλίας. Μια σημαντική πτυχή είναι επίσης η αποφυγή των ινωτικών περιοχών του μυοκαρδίου προκειμένου να επιτευχθεί η βέλτιστη αμφικοιλιακή βηματοδότηση και να αποκατασταθεί ο συγχρονισμός [50].

Η τοποθέτηση του ηλεκτροδίου στον στεφανιαίο κόλπο και ο καθορισμός της τελικής του θέσης πολλές φορές αντιπροσωπεύουν σημαντικά μειονεκτήματα που επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα της βηματοδότησης της LV, ειδικά λόγω των ανατομικών παραλλαγών των φλεβών της καρδιάς, της έλλειψης σταθερότητας του ηλεκτροδίου και της διέγερσης του φρενικού νεύρου. Ωστόσο, η προσέγγιση της περιοχής του μυοκαρδίου LV με την πιο πρόσφατη εγγενή ενεργοποίηση είναι υψίστης σημασίας για το τελικό αποτέλεσμα στην αντιμετώπιση του καρδιακού δυσσυγχρονισμού και στη βελτίωση της καρδιακής έκβασης, αλλά αυτό δεν είναι πάντα δυνατό λόγω μη φυσιολογικής ανατομίας των καρδιακών φλεβών ή την παρουσία ίνωσης [50].

Κατά τη συμβατική εμφύτευση CRT η αποτυχία κυμαίνεται από 5% έως 10%. Όπως προαναφέρθηκε, κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης τα άτομα που δεν ανταποκρίνονται / βελτιώνονται ικανοποιητικά μπορεί να φτάσουν το 30%. Πολλοί παράγοντες σχετίζονται με αυτές τις αστοχίες ή τις μη βέλτιστες αποκρίσεις στη συμβατική θεραπεία CRT. Τέτοιοι παράγοντες είναι η μη βέλτιστη θέση του LV

καλωδίου σε στεφανιαία φλέβα, η υψηλή ουδός βηματοδότησης, ο ερεθισμός του φρενικού νεύρου, η εκτεταμένη ίνωση/αναδιαμόρφωση, η παρουσία μεγάλου αρρυθμικού φρτίου (έκτακτες κοιλιακές συστολές, κολπική μαρμαρυγή, κ.ά), η μη σωστή ρύθμιση των παραμέτρων της συσκευής, κ.ά.

2.5. Στοιχεία από διάφορες υποαναλύσεις

Διάφορες υποαναλύσεις αλλά και πρόσφατη μεταανάλυση δείχνουν ότι παρά τη μείωση της ολικής θνητότητας και του κινδύνου των κοιλιακών ταχυαρρυθμιών στους ανταποκρινόμενους στη CRT, παραμένει ένας μη-αμελητέος υπολειπόμενος κίνδυνος. Γι' αυτό και η CRT με απινιδωτική δυνατότητα (CRTD) πρέπει να συνεχίζεται στους ασθενείς που ανταποκρίνονται [51]. Ωστόσο, ο απόλυτος κίνδυνος για κοιλιακές αρρυθμίες είναι πολύ χαμηλός σε ασθενείς υπερανταποκρινόμενους ($KEAK \geq 50\%$), οπότε η ανάγκη συνέχισης της απινιδωτικής κάλυψης μετά την αλλαγή γεννήτριας σε τέτοιους ασθενείς είναι αμφισβητήσιμη. Παλαιότερες μελέτες έχουν δείξει σημαντική μείωση της επίπτωσης κοιλιακών αρρυθμιών σε ασθενείς που απαντούν στην θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού, ιδίως σε περιπτώσεις “υπερανταπόκρισης”. Νεότερα δεδομένα δείχνουν όμως ότι τα κακοήγη αρρυθμικά συμβάματα και ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος σε ασθενείς που λαμβάνουν CRT εξαρτάται από την παρουσία και την έκταση μυοκαρδιακής ουλής όπως εκτιμάται με μαγνητική τομογραφία καρδιάς. Μόνο ο συνδυασμός απουσίας ουλής και απάντησης στη CRT σχετίζεται με ευνοϊκή μακροχρόνια έκβαση [52]. Επομένως, η έκταση της ίνωσης και μυοκαρδιακών ουλών πιθανόν να μας κατευθύνει στην επιλογή σχετικά με την εμφύτευση αμφικοιλιακού βηματοδότη ή αμφικοιλιακού απινιδιστή (Βλ. παρακάτω).

Το ιδανικό ποσοστό αμφικοιλιακής βηματοδότησης είναι $> 97\%$ και γενικότερα ισχύει το “όσο περισσότερο, τόσο καλύτερο”[53]. Η εμφάνιση αρρυθμιών όπως κολπικής μαρμαρυγής, ΕΚΣ, ριπών κοιλιακής ταχυκαρδίας ελαττώνουν δραματικά αυτό το ποσοστό και πρέπει να αντιμετωπίζονται δραστικά με φαρμακευτικά μέτρα ή καλύτερα με κατάλυση.

Άλλα αίτια ελαττωμένης αμφικοιλιακής βηματοδότησης αφορούν αστοχίες στον προγραμματισμό της εμφυτεύσιμης συσκευής, καθώς και βλάβες των καλωδίων. Η θέση του καλωδίου της αριστερή κοιλίας που μπαίνει σε στεφανιαία φλέβα έχει επίσης σημασία στην ανταπόκριση της θεραπείας CRT. Η βηματοδότηση περιοχής με εκτεταμένη ουλή έχει σχετισθεί με φτωχή απάντηση. Επίσης, η προεγχειρητική καρδιακή μαγνητική τομογραφία φαίνεται να έχει θέση στον εντοπισμό της κατάλληλης περιοχής βηματοδότησης ώστε να επιτευχθεί το βέλτιστο αποτέλεσμα [54]. Η βράχυνση του διαστήματος QRS τόσο οξέως (άμεση εκτίμηση κατά την επέμβαση) όσο και απώτερα αποτελεί χρήσιμο δείκτη θετικής απάντησης στη CRT [55]. Επιπλέον, η βελτιστοποίηση των παραμέτρων αμφικοιλιακής βηματοδότησης έχει ιδιαίτερη κλινική σημασία.

Σε ασθενείς που έχουν κριτήρια για CRT και υποκείμενο βηματοδότη ή απινιδιστή η αναβάθμιση σε αμφικοιλιακό σύστημα συχνά επιχειρείται παρά τις δυσκολίες λόγω των προυπάρχοντων καλωδίων και της πολυπλοκότητας της επέμβασης. Βέβαια, μερικές αναλύσεις δείχνουν ότι η απάντηση αυτών των ασθενών είναι χειρότερη από την αντίστοιχη των de novo αμφικοιλιακών συστημάτων. Συνήθως οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αναβάθμιση έχουν παραπάνω συννοσηρότητες και μεγαλύτερη θνητότητα μακροχρόνια, ενώ η πιθανότητα εμφάνισης λοιμώξεων συσκευής και προβλημάτων στα καλώδια είναι μεγαλύτερη. Όμως πρόσφατη μεταανάλυση σε βηματοδοτοεξαρτώμενους ή σε αυτούς με βηματοδοτική καρδιομυοπάθεια, έδειξε ότι η αναβάθμιση σε CRT βελτιώνει σημαντικά το ΚΕΑΚ κατά 10% καθώς και την λειτουργική κατάσταση κατά NYHA [56]. Παρόλα αυτά, όπως προαναφέρθηκε παραμένουν επιφυλάξεις για τη μακροχρόνια θνητότητα και για τις επιπλοκές σε αυτές τις περιπτώσεις.

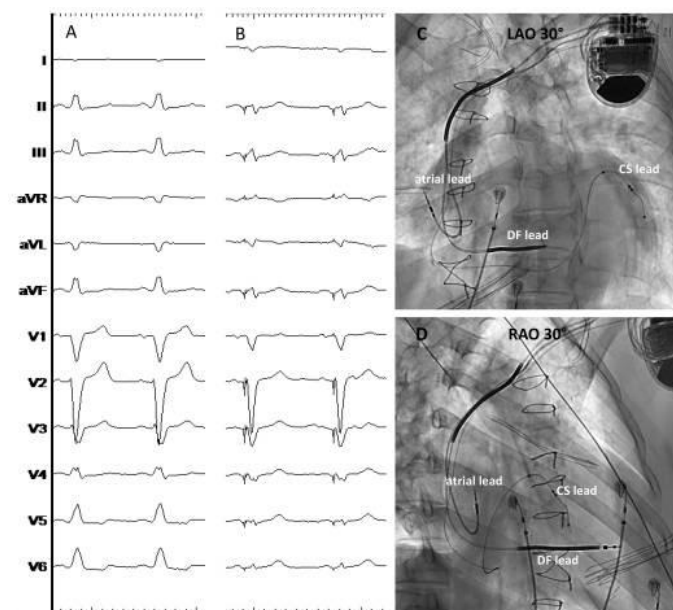
2.6. Ηλεκτροκαρδιογράφημα στη θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού

Όπως προαναφέρθηκε, η CRT βελτιώνει την ικανότητα άσκησης και την ποιότητα ζωής, μειώνοντας παράλληλα τις νοσηλείες και τη θνησιμότητα λόγω ΚΑ. Μια

σημαντική εστίαση στη βέλτιστη χρήση αυτής της θεραπείας είναι ο εντοπισμός υποομάδων που «ανταποκρίνονται» καλύτερα στην CRT [52]. Δυστυχώς, δεν υπάρχει σαφής συναίνεση σχετικά με τον ορισμό της απόκρισης στην CRT αλλά τα αποτελέσματα των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών της CRT έδειξαν ότι τα κλινικά χαρακτηριστικά είναι ένας σημαντικός καθοριστικός παράγοντας των εκβάσεων. Συγκεκριμένα, το φύλο, η αιτιολογία της ΚΑ, η διάρκεια του γηγενούς QRS και η μορφολογία του έχουν σχέση την αποτελεσματικότητα της CRT. Έτσι τα καλύτερα αποτελέσματα παρατηρούνται στις γυναίκες, σε άτομα με μη-ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια, μεγαλύτερης διάρκειας QRS και αποκλεισμό αριστερού σκέλους (LBBB). Οι τρέχουσες Κατευθυντήριες Οδηγίες επικεντρώνονται στα χαρακτηριστικά του ηλεκτροκαρδιογραφήματος για να καθοδηγήσουν την επιλογή των ασθενών, με τις ισχυρότερες συστάσεις να δίνονται για LBBB και διάρκεια QRS >150 ms [52]. Ουσιαστικά, η ευρεία χρήση της CRT έχει εγκαινιάσει ένα νέο τοπίο στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) 12 απαγωγών. Οι μετρήσεις στο ΗΚΓ (πριν και μετά την εμφύτευση) σε αυτούς τους ασθενείς είναι πολύ σημαντικές για την καθοδήγηση της αντιμετώπισης προβλημάτων και επίσης για τον κατάλληλο προγραμματισμό της συσκευής, καθώς και για τη διάκριση και τη διαχείριση των μη ανταποκρινόμενων ασθενών (Εικόνα 13) [51,57,58]. Η επιλογή της διακοιλιακής καθυστέρησης μεταξύ δεξιού και αριστερού καλωδίου γίνεται κυρίως με την εύρεση του στενότερου σε εύρος QRS κάτι που καθορίζει σημαντικά και την απάντηση/απόκριση στη CRT [54].

Ένα σύνολο τεσσάρων καταγραφών ΗΚΓ πρέπει να συνοδεύει κάθε ασθενή με μια συσκευή CRT, συμπεριλαμβανομένου ενός βασικού ΗΚΓ και καταγραφών από μονοεστιακή (δεξιά και αριστερή κοιλία) και αμφικοιλιακή βηματοδότηση, οι οποίες μπορούν να συγκριθούν με μια νέα καταγραφή για να διευκολυνθεί η αξιολόγηση της σωστής έναντι της προβληματικής / ανεπαρκούς αμφικοιλιακής βηματοδότηση [51,57-58].

Οι προκάρδιες απαγωγές ΗΚΓ V1/2 που λαμβάνονται στον τέταρτο μεσοπλεύριο διάστημα και στις απαγωγές των άκρων, I και III, μαζί με μια γρήγορη αξιολόγηση των κάθετων απαγωγών I και aVF για τον προσδιορισμό του τεταρτημορίου του ηλεκτρικού άξονα QRS στο εξαγωνικό διάγραμμα, μπορούν να παρέχουν το πλαίσιο για την ορθή ερμηνεία του ΗΚΓ σε αυτούς τους ασθενείς [51,57-58].



Εικόνα 13. Αμφικοιλιακή βηματοδότηση και ΗΚΓ.

2.7. Επιλογή αμφικοιλιακού συστήματος

Η θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού με (CRTD) ή χωρίς απινιδιστή (CRTP) είναι μια αποτελεσματική θεραπεία σε επιλεγμένο πληθυσμό ασθενών με συμπτωματική ΚΑ και συγκεκριμένα σε συμπτωματική HFrEF (παρά τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή) με ευρύ QRS [59]. Και οι δύο συσκευές βελτιώνουν τα συμπτώματα (κλάση NYHA), την ανοχή στην άσκηση και βελτιώνουν τους δείκτες ποιότητας ζωής μειώνοντας τον δυσσυγχρονισμό σε ασθενείς με προχωρημένη χρόνια ΚΑ. Η CRT βελτιστοποιεί την καρδιακή παροχή και τη μυοκαρδιακή απόδοση. Επιπλέον, μειώνει την πίεση στην πνευμονική αρτηρία και την πνευμονική τριχοειδική πίεση ενσφήνωσης (PCWP). Μειώνει επίσης τον βαθμό της ανεπάρκειας της μιτροειδούς, οδηγώντας σε ανάστροφη αναδιαμόρφωση της LV. Γενικά, η εμφύτευση CRT βελτιώνει σημαντικά τα κλινικά συμπτώματα και μειώνει τη θνησιμότητα και τη μακροχρόνια νοσηρότητα[39].

Η επιλογή του βέλτιστου τύπου συσκευής (CRTP ή CRTD) βασίζεται στην ατομική εκτίμηση του συνολικού και του αρρυθμικού κινδύνου μέσω μέτρησης

πολλαπλών παραμέτρων, όπως η αιτιολογία, η παρουσία ουλώδους ιστού, η ηλικία, οι συννοσηρότητες και το προσδόκιμο επιβίωσης [59]. Συγκεκριμένα, όσον αφορά την επιλογή μεταξύ CRTP και CRTD σε ασθενείς με HF_{rEF} έχουν δημοσιευθεί διφορούμενα αποτελέσματα όσον αφορά το σχετικό όφελος που αφορά τη θνητότητα ενώ δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες που να κάνουν άμεση σύγκριση των δύο επιλογών. Τελευταία πληθυσμιακά δεδομένα δεν δείχνουν σημαντική διαφορά μεταξύ CRTP και CRTD όσον αφορά τη θνητότητα εφόσον γίνουν στατιστικές προσαρμογές / διορθώσεις με βάση την ηλικία και τις συννοσηρότητες [60]. Πιθανότατα, η αμφικοιλιακή βηματοδότηση μέσω της αντίστροφης κοιλιακής αναδιαμόρφωσης έχει κλινικά σημαντική αντιαρρυθμική επίδραση ελαττώνοντας δραματικά τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο και καθιστώντας την ύπαρξη απινιδιστή περιττή [61].

Οι κατευθυντήριες γραμμές HRS/APHR/LAHR του 2023 για την καρδιακή φυσιολογική βηματοδότηση για την αποφυγή και τον μετριασμό της ΚΑ επικεντρώνονται περισσότερο στη φυσιολογική βηματοδότηση σε ασθενείς με σημαντικές αναμενόμενες ανάγκες βηματοδότησης και κλάσμα εξώθησης LV 36 – 50%. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί μέσω της αμφικοιλιακής (BiV) βηματοδότησης, της βηματοδότησης του δεματίου His ή της βηματοδότησης στην περιοχή του αριστερού σκέλους του His (LBBAP) για τη μείωση του κινδύνου καρδιομυοπάθειας που προκαλείται από βηματοδότηση . Οι οδηγίες συνιστούν επίσης την κατάλληλη βελτιστοποίηση της συσκευής για τη μείωση της βηματοδότησης της RV [39,61].

Επιπλέον οι μοντέρνες θεραπείες της ΚΑ όπως οι αναστολείς αγγειοτενσίνης – νεπριλυσίνης και οι αναστολείς SGLT2 (γλιφλοζίνες) βελτιώνουν περαιτέρω την πρόγνωση και πιθανότατα τον κίνδυνο αιφνίδιου καρδιακού θανάτου. Από την άλλη μεριά, η θεραπεία CRT επιτρέπει την τιτλοποίηση των φαρμάκων της ΚΑ έχοντας πάντα στόχο την μέγιστη ανεκτή δόση για το μέγιστο όφελος. Πράγματι έχειδειχθεί ότι υψηλές δόσεις φαρμάκων βελτιώνουν την απάντηση στη CRT [62].

Διάφοροι παράγοντες πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ώστε να γίνει επιλογή του τύπου της αμφικοιλιακής συσκευής (CRTP ή CRTD) και να εξατομικεύεται η θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού [63-65]. Ο αρρυθμικός κίνδυνος, η ηλικία και οι συννοσηρότητες παίζουν σημαντικό ρόλο σε αυτή την απόφαση [63-65].

Παράγοντες που είναι υπέρ της εμφύτευσης CRTD

1. Ένδειξη για δευτερογενή πρόληψη κοιλιακών αρρυθμιών
2. NYHA II-III
3. Νεότεροι ασθενείς χωρίς σοβαρές συνοσηρότητες (π.χ. ΧΝΝ)
4. Ισχαιμική καρδιομυοπάθεια
5. Μη-ισχαιμική καρδιομυοπάθεια με σημαντική ίνωση σε CMR
6. Ασθενείς με υψηλό αρρυθμικό φορτίο (κοιλιακών αρρυθμιών)
7. Ασθενείς με θετικό ΗΦΕ – V.Stim.
8. Χαμηλή πιθανότητα απάντησης στον καρδιακό επανασυγχρονισμό*

Παράγοντες που είναι υπέρ της εμφύτευσης CRTP

1. Ασθενείς που αναμένεται σημαντική απάντηση στον καρδιακό επανασυγχρονισμό*
 2. NYHA III-IV ασθενείς
 3. Χωρίς αρρυθμικό φορτίο
 4. Υπερήλικες, μικρό προσδόκιμο επιβίωσης
 5. Συνοσηρότητες όπως ΧΝΝ
 6. Διατατική καρδιομυοπάθεια – ιδίως >60 ετών, χωρίς αρρυθμίες, ΗΦΕ
- (-)

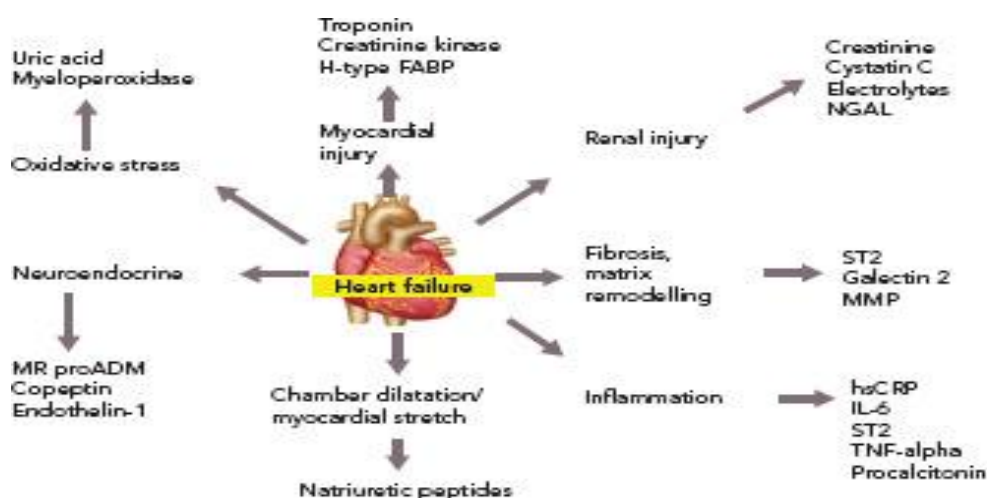
***Παράγοντες που συνηγορούν για υψηλή πιθανότητα ανταπόκρισης στον καρδιακό επανασυγχρονισμό:**

1. LBBB
2. Πολύ ευρύ QRS
3. Γυναίκες
4. Διατατική καρδιομυοπάθεια
5. Απουσία κολπικής μαρμαρυγής

2.8. Καρδιακοί βιοδείκτες στη θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού

Υπάρχει μεγάλη ανάγκη για ‘εργαλεία’ που θα μπορούσαν να βοηθήσουν στη βέλτιστη επιλογή ασθενών για CRT και να παρέχουν προγνωστικές πληροφορίες. Από την πρώτη εφαρμογή της CRT αρκετοί κλινικοί παράγοντες και βιοδείκτες έχουν δοκιμαστεί σε μοντέλα πρόβλεψης για τον εντοπισμό των ασθενών που μπορεί να ωφεληθούν περισσότερο από τη θεραπεία [66].

Σαν βιοδείκτης ορίζεται ένα χαρακτηριστικό που μετριέται / προσδιορίζεται αντικειμενικά και αξιολογείται ως δείκτης φυσιολογικών βιολογικών διεργασιών, παθογόνων διεργασιών ή φαρμακολογικών αποκρίσεων σε μια θεραπευτική παρέμβαση. Οι βιοδείκτες γίνονται ιδιαίτερα σημαντικοί στην τρέχουσα κλινική πρακτική καθώς προσφέρουν έναν εύκολο τρόπο είτε για την διάγνωση μιας ασθένειας είτε είναι χρήσιμοι για την παρακολούθηση της εξέλιξής της. Ιδανικός θεωρείται ο βιοδείκτης που μπορεί να προσδιορισθεί εύκολα μη επεμβατικά, έχει υψηλό βαθμό ευαισθησίας και ειδικότητας, είναι οικονομικός, είναι εύκολα αναπαραγόμενος και διαθέτει σύστημα ταχείας μέτρησης που βοηθά στην έγκαιρη κλινική διαχείριση [67]. Στην εικόνα 14 απεικονίζονται μερικοί βιοδείκτες που έχουν ερευνηθεί στην ΚΑ.



Εικόνα 14. Διάφοροι βιοδείκτες που έχουν μελετηθεί στην διάγνωση και διαχείριση της καρδιακής ανεπάρκειας

Έχουν ήδη γίνει πολυάριθμες προσπάθειες για την εύρεση ενός αξιόπιστου βιοδείκτη για την πρόβλεψη της απόκρισης στη CRT. Ένας καλός και κλινικά χρήσιμος βιοδείκτης πρέπει να είναι συγκεκριμένος για την πάθηση που πρέπει να ανιχνευθεί, αλλά ταυτόχρονα να εμφανίζει επαρκή ευαισθησία για την παθολογική κατάσταση. Στην ιδανική περίπτωση, πρέπει έχει ισχυρή προγνωστική αξία με την πάροδο του χρόνου. Κατά προτίμηση, ο βιοδείκτης μπορεί να αξιολογηθεί μη επεμβατικά, να είναι εύκολα προσβάσιμος (π.χ. μια απλή εξέταση αίματος) και η χρήση του θα πρέπει να υποστηρίζεται τόσο από προκλινικά όσο και από κλινικά δεδομένα [66].

Ο έλεγχος των επιπέδων BNP ή NT-proBNP την ημέρα της εμφύτευσης CRT ή τους επόμενους μήνες μπορεί να είναι χρήσιμος για την πρόβλεψη ασθενών με κακή ανταπόκριση που μπορεί να ωφεληθούν από πιο επιθετικές ιατρικές θεραπείες. Ωστόσο, δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία που να υποστηρίζουν την αξιολόγηση των βασικών νατριουρητικών πεπτιδίων πλάσματος σε υποψήφιους CRT προκειμένου να αποφασιστεί ποιος θα ωφεληθεί από την εμφύτευση CRT [39].

Φαίνεται ότι οι δείκτες της σύνθεσης κολλαγόνου όπως το PINP έχουν έναν βαθμό συσχέτισης με την ανταπόκριση στην εμφύτευση CRT, η οποία μπορεί να είναι αποτέλεσμα αλλαγών στην αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας. Ωστόσο, χρειάζονται περισσότερα στοιχεία για να εξαχθεί ένα ισχυρότερο συμπέρασμα. Προηγούμενες μελέτες δεν μέτρησαν βασικούς δείκτες κολλαγόνου πριν από την εμφύτευση CRT για τη λήψη αποφάσεων. Επιπλέον, ένας άλλος περιορισμός είναι ότι μόνο λίγοι βιοδείκτες ίνωσης έχουν συσχετιστεί με ιστολογικά τεκμηριωμένη ίνωση, γεγονός που μειώνει την αξιοπιστία τέτοιων βιοδεικτών και τα σχετικά συμπεράσματα [39].

Αρκετοί βιοδείκτες έχουν διερευνηθεί σχετικά με το ρόλο τους στην αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας και τη σχέση τους με την απόκριση στην CRT. Ελπιδοφόρα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν για νατριουρητικά πεπτίδια συμπεριλαμβανομένου του BNP, δείκτες σύνθεσης κολλαγόνου όπως το PINP,

φλεγμονώδεις δείκτες ιδιαίτερα CRP, gal-3 και CT-apelin. Ένα μικρό σύνολο στοιχείων υποστηρίζει το ρόλο της αννεξίνης A5 και β 1-AAbs. Ορισμένοι άλλοι δείκτες όπως η οστεοποντίνη, το microRNA-30d και τα endothelial progenitor cells (EPCs) σχετίζονται με την αναδιαμόρφωση, αλλά δεν υπάρχει διαθέσιμη αξιολογη κλινική μελέτη για την αξιολόγηση του προγνωστικού τους ρόλου μετά την εμφύτευση CRT και επομένως εξακολουθεί να υπάρχει κενό γνώσης σε αυτό το πεδίο.

Πρώτον, ο αριθμός των μελετών που διερευνούν κάθε βιοδείκτη είναι περιορισμένος και απαιτούνται περισσότερες πληροφορίες για να διαπιστωθεί ο αντίκτυπός τους. Δεύτερον, οι περισσότερες διαθέσιμες κλινικές μελέτες δείχνουν την επίδραση της μετεγχειρητικής μέτρησης δείκτη στα βραχυπρόθεσμα ή μακροπρόθεσμα αποτελέσματα παρακολούθησης και λίγες πληροφορίες είναι διαθέσιμες για τις βασικές και προεγχειρητικές μετρήσεις. Έτσι, επί του παρόντος, αυτοί οι δείκτες δεν έχουν κανένα ρόλο στη λήψη αποφάσεων για την επιλογή κατάλληλων υποψηφίων για εμφύτευση CRT. Τρίτον, φαίνεται ότι μια στρατηγική πολλαπλών δεικτών μπορεί να έχει πιο ισχυρή προγνωστική αξία για τον εντοπισμό ανταποκρινόμενων CRT, κάτι που μπορεί να αποτελέσει αντικείμενο για μελλοντική έρευνα [39].

2.9. Δείκτες φλεγμονής

Η φλεγμονή παίζει βασικό ρόλο στην ανάπτυξη και των δύο κύριων τύπων ΚΑ (HFrEF, HFpEF). Στη HFrEF, τα καρδιακά μυοκύτταρα καταστρέφονται άμεσα κατά την αρχική καρδιακή προσβολή (π.χ. μυοκαρδιακή λοίμωξη ή ισχαιμία) και η προκύπτουσα φλεγμονή πυροδοτεί την έκκεντρη καρδιακή αναδιαμόρφωση. Το αν η φλεγμονή διαιωνίζει επίσης τη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια δεν είναι απολύτως σαφές αλλά μελέτες που καταδεικνύουν αυξήσεις των προφλεγμονωδών βιοδεικτών (όπως ο TNF- α , η ιντερλευκίνη-1, η ιντερλευκίνη-6, η γαλεκτίνη 3) κατά την εξέλιξη της ΚΑ υποδηλώνουν ότι αυτό συμβαίνει [1,8].

Η HFpEF, από την άλλη πλευρά, είναι μια αργή προοδευτική παθολογική κατάσταση. Υπάρχει διαφωνία σχετικά με το εάν η HFpEF θα πρέπει να θεωρείται ως μια ενιαία οντότητα ή μια κατάσταση που περιλαμβάνει πολλαπλές ασθένειες με

μοναδικές υποκείμενες παθοφυσιολογίες. Ένα σημαντικό παράδειγμα υποδηλώνει ότι μπορεί να υπάρχει ένας μόνο κοινός υπεύθυνος παθοφυσιολογικός μηχανισμός: μια χρόνια προφλεγμονώδης κατάσταση που προκαλείται από την πληθώρα συννοσηροτήτων που συνήθως υπάρχουν στους ασθενείς με HFpEF, με αποτέλεσμα ενδοθηλιακή φλεγμονή και μειωμένο σχηματισμό μονοξειδίου του αζώτου (NO). Η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου συνδέεται με την ακαμψία του μυοκαρδίου και των αγγείων μέσω της οδού G/κυκλικής μονοφωσφορικής γουανωσίνης (cGMP) που είναι ευαίσθητη στο NO της πρωτεΐνης κινάσης. Αυτή η ενοποιητική υπόθεση υποστηρίζεται από μελέτες ασθενών με HFpEF που δείχνουν μειωμένα επίπεδα cGMP. Οι μεταβολικές διαταραχές και η παχυσαρκία προάγουν επίσης την επέκταση του επικαρδιακού λιπώδους ιστού και την έκκριση λιποκυτταροκινών, η οποία προκαλεί περαιτέρω φλεγμονή και ίνωση του υποκείμενου μυοκαρδίου. Με βάση τις πρωτοεμικές αναλύσεις φαίνεται να υπάρχει ισχυρή σχέση μεταξύ φλεγμονωδών βιοδεικτών, HFpEF και αναδιοργάνωσης της εξωκυτταρικής ουσίας (matrix). Αυτό επηρεάζει όχι μόνο την αριστερή κοιλία, αλλά και τον αριστερό κόλπο και η κολπική μαρμαρυγή μπορεί συχνά να είναι το πρώτο σημάδι HFpEF ειδικά σε παχύσαρκους ή διαβητικούς ασθενείς. Από την άλλη μεριά, η θεωρία της φλεγμονής είναι κάπως αποδυναμωμένη από το γεγονός ότι οι κλινικές μελέτες που διερευνούν θεραπείες που σταθεροποιούν την αγγειακή φλεγμονή (όπως οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης-5) στη HFpEF έχουν μέχρι στιγμής αποδώσει αρνητικά αποτελέσματα [1,8].

Οι αυξημένες συγκεντρώσεις προφλεγμονωδών βιοδεικτών είναι κοινές και στις δύο κύριες μορφές ΚΑ και σχετίζονται με τη σοβαρότητα της νόσου και τη θνησιμότητα. Η πρόβλεψη της νεοεμφανιζόμενης ΚΑ και η διάκριση μεταξύ υποτύπων που χρησιμοποιούν αυτούς τους βιοδείκτες παραμένει προβληματική: ορισμένες μελέτες έχουν βρει προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (ιντερλευκίνη-6 και TNF-α) να είναι προγνωστικές και για τους δύο τύπους ΚΑ, ενώ άλλοι έχουν βρει μόνο μέτριες συσχετίσεις της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) με τη HFpEF αλλά όχι με τη HFrEF [1].

Τα αποτελέσματα αρκετών κλινικών μελετών έδειξαν ότι η CRT μείωσε την ενεργοποίηση του φλεγμονώδους άξονα σε ασθενείς με προχωρημένη ΚΑ μειώνοντας τα επίπεδα της hsCRP στο πλάσμα. Ωστόσο, δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ των κλινικών εκβάσεων και των βασικών επιπέδων της hsCRP ή των επιπέδων της μετά την

εμφύτευση συσκευής CRT [39]. Μια πρόωμη μείωση στα επίπεδα της BNP και της hsCRP παρατηρήθηκε γενικά σε ασθενείς με ΚΑ που έλαβαν θεραπεία με CRT σε αυτή τη μελέτη [39].

Επιπρόσθετα, όσον αφορά τους βιοδείκτες που σχετίζονται με τη φλεγμονή (hsCRP, συμπλήρωμα C3a) είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι η φλεγμονή παίζει σημαντικό ρόλο στη διαδικασία κοιλιακής αναδιαμόρφωσης στην ΚΑ. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον είναι ότι το συμπλήρωμα C3a, φέρνει επιπλέον προγνωστικές πληροφορίες για τη θνησιμότητα μετά την εμφύτευση CRT πέρα από τα επίπεδα NT-pro-BNP [66].

Η αποκατάσταση και ανάστροφη αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας μέσω της CRT έχει αναδείξει τη σημασία των προγνωστικών βιοδεικτών στην αξιολόγηση της θεραπείας. Οι βιοδείκτες όπως οι τυπικοί δείκτες καρδιακής λειτουργίας (π.χ. NT-pro-BNP) και οι φλεγμονώδεις δείκτες (όπως η hsCRP) παρέχουν πληροφορίες σχετικά με την γενικότερη καρδιαγγειακή κατάσταση ενός ασθενούς [67]. Οι πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι οι συνδυασμοί αυτών των βιοδεικτών μπορούν να ενισχύσουν την πρόβλεψη των κλινικών αποτελεσμάτων, καθώς η ανάλυση των συσχετίσεών τους με κλινικές παραμέτρους αναδεικνύει ισχυρές επιρροές στη θεραπεία συγκεκριμένων ομάδων ασθενών [67].

Επιπλέον, η αξιολόγηση της επίδρασης των φαρμακολογικών θεραπειών που εστιάζουν στη φλεγμονή μπορεί να προσφέρει νέα προοπτική για την αντιμετώπιση της ΚΑ. Η πιθανή χρησιμότητα των βιολογικών θεραπειών για τη μείωση των φλεγμονωδών διαδικασιών θα πρέπει να εξεταστεί σε προσεχείς κλινικές μελέτες, με σκοπό την καλύτερη κατανόηση της αλληλεπίδρασης μεταξύ φλεγμονής και αναδιοργάνωσης της εξωκυτταρικής ουσίας (matrix) [67]. Επίσης, οι μελέτες που εστιάζουν στην επίδραση του τρόπου ζωής όπως η διατροφή και η σωματική άσκηση στην καρδιαγγειακή υγεία των ασθενών με HFpEF, μπορεί να αποκαλύψουν επιπλέον στρατηγικές πρόωμης παρέμβασης. Είναι σημαντικό να διερευνήσουμε το ρόλο των βιοδεικτών αναφορικά με την ανάπτυξη προσαρμοσμένων θεραπευτικών στρατηγικών, εστιάζοντας ιδιαίτερα στις μοναδικές επιδημιολογικές παραμέτρους των ασθενών με ΚΑ.

Η συνδυασμένη προσέγγιση των βιοδεικτών και της παθοφυσιολογίας της φλεγμονής μπορεί να οδηγήσει σε ένα πιο εκτενή κατανόηση των μηχανισμών που υποστηρίζουν την εξέλιξη της ΚΑ και μελλοντικά στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών

προσεγγίσεων που θα στοχεύουν τόσο στην καρδιαγγειακή όσο και στη γενική υγεία των ασθενών [67].

3. ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ, ΑΓΧΟΣ, ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

3.1. Ποιότητα ζωής

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), η ποιότητα ζωής είναι «η αντίληψη ενός ατόμου για τη θέση του στη ζωή στο πολιτισμικό πλαίσιο και το σύστημα αξιών στο οποίο ζει και σχετικά με τα καθήκοντα, τις προσδοκίες και τα πρότυπα που καθορίζονται από τις περιβαλλοντικές συνθήκες». Οι δείκτες ποιότητας ζωής περιλαμβάνουν την ικανότητα να αναλαμβάνει κανείς τρέχοντες ρόλους ζωής, να προσαρμόζεται και να διατηρεί την ψυχολογική ευεξία και λειτουργία εντός κοινωνικών ομάδων. Η εξέταση της ποιότητας ζωής στην ιατρική έννοια σημαίνει τον εντοπισμό προβλημάτων που προκύπτουν από την ασθένεια και τη θεραπεία που χρησιμοποιείται, που σχετίζονται με τη σωματική, ψυχική και κοινωνική ανθρώπινη δραστηριότητα και την περιγραφή των απόψεων του ασθενούς για την υγεία και την υποκειμενική ευεξία. Στην ιατρική, η ποιότητα ζωής καθορίζεται από την κατάσταση της υγείας (ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία - HRQoL [68].

Η ποιότητα ζωής (QoL) είναι ένας ευρύς όρος που μπορεί να επηρεαστεί από πολλές πτυχές εκτός από τη γενική κατάσταση της υγείας του ασθενούς. Αυτές οι πτυχές αφορούν τη φυσική, ψυχοκοινωνική και οικονομική κατάσταση του ασθενούς. Η αξιολόγηση της ποιότητας ζωής σε ασθενείς με εμφυτεύσιμες καρδιακές συσκευές αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ως ουσιαστική πτυχή της ευημερίας των ασθενών [69].

Η ποιότητα ζωής των ασθενών είναι μια κρίσιμη μεταβλητή για την αξιολόγηση της αξίας μιας συγκεκριμένης θεραπείας. Σήμερα, οι στόχοι θεραπείας έχουν επεκταθεί

όχι μόνο για να παρατείνουν τη ζωή ενός ασθενούς αλλά και για να ανακουφίσουν τις καταστάσεις αναπηρίας και να υποφέρουν οι ασθενείς. Πολλαπλές μελέτες συμπεριέλαβαν την ποιότητα ζωής ως έκβαση της θεραπείας [69].

Για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής των ασθενών με ΚΑ έχει εφαρμοστεί ευρέως η κλίμακα “Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire” (MLHFQ). Η κλίμακα αυτή προτάθηκε το 1986 από το Πανεπιστήμιο της Minnesota και αποτελείται από 21 ερωτήσεις που αξιολογούν την ποιότητα ζωής των ασθενών με ΚΑ τον τελευταίο μήνα (4 εβδομάδες). Οι ερωτώμενοι έχουν τη δυνατότητα να απαντήσουν κάθε ερώτηση σε μια εξάβαθμη κλίμακα τύπου Likert. Σε κάθε μία από τις διαβαθμίσεις της εξάβαθμης κλίμακας αποδίδονται βαθμοί από 0–5. Δύο επί μέρους ομάδες ερωτήσεων διακρίνονται από την κλίμακα Minnesota. Οι ερωτήσεις 2–7, 12, 13 αξιολογούν τη σωματική κατάσταση του ασθενούς και οι ερωτήσεις 17–21 την ψυχική κατάσταση. Οι βαθμολογίες που αποδίδονται στις ερωτήσεις αθροίζονται ξεχωριστά για τις ερωτήσεις που αξιολογούν τη σωματική κατάσταση, γι’ αυτές που αξιολογούν την ψυχική κατάσταση, καθώς και όλες τις ερωτήσεις μαζί για μια συγκεντρωτική βαθμολογία, οδηγώντας σε τρεις βαθμολογίες, των οποίων το εύρος τιμών κυμαίνεται σε 0–40, 0–25, 0–105, αντίστοιχα [70,71]. Το ερωτηματολόγιο MLHFQ έχει εφαρμοστεί και σε Ελληνικούς πληθυσμούς [70]. Υψηλότερες τιμές των βαθμολογιών υποδηλώνουν χειρότερη ποιότητα ζωής των ασθενών [70,71].

Ουσιαστικά, το MLHFQ είναι ένα ειδικό όργανο για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής από την αντίληψη του ασθενούς με ΚΑ. Αποτελεί ένα ειδικό εργαλείο για την ΚΑ παρά ένα γενικό εργαλείο. Τα γενικά εργαλεία όπως το SF-12 ή το SF-36 έχουν περιορισμένη ικανότητα ανίχνευσης του αντίκτυπου συγκεκριμένων ασθενειών στην ποιότητα ζωής. Η ΚΑ επηρεάζει μοναδικούς τομείς της ποιότητας ζωής με μοναδικούς τρόπους που μπορεί ακόμη και να διαφέρουν από τον αντίκτυπο άλλων χρόνιων ασθενειών και τα γενόσημα εργαλεία συχνά δεν είναι ικανά να καταγράψουν τις συγκεκριμένες επιπτώσεις της ΚΑ [71].

Η ποιότητα ζωής (QoL) είναι μια σημαντική παράμετρος για την αξιολόγηση των θεραπευτικών στρατηγικών για πολλές ασθένειες. Είναι γνωστό ότι η ΚΑ σχετίζεται με σοβαρά διαταραγμένη ποιότητα ζωής. Επιπλέον, η ποιότητα ζωής μειώνεται προοδευτικά στους ασθενείς καθώς η λειτουργική κλάση κατά NYHA επιδεινώνεται. Οι ασθενείς με ΚΑ έχουν διάφορα σωματικά και συναισθηματικά συμπτώματα που

τους περιορίζουν στις καθημερινές σωματικές και κοινωνικές δραστηριότητες και καταλήγουν να έχουν κακή ποιότητα ζωής [72].

Η ποιότητα ζωής εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως η κοινωνικοοικονομική κατάσταση, η κοινωνική υποστήριξη, οι συννοσηρότητες, η σοβαρότητα της κλινικής εικόνας κ.ά. Η ποιότητα ζωής θεωρείται μια ευρύτερη έννοια, που περιλαμβάνει όλους τους παράγοντες που σχετίζονται άμεσα ή έμμεσα με την κατάσταση της υγείας. Αντανακλά την ψυχική και σωματική ευεξία ενός ατόμου στην καθημερινή του ζωή. Δεδομένου ότι η λειτουργική κατάσταση των ασθενών με ΚΑ τείνει να επηρεάζει τους τομείς της ποιότητας ζωής (σωματική, ψυχολογική, κοινωνική, συναισθηματική, σεξουαλική και ψυχική ευεξία), είναι σημαντικό να αξιολογείται η κατάσταση του ασθενούς όσο το δυνατόν νωρίτερα για έγκαιρες παρεμβάσεις [72].

Οι παράμετροι που καθορίζουν την ποιότητα ζωής, όπως ο σωματικός πόνος, η γενική υγεία, η ζωτικότητα και η κοινωνική λειτουργικότητα, σχετίζονται σημαντικά με τις επαναλαμβανόμενες νοσηλείες των ασθενών με ΚΑ. Η σωματική και ψυχική υγεία ήταν επίσης χειρότερη στους ασθενείς αυτούς σε σύγκριση με όσους δεν νοσηλεύτηκαν ξανά. Έχει μελετηθεί ο επιπολασμός της κατάθλιψης σε πληθυσμό εξωτερικών ασθενών με ΚΑ και η σχέση της με την ποιότητα ζωής. Συνολικά, το 48% των ασθενών διαγνώστηκε με κατάθλιψη και οι βαθμολογίες τους ήταν σημαντικά χειρότερες από αυτές των μη καταθλιπτικών ασθενών, που περιελάμβαναν όλα τα στοιχεία των ερωτηματολογίων που αφορούν την ποιότητα ζωής. Η κατάθλιψη παρατηρήθηκε συχνότερα στους νεότερους από τους μεγαλύτερους ασθενείς. Μερικά από τα συμπτώματα που είναι χαρακτηριστικά τόσο για την κατάθλιψη όσο και για την ΚΑ, όπως η έλλειψη ενέργειας, η διαταραχή του ύπνου, η κόπωση, η απώλεια βάρους, η μειωμένη συγκέντρωση και η εξασθένηση της μνήμης, υπάρχουν και στις δύο ομάδες ασθενών και επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα ζωής [72].

Μια μελέτη από το Εδιμβούργο αποκάλυψε ότι οι ασθενείς με πιο σοβαρά συμπτώματα, κακή κοινωνικο-οικονομική κατάσταση και χαμηλή υποστήριξη από την κοινωνία έχουν φτωχότερη ποιότητα ζωής, γεγονός που αυξάνει επίσης τις πιθανότητές τους για επανεισαγωγή στο νοσοκομείο. Η κακή ποιότητα ζωής βιώνεται κυρίως από νεότερους άνδρες με κακή κοινωνικο-οικονομική κατάσταση, στην ανώτερη κλάση του NYHA, με ποσοστό θνησιμότητας 37% κατά τη διάρκεια τριών ετών παρακολούθησης. Σε γενικές γραμμές, η ποιότητα ζωής είναι σημαντικά χειρότερη σε

αυτούς τους ασθενείς σε σύγκριση με τον υγιή πληθυσμό και είναι απαραίτητο να εισαχθεί έλεγχος ρουτίνας ποιότητας ζωής για όλους τους ασθενείς με ΚΑ [72].

Οι ασθενείς με NYHA κλάσης III έχουν επιδείνωση της ποιότητας ζωής παρόμοια με εκείνους με μείζονα κατάθλιψη. Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν ότι όλοι οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, οι οποίοι επίσης είχαν διαγνωστεί με κατάθλιψη, έχουν σημαντική έκπτωση σε όλες τις παραμέτρους σωματικής και ψυχικής υγείας που μετρήθηκαν με εργαλεία ποιότητας ζωής. Βασικός παράγοντας για την παροχή υψηλής ποιότητας φροντίδας στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια είναι η συνεχής παρακολούθηση και η καλή παροχή των απαραίτητων πληροφοριών που συνοδεύουν τη φάση της νόσου, όπως στα πρώιμα στάδια της νόσου, που μπορεί να βελτιώσει τόσο τη σωματική όσο και τη συναισθηματική κατάσταση αυτών των ασθενών [72].

Η αναγνώριση και η θεραπεία των ψυχολογικών συμπτωμάτων είναι εξαιρετικά σημαντικές για την βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών με ΚΑ. Πολλές μελέτες δείχνουν ότι οι παρεμβάσεις, όπως η ψυχολογική υποστήριξη, οι ομάδες υποστήριξης και οι θεραπευτικές προσεγγίσεις, μπορούν να συμβάλουν στην ελαχιστοποίηση των αρνητικών επιπτώσεων της ΚΑ. Η κοινωνική υποστήριξη παίζει κρίσιμο ρόλο στην ευημερία των ασθενών, προσφέροντας ψυχολογική στήριξη και πρακτική βοήθεια στην καθημερινότητά τους. Η επιτυχής διαχείριση της ασθένειας, συμπεριλαμβανομένης της φαρμακολογικής αγωγής και του προγραμματισμού της φυσικής δραστηριότητας, μπορεί επίσης να επηρεάσει θετικά την ψυχική ευεξία και γενικότερα την ποιότητα ζωής.

Η αξιολόγηση των ψυχολογικών παραμέτρων και των κοινωνικών σχέσεων θα πρέπει να είναι ένα αναπόσπαστο μέρος της συνολικής φροντίδας των ασθενών με ΚΑ. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται σε ασθενείς που προέρχονται από ευάλωτες κοινωνικοοικονομικές ομάδες, καθώς αυτοί διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για επιδείνωση της ποιότητας ζωής τους. Ερευνητές προτείνουν πρόγραμμα παρέμβασης που περιλαμβάνει ψυχολογική στήριξη και εκπαίδευση για την ασθένεια και την αυτοδιαχείριση, με στόχο την ψυχική και σωματική βελτίωση.

Συνολικά, είναι απαραίτητο να κατανοήσουμε τη σύνθετη αλληλεπίδραση μεταξύ φυσικής νόσου και ψυχολογικής κατάστασης, ώστε να βελτιωθεί η συνολική φροντίδα και η ποιότητα ζωής των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Οι στρατηγικές ενσωμάτωσης και οι πολυδιάστατες προσεγγίσεις στη θεραπεία είναι ζωτικής σημασίας

για την επίτευξη καλύτερων αποτελεσμάτων και την προαγωγή της υγείας σε αυτούς τους ασθενείς.

3.2. Άγχος

Το άγχος εμφανίζεται συχνά, με αναφερόμενα ποσοστά επιπολασμού περίπου 30-40%, σε άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια ΚΑ και σχετίζεται με κακή πρόγνωση, όπως μειωμένη ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία (HRQoL) και αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα [73].

Σε μια μεγάλη μελέτη, περίπου το 40% των ασθενών με ΚΑ υποφέρουν από αυξημένα συμπτώματα άγχους, μια αρνητική συναισθηματική κατάσταση που προκύπτει από την αντιληπτή αδυναμία πρόβλεψης ή ελέγχου μιας απειλητικής κατάστασης [74]. Τα αυξημένα συμπτώματα άγχους μπορεί να επιδεινώσουν τα συμπτώματα της ΚΑ, να συμβάλουν σημαντικά στη μείωση της συνολικής ποιότητας ζωής και να αυξήσουν τη συχνότητα επανεισαγωγής στο νοσοκομείο. Το άγχος επίσης σχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας μεταξύ των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια [74].

Τα συμπτώματα άγχους συνδέονται με παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που διευκολύνουν χειρότερα καρδιαγγειακά αποτελέσματα, όπως η απορρύθμιση του αυτόνομου νευρικού συστήματος, χαμηλή μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού, χαμηλή παρασυμπαθητική δραστηριότητα, υψηλή συμπαθητική δραστηριότητα, υψηλή γλυκόζη ορού, αλλοιωμένο μεταβολισμό λιπιδίων και αυξημένη αρτηριακή πίεση [74]. Η απορρύθμιση του αυτόνομου νευρικού συστήματος είναι ένας ισχυρός προγνωστικός παράγοντας εξέλιξης της καρδιακής ανεπάρκειας, της θνησιμότητας και του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου [74].

Η αυτοδιαχείριση της ΚΑ μπορεί να είναι δύσκολη για τους ασθενείς, απαιτώντας πολύπλοκες ρουτίνες για τη διατήρηση της φυσιολογικής σταθερότητας, συμπεριλαμβανομένης της τήρησης ενός πολύπλοκου θεραπευτικού σχήματος, της σωματικής δραστηριότητας, μιας δίαιτας χαμηλής περιεκτικότητας σε αλάτι και της καθημερινής ζύγισης. Τα συμπτώματα άγχους μπορούν να οδηγήσουν σε φτωχές συμπεριφορές αυτοδιαχείρισης της ΚΑ [74]. Επιπλέον, τα συμπτώματα της ΚΑ συχνά επικαλύπτονται με συμπτώματα άγχους, όπως η δύσπνοια και ο πόνος στο στήθος, τα

οποία μπορεί να οδηγήσουν σε σύγχυση των συμπτωμάτων και αυξημένες εισαγωγές στο νοσοκομείο. Με την πάροδο του χρόνου, οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια μεγαλύτερης διάρκειας νόσου έχουν υψηλότερα επίπεδα άγχους από εκείνους με μικρότερη διάρκεια νόσου. Έτσι, η μείωση των συμπτωμάτων άγχους μπορεί να είναι ένα μέσο βελτίωσης της ποιότητας ζωής και των συνολικών εκβάσεων της ΚΑ [74].

Για το άγχος σε ασθενείς με ΚΑ υπάρχει σχετική ετερογένεια στα δεδομένα. Το 18% έως 45% των ασθενών με ΚΑ ανέφεραν άγχος και το 18% των ασθενών πάσχουν από τουλάχιστον μία αγχώδη διαταραχή, όπως διαταραχή πανικού και γενικευμένη αγχώδη διαταραχή. Σύμφωνα με μελέτες, το άγχος είναι πιο συχνό σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια παρά σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Το 62,5% των ασθενών με ΚΑ ανέφεραν υψηλότερο άγχος από τη μέση βαθμολογία άγχους στο Brief Symptom Inventory (BSI) συγκριτικά με το 38,8% των ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου [71].

Η ΚΑ μπορεί να επιδεινώνεται από το άγχος, επηρεάζοντας περαιτέρω την ποιότητα ζωής των ασθενών (φαύλος κύκλος). Οι ψυχοκοινωνικοί παράγοντες μπορεί επίσης να συμβάλλουν στην κακή πρόγνωση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Τα συμπτώματα άγχους είναι επίσης πολύ διαδεδομένα στην ΚΑ. Περίπου το 13% των ασθενών με ΚΑ πληρούν τις διαγνωστικές απαιτήσεις για τη γενικευμένη αγχώδη διαταραχή και σχεδόν το 30% των ασθενών έχουν επιβεβαιωμένο άγχος (βάσει διαφορετικών ερωτηματολογίων άγχους). Επιπλέον, ο επιπολασμός των συμπτωμάτων άγχους στην ΚΑ κυμαίνεται μεταξύ 38 και 70% σε διαφορετικούς πληθυσμούς της μελέτης. Πολλές κατευθυντήριες οδηγίες αναγνωρίζουν τη συνάφεια των ψυχολογικών προβλημάτων που σχετίζονται με την ΚΑ και συνιστούν τακτική παρακολούθηση για συμπτώματα άγχους σε ασθενείς. Προηγούμενες έρευνες έχουν αναφέρει ότι η παρουσία συμπτωμάτων άγχους είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για:

- (1) επιδείνωση της κοινωνικής λειτουργικότητας
- (2) ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία και
- (3) αυξημένες επανεισαγωγές έως και στο ένα τρίτο όλων των ασθενών με ΚΑ.

Επίσης, έχει προταθεί ότι ο συνδυασμός κατάθλιψης και άγχους ενισχύει τον κίνδυνο εμφάνισης ΚΑ και φαίνεται ότι αυτές οι δύο παθολογικές καταστάσεις

μοιράζονται κοινούς γενετικούς παράγοντες. Περαιτέρω έρευνες δείχνουν μια γενετική επικάλυψη φαινοτύπων κατάθλιψης και άγχους, ιδιαίτερα στις γυναίκες [72].

Ερευνητικά δεδομένα δείχνουν ότι η αυτοφροντίδα και η ψυχολογική υποστήριξη μπορούν να βελτιώσουν την κατάσταση των ασθενών με ΚΑ. Για παράδειγμα, οι θεραπείες γνωστικής συμπεριφορικής έχουν αποδειχθεί ότι μειώνουν τα συμπτώματα άγχους και βελτιώνουν την ποιότητα ζωής. Επιπλέον, η συμμετοχή σε ομάδες υποστήριξης μπορεί να προσφέρει συναισθηματική υποστήριξη και να βοηθήσει στην αντιμετώπιση των προκλήσεων που σχετίζονται με τη χρόνια ασθένεια.

Η συστηματική εκπαίδευση των ασθενών σχετικά με την ΚΑ και τις στρατηγικές αυτοδιαχείρισης μπορεί επίσης να συμβάλει στη μείωση του άγχους. Οι ασθενείς που κατανοούν καλύτερα τη νόσο τους, τις επιλογές θεραπείας και τις φυσικές απαιτήσεις μπορούν να αισθάνονται πιο ελεγχόμενοι και λιγότερο αγχωμένοι. Επιπλέον, η προώθηση υγιεινών τρόπων ζωής, όπως η διατροφή και η τακτική άσκηση, έχει παρατηρηθεί ότι συνδέεται με μια συνολική μείωση των συμπτωμάτων άγχους.

Συμπερασματικά, η ψυχική υγεία και η σωματική κατάσταση είναι αλληλένδετες. Επομένως, η προώθηση ψυχικής ευεξίας στους ασθενείς με ΚΑ δεν είναι απλώς μια συμβουλή, αλλά μια αναγκαία παρέμβαση που μπορεί να έχει θετικό αντίκτυπο σε πολλούς τομείς της υγειονομικής φροντίδας και της ποιότητας ζωής. Ειδικές παρεμβάσεις, στραμμένες στη μείωση του άγχους και της κατάθλιψης, θα πρέπει να ενσωματώνονται στις ρουτίνες πιθανών θεραπειών, ώστε να παρέχεται μια ολιστική προσέγγιση στη διαχείριση της ΚΑ.

3.3. Κατάθλιψη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Όπως έχει προαναφερθεί, τα χρόνια νοσήματα, κυρίως εκείνα που επηρεάζουν σημαντικά τη λειτουργική ικανότητα των ασθενών, όπως η ΚΑ, συνεπάγονται πολλές σωματικές και ψυχοκοινωνικές αλλαγές, περιλαμβανομένου του τρόπου ζωής, οι οποίες συχνά πυροδοτούν την εκδήλωση διαταραχών από την ψυχική σφαίρα, όπως άγχος και κατάθλιψη [70].

Η κατάθλιψη εμφανίζονται συχνά με αναφερόμενα ποσοστά επιπολασμού περίπου 40% σε άτομα με ΚΑ και σχετίζονται με κακή πρόγνωση, όπως μειωμένη ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία και αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα [72].

Σύμφωνα με εκτιμήσεις, η συχνότητα εμφάνισης άγχους και κατάθλιψης στους ασθενείς με ΚΑ κυμαίνεται από 30–50%. Η συννοσηρότητα άγχους-κατάθλιψης και ΚΑ σχετίζεται με αρνητικές επιπτώσεις στη ζωή των ασθενών, όπως αδυναμία συμμόρφωσης προς τη θεραπευτική αγωγή, ανικανότητα αντιμετώπισης συμπτωμάτων από τη σωματική διάσταση της νόσου, αποτυχία πρόληψης επιπλοκών, αύξηση θνησιμότητας, αύξηση του κόστους νοσηλείας και της χρήσης των υπηρεσιών υγείας και, τέλος, πτωχότερη ποιότητα ζωής [70].

Η κατάθλιψη είναι μια διαδεδομένη ψυχιατρική πάθηση που χαρακτηρίζεται από επίμονα αρνητικά μοτίβα σκέψης και από αδυναμία απόκτησης ευχαρίστησης από προηγούμενες ευχάριστες εμπειρίες. Ένα επεισόδιο μπορεί να κατηγοριοποιηθεί σε τρία διαφορετικά επίπεδα: ήπιο, μέτριο ή σοβαρό. Η συχνότητα εμφάνισης της κατάθλιψης παρουσιάζει σημαντική μεταβλητότητα, που εξαρτάται από διάφορα χαρακτηριστικά όπως το φύλο και η ηλικία. Η κατάθλιψη είναι πιο διαδεδομένη στις γυναίκες, φθάνοντας στην υψηλότερη συχνότητά της μεταξύ 55 και 74 ετών. Ωστόσο, μπορεί επίσης να εκδηλωθεί τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικες. Πάνω από 350 εκατομμύρια άτομα έχουν διαγνωστεί με κατάθλιψη. Η κατάθλιψη επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων ψυχολογικών, κοινωνικών και βιολογικών χαρακτηριστικών, καθώς και από ανεπιθύμητα συμβάντα της ζωής [75,76].

Η κατάθλιψη και η σωματική υγεία συσχετίζονται στενά, καθώς οι χρόνιες ασθένειες που δεν αντιμετωπίζονται συχνά επιδεινώνονται από μη αναγνωρισμένη κατάθλιψη, οδηγώντας σε δυσμενή έκβαση. Η κατάθλιψη και οι καρδιαγγειακές παθήσεις είναι αλληλένδετες, εμφανίζονται ταυτόχρονα και λειτουργούν ως αμοιβαίοι παράγοντες κινδύνου. Ο επιπολασμός της κατάθλιψης σε καρδιαγγειακούς ασθενείς

κυμαίνεται από 20% έως 45% και επηρεάζει άμεσα διάφορες πτυχές του καρδιαγγειακού συστήματος, όπως ο καρδιακός ρυθμός, η αρτηριακή πίεση, η αγγειακή αντίσταση, ο αγγειακός τόνος, ο όγκος του πλάσματος και το ιξώδες του αίματος. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές, οι ασθενείς με καρδιαγγειακά προβλήματα πρέπει να εμφυτεύουν καρδιολογικές συσκευές, ανάλογα με την συγκεκριμένη κατάστασή τους. Οι συσκευές περιλαμβάνουν βηματοδότες, συσκευές CRT και εμφυτεύσιμους απινιδιστές (ICDs) [76].

Πρέπει να τονίσουμε ότι όταν η συσκευή εμφυτεύεται ως θεραπεία σε αιφνίδιο καρδιακό θάνατο ή απειλητικές για τη ζωή αρρυθμίες (δευτερογενής πρόληψη), ο ασθενής βιώνει συχνά σοβαρή ψυχολογική δυσφορία. Επιπλέον, τα άτομα που υποβάλλονται σε εμφύτευση για πρωτογενή πρόληψη με μια συσκευή χρειάζεται να εμφυτευτεί μια συσκευή στο σώμα τους, η οποία μπορεί να αλλάξει τον ρυθμό και τη λειτουργία της καρδιάς τους. Συν τοις άλλοις, η θεραπεία με καρδιακές συσκευές σχετίζεται με δυνητικά επικίνδυνες επιπλοκές, όπως οι ενδοκαρδιακές λοιμώξεις [75].

Η κατάθλιψη είναι μια διαταραχή της διάθεσης με ένα ευρύ φάσμα κυμαινόμενων εκδηλώσεων και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας και νοσηρότητας [77]. Η έννοια της βαθιάς επιρροής μεταξύ των συναισθημάτων και των καρδιακών παθήσεων χρονολογείται από την πρώιμη ιστορία της ιατρικής. Μόλις το 1937, ο Malzberg έδειξε υψηλότερη θνησιμότητα που σχετίζεται με την κατάθλιψη, κυρίως λόγω καρδιαγγειακών αιτιών. Οι πρώτες μελέτες επιπολασμού για την κατάθλιψη στην ΚΑ δημοσιεύθηκαν τη δεκαετία του 1990, αποκαλύπτοντας ότι περίπου το 30% των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια παρουσίαζαν συμπτώματα κατάθλιψης. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για την ΚΑ της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC) και του Αμερικανικού Κολλεγίου Καρδιολογίας/American Heart Association (ACC/AHA) συμβουλεύουν τον έλεγχο και τη θεραπεία της κατάθλιψης σε ασθενείς με ΚΑ. Ωστόσο, συναντώνται πολλαπλές προκλήσεις στην αναγνώριση (π.χ., υποτροπιάζουσα και διαλείπουσα πορεία, φυσιολογική έναντι παθολογικής απόκρισης σε μια χρόνια νόσο, ετερογένεια στα καταθλιπτικά συμπτώματα και επικάλυψη συμπτωμάτων με ΚΑ) και στη διαχείρισή της (π.χ., επιλογή θεραπείας και διακύμανση της σοβαρότητας) της κατάθλιψης σε ασθενείς με ΚΑ [77].

Η κατάθλιψη είναι σε μεγάλο βαθμό αδιάγνωστη και χωρίς θεραπεία στον πληθυσμό της ΚΑ. Σε μερικές μελέτες, έως και το 50% των ατόμων με ΚΑ

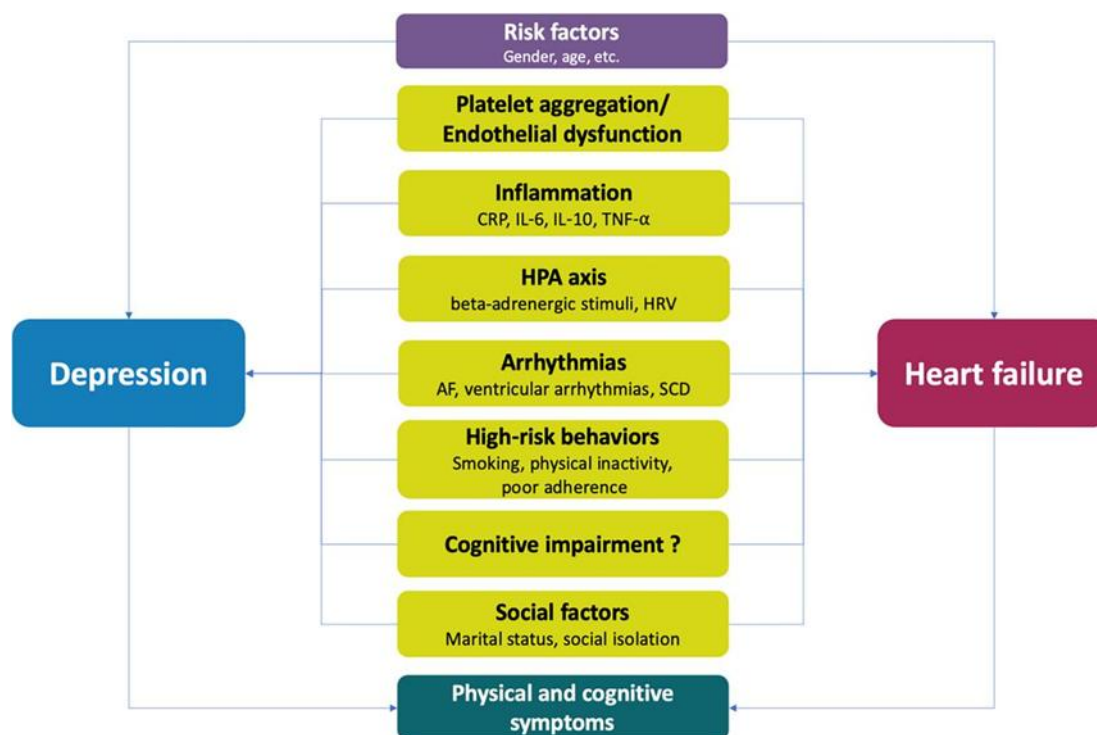
παρουσιάζουν συμπτώματα κατάθλιψης, λόγω αλληλεπίδρασης βιολογικών και ψυχοκοινωνικών μηχανισμών [78]. Ασθενείς με ΚΑ και κατάθλιψη έχουν φτωχότερη καρδιακή λειτουργία, περισσότερες επισκέψεις και εισαγωγές στο τμήμα επειγόντων περιστατικών και χαμηλότερη ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία σε σύγκριση με ασθενείς με ΚΑ χωρίς κατάθλιψη. Η βαρύτητα των συμπτωμάτων της κατάθλιψης αποτελεί μεγαλύτερο παράγοντα κινδύνου για κακή ποιότητα ζωής από τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων της ΚΑ, και σχετίζεται με αυξημένους κινδύνους λειτουργικής έκπτωσης ή θανάτου στους 6 μήνες, ενώ αποτελεί και ανεξάρτητο παράγοντα που σχετίζεται με θνησιμότητα από κάθε αιτία. Ωστόσο, λιγότερο από το 50% των ασθενών που έχουν διαγνωστεί με κατάθλιψη και ΚΑ λαμβάνουν θεραπεία για την κατάθλιψη. Σημειωτέον ότι η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία συνιστά τον έλεγχο για κατάθλιψη σε όλους τους ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο [78].

Η κατάθλιψη έχει αποδειχθεί ότι προδιαθέτει σε χειρότερη πρόγνωση και αποτελέσματα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, συμπεριλαμβανομένης της επανεισαγωγής στο νοσοκομείο, της κακής λειτουργικής κατάστασης και της θνησιμότητας [79]. Ενώ οι παραδοσιακοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και η παχυσαρκία, ευθύνονται για ένα σημαντικό μέρος του κινδύνου ΚΑ, η συμβολή των ψυχοκοινωνικών παραγόντων της υγείας συγκεντρώνει αυξημένη προσοχή και ενδιαφέρον [80]. Πράγματι, ψυχοκοινωνικοί παράγοντες όπως η κατάθλιψη μπορούν να ρυθμίσουν τις σχέσεις μεταξύ κοινωνικών καθοριστικών παραγόντων και ασθένειας [80].

Η κατάθλιψη στην ουσία είναι μια συχνή και εξουθενωτική συννοσηρότητα που επηρεάζει τους ασθενείς με ΚΑ. Επίσης επηρεάζει αρνητικά τις οικονομικές επιβαρύνσεις που σχετίζονται με την υγειονομική περίθαλψη. Επιπλέον, η κατάθλιψη ενέχει κίνδυνο για επιδείνωση της ΚΑ, ειδικά σε ομάδες υψηλού κινδύνου οδηγώντας σε ένα φαύλο κύκλο [77].

Η παθοφυσιολογία της κατάθλιψης σε έδαφος ΚΑ είναι ελάχιστα κατανοητή αν και οι δύο ασθένειες μοιράζονται αρκετούς μηχανισμούς και παράγοντες κινδύνου, όπως η αδυναμία ρύθμιση της αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων, η φλεγμονή, η νευροενδοκρινική λειτουργία, οι αρρυθμίες, οι συμπεριφορές υψηλού κινδύνου και οι κοινωνικοί παράγοντες. Αναμφισβήτα, η σχέση μεταξύ ΚΑ και κατάθλιψης είναι

αμφίδρομη. Στην εικόνα 15 σκιαγραφούνται οι συσχετίσεις και τα παθοφυσιολογικά μονοπάτια που αφορούν την κατάθλιψη και την ΚΑ.



Εικόνα 15. Παράγοντες κινδύνου, συσχετίσεις και παθοφυσιολογικά μονοπάτια στη συσχέτιση κατάθλιψης και καρδιακή ανεπάρκειας.

Όπως προαναφέρθηκε η κατάθλιψη αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΚΑ, ενώ οι ασθενείς με ΚΑ συχνά εμφανίζουν ως συνοσηρότητα κατάθλιψη. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για την ΚΑ συμβουλεύουν τον έλεγχο ασθενών με ΚΑ για κατάθλιψη έχοντας διαθέσιμα αρκετά ερωτηματολόγια προσυμπτωματικού ελέγχου [77]. Μάλιστα πρόσφατες εκτιμήσεις έχουν προβλέψει μια δραματική αύξηση της συννοσηρής κατάθλιψης στο πλαίσιο της ΚΑ τα επόμενα χρόνια [77].

Αρκετές μελέτες έχουν αποδείξει διαφορετικούς παράγοντες που μπορεί να προκαλέσουν κατάθλιψη σε ασθενείς με ΚΑ. Αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν το κάπνισμα, την έλλειψη κοινωνικής υποστήριξης, την ανεπαρκή συμπεριφορά

αυτοεξυπηρέτησης, την ηλικία, τα προηγούμενα επεισόδια κατάθλιψης και το θήλυ φύλο που είναι πιο πιθανό να έχουν ως συννοσηρότητα την κατάθλιψη [81].

Γενικότερα, είναι γνωστό ότι η ψυχολογική υγεία παίζει σημαντικό ρόλο στη συμμόρφωση ασθενών με ΚΑ. Στην πραγματικότητα, η θεραπεία της κατάθλιψης έχει προταθεί ως στρατηγική για τη βελτίωση των αυτοεξυπηρετούμενων συμπεριφορών για την ΚΑ, καθώς μπορεί να βοηθήσει με τα καταθλιπτικά συμπτώματα που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τη συμμετοχή σε αυτές τις συμπεριφορές (π.χ. κόπωση, έλλειψη συγκέντρωσης ή απελπισία) [82]. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της ESC παρέχουν συστάσεις για τον προ συμπτωματικό έλεγχο της κατάθλιψης χρησιμοποιώντας επικυρωμένα ερωτηματολόγια [83].

Στις ΗΠΑ, επίσης η κατάθλιψη έχει πάρει δραματικές διαστάσεις στον γενικό πληθυσμό και εικότερα στους ασθενείς με ΚΑ [84-85]. Ο εκτιμώμενος επιπολασμός της συννοσηρής κατάθλιψης και της συνοδού ΚΑ πρόκειται να αυξηθεί δραματικά τα επόμενα αρκετά χρόνια, όπως και η σχετική οικονομική επιβάρυνση στα συστήματα υγείας [86]. Σημειώτεο ότι η συνύπαρξη της κατάθλιψης και της ΚΑ πολλαπλασιάζει το κόστος που σχετίζεται με την υγειονομική περίθαλψη σε σύγκριση με οποιαδήποτε ασθένεια μόνο.

Ψυχολογικές και ψυχικές διαταραχές όπως η κατάθλιψη και το άγχος είναι κοινές τόσο στο HFpEF όσο και στο HFrEF και έχει αποδειχθεί ότι συνδέονται ανεξάρτητα με υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας και επανεισαγωγών και στις δύο μορφές ΚΑ [87].

Δημοσιευμένες μετα-αναλύσεις έχουν δείξει ετερογένεια στον επιπολασμό της κατάθλιψης στην ΚΑ λόγω διαφορετικών πληθυσμών και διαγνωστικών μεθόδων. Όπως και στο γενικό πληθυσμό, έτσι και στην ΚΑ, οι ηλικιωμένοι και οι γυναίκες διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για κατάθλιψη. Επιπλέον, άλλοι παράγοντες κινδύνου για κατάθλιψη στην ΚΑ είναι η σοβαρότητα των συμπτωμάτων της καρδιακής ανεπάρκειας και το ιστορικό ΣΝ ή η προηγούμενη νοσηλεία [77, 88, 89].

Η κατάθλιψη και η ΚΑ έχουν επίσης αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής η οποία είναι ανεξάρτητη από τη λειτουργική κατάσταση του ασθενούς. Μάλιστα, η βελτίωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων με την πάροδο του χρόνου σχετίζεται με καλύτερη ποιότητα ζωής. Επίσης, η κατάθλιψη που ανιχνεύεται από τα εργαλεία QOL είναι προγνωστική των συμβάντων ΚΑ και της θνησιμότητας σε ασθενείς με CRT [77,90].

Τόσο το άγχος όσο και η κατάθλιψη είναι αξιόπιστοι προγνωστικοί παράγοντες της ποιότητας ζωής στη HFrEF [91]. Το Ερωτηματολόγιο Υγείας του Ασθενούς -9 (PHQ-9) και το ερωτηματολόγιο Γενικευμένης Αγχώδους Διαταραχής -7 (GAD-7) έχουν εφαρμοστεί για την αξιολόγηση της συνυπάρχουσας κατάθλιψης και άγχους, αντίστοιχα. Τα συμπτώματα κατάθλιψης κατηγοριοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας βαθμολογίες PHQ-9 και οι τιμές ≥ 10 θεωρήθηκαν σημαντικές [92]. Οι ίδιες τιμές ορίστηκαν για τα κλινικά σημαντικά συμπτώματα άγχους όπως προσδιορίστηκαν από το GAD-7 (οι βαθμολογίες ≥ 10 θεωρήθηκαν σχετικές) [93]. Όπως έχει αναφερθεί, Η HRQL αξιολογείται με το ερωτηματολόγιο MLHFQ. Οι βαθμολογίες $MLHFQ \geq 24$ έχουν θεωρηθεί συνεπείς με ένα μέτριο έως φτωχό HRQL [94]. Παρ' ότι η ποιότητα ζωής και η κατάθλιψη συνυπάρχουν, αυτό δεν σημαίνει ότι υπάρχει αιτιολογική σχέση μεταξύ τους. Οι καταθλιπτικοί ασθενείς αναπτύσσουν περισσότερα συμπτώματα, έχουν χαμηλό βαθμό συμμόρφωσης όσον αφορά στη λήψη φαρμακευτικής αγωγής, επιστρέφουν χρονικά αργότερα στην εργασία και τις κοινωνικές δραστηριότητες και έχουν χειρότερη ποιότητα ζωής [70]. Τα συμπτώματα της κατάθλιψης όπως εκτιμώνται με υψηλές βαθμολογίες PHQ-9 έχουν συσχετιστεί με χαμηλή ποιότητα ζωής (QoL) και υψηλό κίνδυνο νοσηλείας [95].

Σοβαρά καταθλιπτικά συμπτώματα παρατηρούνται συνήθως σε νοσηλευόμενα άτομα με ΚΑ [71]. Μάλιστα, οι ασθενείς με ΚΑ και σοβαρά καταθλιπτικά συμπτώματα έχουν διπλάσιο κίνδυνο λειτουργικής έκπτωσης από εκείνους χωρίς συμπτώματα κατάθλιψης. Ομοίως, όσοι έχουν συμπτώματα κατάθλιψης έχουν τρεις φορές μεγαλύτερο κίνδυνο επανεισαγωγής και δύο φορές μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου από εκείνους χωρίς συμπτώματα κατάθλιψης [71].

Η προώθηση θετικών ψυχολογικών στρατηγικών, όπως η γνωσιακή συμπεριφορική θεραπεία, έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών με ΚΑ, ενώ παράλληλα μειώνει τα συμπτώματα της κατάθλιψης και του άγχους. Επιπλέον, οι ομάδες υποστήριξης και οι κοινωνικές παρεμβάσεις έχουν αποδειχθεί εξαιρετικά ωφέλιμες στην ενίσχυση της αίσθησης κοινωνικής υποστήριξης, παρέχοντας ένα κρίσιμο δίκτυο για ασθενείς που αντιμετωπίζουν χρόνιες παθήσεις.

Η εντατική αντιμετώπιση ψυχοκοινωνικών παραγόντων και η ενθάρρυνση της ενεργού συμμετοχής των ασθενών στη διαχείριση της ιατρικής τους φροντίδας έχουν τη δυναμική να καθοδηγήσουν προς τη βελτίωση της συμμόρφωσης με τις

θεραπευτικές αγωγές και να προάγουν τη συνολική τους ευημερία. Υιοθετώντας μια ολιστική προσέγγιση στη διαχείριση της ΚΑ, που θα λάβει υπόψη τις ψυχικές και κοινωνικές ανάγκες των ασθενών, είναι εφικτή η βελτίωση της ποιότητας ζωής και της λειτουργικής κατάστασης αυτής της ευάλωτης πληθυσμιακής ομάδας.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

4. ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΚΑΙ ΑΓΧΟΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΕΛΑΒΑΝ ΣΥΣΚΕΥΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΡΔΙΑΚΟΥ ΕΠΑΝΑΣΥΓΧΡΟΝΙΣΜΟΥ ΚΑΙ ΔΕΝ ΕΙΧΑΝ ΑΠΙΝΙΔΩΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ 12 ΜΗΝΩΝ

4.1 Εισαγωγή

Η CRT αντιπροσωπεύει μια αποτελεσματική θεραπεία για τη μείωση της θνησιμότητας και της νοσηρότητας στην καρδιακή ανεπάρκεια σε ασθενείς με HFrEF που βρίσκονται σε βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή και έχουν σοβαρή συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας μαζί με αυξημένη διάρκεια QRS [96,97]. Η CRT αντιστρέφει την αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας και βελτιώνει σημαντικά την πρόγνωση, συμπεριλαμβανομένης της κλάσης κατά NYHA και της ποιότητας ζωής σε ασθενείς που ανταποκρίνονται και σε κάποιο βαθμό σε σταθεροποιημένους/«μη ανταποκρινόμενους» ασθενείς [96-98]. Επιπλέον, οι συσκευές CRT με ικανότητα απινίδωσης (CRTD), καθώς είναι εμφυτεύσιμοι καρδιομετατροπείς απινιδωτές (ICDs), παρέχουν πολύ αποτελεσματική προστασία έναντι κακοήθων κοιλιακών αρρυθμιών και αιφνίδιου καρδιακού θανάτου (ΑΚΘ) [99]. Ωστόσο, πιθανοί κίνδυνοι που σχετίζονται με τη συσκευή όπως αιματώματα, λοιμώξεις και προβλήματα που σχετίζονται με τα ηλεκτρόδια, μπορεί να περιορίσουν τα αναμενόμενα οφέλη [100-102]. Η αναγνώριση και συνειδητοποίηση αυτών των κινδύνων μπορεί να περιορίσει τα αναμενόμενα οφέλη και να προκαλέσει ψυχολογική δυσφορία στους ασθενείς. Επιπλέον, οι συσκευές CRTD ενδέχεται να επηρεάσουν αρνητικά την ψυχολογική κατάσταση των ασθενών μετά την εμφάνιση απινιδωτικών εκφορτίσεων ή ακόμα και λόγω του φόβου πιθανής επικείμενης απινιδωτικής θεραπείας.

Όσον αφορά την ψυχολογική κατάσταση, η δυνατότητα λειτουργικής βελτίωσης και η βελτίωση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με την ΚΑ, μαζί με την πρόληψη

του ΑΚΘ στην περίπτωση των CRTD, μπορεί να παρέχουν μια «αίσθηση ασφάλειας» στους περισσότερους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία. Ωστόσο, αυτή η κατάσταση μπορεί να διαταραχθεί και να επηρεαστεί από τις προαναφερθείσες πιθανές επιπλοκές και ατυχή συμβάντα, συμπεριλαμβανομένων πρόσφορων και απρόσφορων εκφορτίσεων στην περίπτωση των CRTD [103]. Επιπλέον, η ψυχολογική κατάσταση και η διάθεση ορισμένων ασθενών μπορεί να επηρεαστούν αρνητικά λόγω του φόβου επικείμενης απινιδωτικής εκφόρτισης [103]. Επίσης, ορισμένοι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν αισθητικά προβλήματα ή τοπική δυσφορία στην περιοχή της θήκης της συσκευής, περιορισμούς στην άσκηση και στην οδήγηση, δηλαδή ζητήματα που μπορεί να επηρεάσουν την ψυχολογική τους κατάσταση.

Συνήθεις διαταραχές της διάθεσης όπως η κατάθλιψη και το άγχος, είναι ιδιαίτερα συχνές σε ασθενείς με HFrEF και φαίνεται να έχουν αρνητική επίδραση στις κλινικές εκβάσεις των ασθενών [77,103,104]. Αναμφίβολα, η ψυχολογική δυσφορία και οι διαταραχές της διάθεσης όπως η κατάθλιψη και το άγχος φαίνεται να έχουν αρνητικές επιπτώσεις, επιδεινώνοντας η HFrEF και αυξάνοντας τον κίνδυνο αρρυθμίας [77,103,104]. Η θεραπεία με συσκευές διαχείρισης καρδιακού ρυθμού σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να έχει επίδραση στην ψυχολογική τους κατάσταση. Αξίζει να σημειωθεί ότι έχουν δημοσιευθεί ετερογενή αποτελέσματα σε ασθενείς που λαμβάνουν συσκευές ICD / CRT, ενώ τα δεδομένα σχετικά με τη διακύμανση αυτών των ψυχολογικών διαταραχών με την πάροδο του χρόνου είναι περιορισμένα, ειδικά στην περίπτωση της CRT [105]. Σημειωτέο, φαίνεται να υπάρχουν κοινωνικό-δημογραφικές, κοινωνικές, δημογραφικές, γεωγραφικές και εθνικές διαφορές στην αντίληψη και αποδοχή των θεραπειών με εμφυτεύσιμες ηλεκτρονικές συσκευές καρδιακού ρυθμού, καθώς και στην σχετική κατάσταση κατάθλιψης και άγχους [105]. Είναι σημαντικό να επισημανθεί ότι δεν υπάρχουν σχετικά δεδομένα που να αφορούν Έλληνες ασθενείς στη βιβλιογραφία. Συνεπώς, ο στόχος μας ήταν να εξετάσουμε πιστοποιημένες παραμέτρους ψυχολογικής κατάστασης σε ενήλικες με HFrEF κατά τη βασική τους εκτίμηση και να παρακολουθήσουμε την εξέλιξή τους στους 6 και 12 μήνες μετά την εμφύτευση μιας συσκευής CRT .

4.2 Πρωτόκολλο - Ασθενείς - Μέθοδοι

Στρατολογήσαμε διαδοχικούς ασθενείς άνω των 18 ετών στους οποίους εμφυτεύτηκε με επιτυχία συσκευή CRT για ισχαιμική ή μη ισχαιμική καρδιομυοπάθεια, είχαν μειωμένο ΚΕΑΚ υπό βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή για τουλάχιστον 3 μήνες και είχαν αρχική διάρκεια QRS ≥ 130 ms. Δύο έμπειροι εμφυτευτές (Π.Κοραντζόπουλος και ο Α. Μπεχλιούλης), πραγματοποίησαν τις επεμβάσεις εμφύτευσης στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, μεταξύ Σεπτεμβρίου 2019 και Οκτωβρίου 2022. Πριν από την εμφύτευση ελήφθη γραπτή ενημερωμένη συγκατάθεση από όλους τους ασθενείς και εξηγήθηκαν διεξοδικά τα πιθανά οφέλη και οι κίνδυνοι που σχετίζονται με την εμφύτευση συσκευής CRT.

Τα κριτήρια αποκλεισμού περιελάμβαναν άτομα με νευρολογικές ή ψυχιατρικές διαταραχές καθώς και άτομα με γνωστή κατάθλιψη ή άγχος που λάμβαναν νευροψυχιατρική φαρμακευτική αγωγή ή/και συμπεριφορικές θεραπείες. Επιπλέον, αποκλείστηκαν άτομα με ιστορικό κατάχρησης ουσιών ή άτομα που αντιμετώπιζαν σοβαρές χρόνιες παθήσεις ή αναπηρίες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την ψυχολογική τους κατάσταση. Αυτές οι παθήσεις περιελάμβαναν, μεταξύ άλλων, κακοήθειες και αιματολογικές δυσκρασίες, νεφρική νόσο τελικού σταδίου, χρόνιες ρευματικές και φλεγμονώδεις παθήσεις, ηπατική ανεπάρκεια, σοβαρά αναπνευστικά προβλήματα, κινητικές αναπηρίες, χρόνιες επώδυνες μυοσκελετικές διαταραχές και σοβαρές οπτικές βλάβες. Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο που υπέστησαν πρόσφορες ή απρόσφορες απινιδωτικές εκφορτίσεις κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης δεν συμπεριλήφθηκαν στην τελική ανάλυση. Αυτό έγινε για να διασφαλιστεί ότι οι πιθανές ψυχολογικές επιπτώσεις οφείλονταν αποκλειστικά στην εμφύτευση και δεν επηρεάζονταν από την εμπειρία της απινιδωτικής θεραπείας.

Οι βασικές δημογραφικές, κλινικές και εργαστηριακές παράμετροι καταγράφηκαν προσεκτικά. Η ποιότητα ζωής αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας την Ελληνική έκδοση του Ερωτηματολογίου Ζωής με Καρδιακή Ανεπάρκεια της Μινεσότα (MLHFQ) [106]. Τα καταθλιπτικά συμπτώματα αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας την ελληνική έκδοση του Ερωτηματολογίου Υγείας Ασθενούς 9 (PHQ-9), ενώ η κατάσταση άγχους αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας την ελληνική έκδοση του Ερωτηματολογίου Υγείας Ασθενούς - 9 (PHQ-9), ενώ τα συμπτώματα γενικευμένου άγχους αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας την ελληνική έκδοση της Κλίμακας Γενικευμένης Αγχώδους Διαταραχής -7 (GAD-7) [107,108]. Στο Παράρτημα παρατίθενται οι Ελληνικές εκδόσεις των προαναφερθέντων ερωτηματολογίων.

Όσον αφορά το PHQ-9, τα συνολικά σκορ 5, 10, 15 και 20 αντιπροσωπεύουν όρια για ήπια/υποκλινική, μέτρια, μέτρια σοβαρή και σοβαρή καταθλιπτική συμπτωματολογία, αντίστοιχα. Όσον αφορά το GAD-7, η ταξινόμηση ήταν η εξής: 0–4: ελάχιστα συμπτώματα· 5–9: ήπιο/υποκλινικό άγχος· 10–14: μέτριο άγχος· 15–21: σοβαρό άγχος. Οι Ελληνικές εκδοχές των παραπάνω σκορ έχουν επικυρωθεί και πιστοποιηθεί με εγκυρότητα σε συγκεκριμένους πληθυσμούς [106,109,110]. Η παρούσα μελέτη αξιολόγησε τα σκορ MLHFQ, PHQ-9 και GAD-7 κατά τη βασική εκτίμηση (5-10 μέρες πριν την επέμβαση), καθώς και 6 και 12 μήνες μετά την εμφύτευση της συσκευής CRT. Σε όλες τις αξιολογήσεις κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων, οι ασθενείς έπρεπε να βρίσκονται σε σταθερή κλινική κατάσταση για τουλάχιστον τις τελευταίες 14 ημέρες.

Η μελέτη συμμορφώνεται με τις δεοντολογικές οδηγίες της ενημερωμένης Διακήρυξης του Ελσίνκι του 2024 και εγκρίθηκε από την Επιστημονική Επιτροπή Δεοντολογίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων (αριθμός πρωτοκόλλου 23/30-01-2020).

Στατιστική Ανάλυση

Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράζονται ως μέση τιμή $\pm$ σταθερή απόκλιση (SD) ή διάμεση τιμή [25ο-75ο εκατοστημόριο ή διατεταρτημοριακό εύρος]. Η κανονική ή μη κατανομή των συνεχών μεταβλητών εξετάστηκε χρησιμοποιώντας το τεστ Kolmogorov-Smirnov. Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτοι αριθμοί και συχνότητες. Οι συγκρίσεις μεταξύ συνεχών μεταβλητών πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας το Student's t test ή το Mann-Whitney U test αναλόγως, ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας το Fisher's Exact test. Η διακύμανση των βαθμολογιών Ποιότητας Ζωής MLHF, Άγχους GAD-7 και Κατάθλιψης PHQ-9 με την πάροδο του χρόνου αναλύθηκε χρησιμοποιώντας το μη παραμετρικό τεστ Friedman. Οι πιθανές συσχετίσεις των σκορ στη βασική εκτίμηση με άλλες παραμέτρους εξετάστηκαν χρησιμοποιώντας τη συσχέτιση κατά Spearman. Τα σκορ PHQ-9 και GAD-7 συγκρίθηκαν μεταξύ διαφορετικών υποομάδων ασθενών χρησιμοποιώντας το μη παραμετρικό τεστ Mann-Whitney U. Επίσης, πραγματοποιήθηκε πολυπαραγοντική ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης προκειμένου να εξεταστεί η συσχέτιση μεταξύ υποψήφιων παραμέτρων και κλινικά

σημαντικής κατάθλιψης (PHQ-9 ≥ 10) ή κλινικά σημαντικού άγχους (GAD-7 ≥ 10). Μεταβλητές που είχαν τιμή $p \leq 0,10$ στη μονοπαραγοντική ανάλυση ενσωματώθηκαν στο πολυπαραγοντικό μοντέλο. Η τιμή $p < 0,05$ θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική. Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας το λογισμικό SPSS (έκδοση 21.0; SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

4.3 Αποτελέσματα

Σύμφωνα με τα κριτήρια αποκλεισμού που περιγράφονται παραπάνω, αποκλείσαμε 34 ασθενείς που έλαβαν συσκευή CRT στο κέντρο μας κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης. Ως εκ τούτου, ο αρχικός πληθυσμός που εξετάστηκε αποτελούνταν από 106 ασθενείς. Μετά τον αποκλεισμό 7 επιπλέον ασθενών που υπέστησαν απινιδωτική θεραπεία εκφόρτισης κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, η τελική μας ανάλυση περιέλαβε 99 ασθενείς (διάμεση ηλικία: 72 [εύρος: 64–77] έτη, 77% άνδρες). Τα βασικά κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού ασθενών που αναλύθηκαν παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Σημειωτέο ότι 84 ασθενείς έλαβαν συσκευή CRTD, ενώ 15 έλαβαν βηματοδότη CRT (CRTP). Επίσης, μεταξύ των ασθενών 90 είχαν ισχαιμική καρδιομυοπάθεια και 9 είχαν μη ισχαιμική καρδιομυοπάθεια.

Πίνακας 1: Βασικά κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης.

	CRT ασθενείς (n=99)
Ηλικία (έτη)	72 [64-77]
Άνδρες	76 (77%)
CRTD	84 (85%)
BMI (kg/m ²)	27 $\pm$ 4

Υπέρταση	82 (83%)
Διαβήτης τύπου 2	54 (55%)
Χρόνια νεφρική νόσος (eGFR <60 ml/min/1.73 m ²)	56 (56%)
Ιστορικό ΚΜ	35 (35%)
LVEF (%)	25 [23-30]
PR διάστημα (ms)	175 [152 - 208]
QRS διάρκεια (ms)	163 ± 24
LBBB	77 (78%)
NYHA κατηγορία > II	90 (91%)
Υποκείμενη καρδιοπάθεια	
Ισχαιμική καρδιομυοπάθεια	90 (91%)
Μη ισχαιμική καρδιομυοπάθεια	9 (9%)
Αιμοσφαιρίνη (gr/dL)	13.2 ± 1.8
Κρεατινίνη (mg/dL)	1.15 [0.96 – 1.46]
K ⁺ (mEq/L)	4.4 ± 0.5
Na ⁺ (mEq/L)	138 [137 – 140]

ΚΜ: κοιλιακή μαρμαρυγή, BMI: δείκτης μάζας σώματος, CRT: θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού, CRTD: αμφικοιλιακός απινιδωτής, eGFR (σύμφωνα με τον τύπο Cockcroft και Gault): εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης, LBBB: αποκλεισμός αριστερού σκέλους, LVEF: κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, NYHA: New York Heart Association

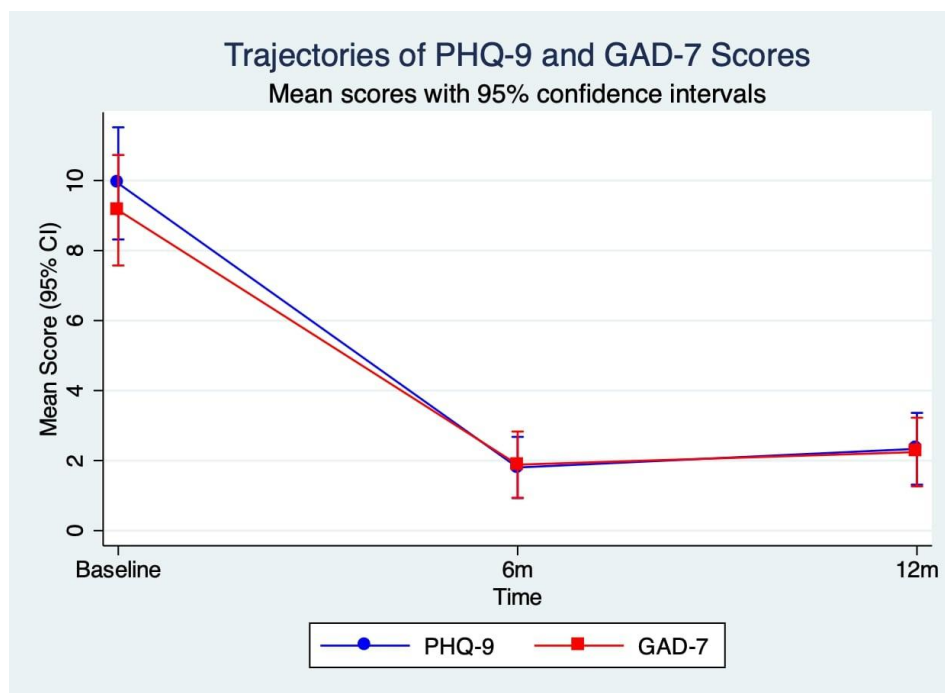
Όλες οι συσκευές εμφυτεύτηκαν υπό τοπική αναισθησία και τοποθετήθηκαν σε υποδόρια θήκη, εκτός από τρεις περιπτώσεις όπου αποφασίστηκε η τοποθέτηση υπομυϊκής θήκης για αισθητικούς λόγους. Όσον αφορά τις επιπλοκές που σχετίζονται με την επέμβαση, δύο ασθενείς υπέστησαν μετεγχειρητικό αιμάτωμα. Και οι δύο αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά. Επίσης, 3 ασθενείς είχαν μετατακίνηση ηλεκτροδίου αριστερής κοιλίας που χρειάστηκε επανεπέμβαση και επανατοποθέτηση την επόμενη ημέρα από την αρχική επέμβαση. Δεν εμφανίστηκαν λοιμώξεις θήκης ή ενδοκαρδίτιδα σχετιζόμενη με το ηλεκτρόδιο κατά την περίοδο παρακολούθησης. Έξι ασθενείς απεβίωσαν κατά τη διάρκεια της 12μηνιαίας περιόδου παρακολούθησης. Αξίζει να σημειωθεί ότι κανένας ασθενής δεν εμφάνισε κάποια πάθηση που αναφέρεται στα κριτήρια αποκλεισμού και η οποία θα μπορούσε να επηρεάσει την ψυχολογική του κατάσταση κατά την περίοδο παρακολούθησης. Επιπλέον, κανένας ασθενής δεν έλαβε ψυχολογική υποστήριξη από ειδικό πριν ή μετά την εμφύτευση.

Κατά τη βασική εκτίμηση το σκορ MLHFQ ήταν 37 (IQR: 36), στους 6 μήνες ήταν 1 (IQR: 8) και στους 12 μήνες 0,5 (IQR: 10), $p < 0,01$. Το σκορ PHQ-9 για την κατάθλιψη κατά τη βασική εκτίμηση ήταν 9 (IQR: 11), στους 6 μήνες ήταν 0 (IQR: 2) και στους 12 μήνες ήταν 0 (IQR: 2), $p < 0,01$. Το σκορ άγχους GAD-7 κατά την έναρξη ήταν 8 (IQR: 16), στους 6 μήνες ήταν 0 (IQR: 1,5) και στους 12 μήνες ήταν 0 (IQR: 3), $p < 0,01$ (Πίνακας 2 και Εικόνα 1).

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Μεταβολή των δεικτών κατάθλιψης και άγχους στον πληθυσμό που μελετήθηκε (Παρακολούθηση 1: 6 μήνες, Παρακολούθηση 2: 12 μήνες).

	Βασική εκτίμηση	Παρακολούθηση 1	Παρακολούθηση 2	Τιμή p
Μέση τιμή (SD)				
MLHFQ	40 (24)	6.2 (11.8)	8,3 (15,4)	
PHQ-9	10.1 (7.6)	1.9 (4.1)	2.3 (4.8)	
GAD-7	9,5 (7,6)	1,9 (4,4)	2.2 (4.6)	

	Βασική εκτίμηση	Παρακολούθηση 1	Παρακολούθηση 2	Τιμή <i>p</i>
Διάμεση τιμή [ενδοτεταρτημοριακό εύρος]				
MLHFQ	37 [36]	1 [8]	0,5 [10]	< 0,01
PHQ-9	9 [11]	0 [2]	0 [2]	< 0,01
GAD-7	8 [16]	0 [1,5]	0 [3]	< 0,01
PHQ-9 ≥ 10 (%)	44	5	8	< 0,01
GAD-7 ≥ 10 (%)	45	7	9	< 0,01



Εικόνα 1. Σχηματική αναπαράσταση των μεταβολών των μέσων τιμών των δεικτών κατάθλιψης (PHQ-9) και άγχους (GAD-7) κατά τη διάρκεια της 12μηνιας παρακολούθησης. (T1: 6 μήνες, T2: 12 μήνες).

Επιπλέον, κατά τη βασική εκτίμηση το 44% των ασθενών είχε βαθμολογία PHQ-9 ≥ 10 (δηλαδή κλινικά σημαντικά καταθλιπτικά συμπτώματα), ενώ το 45% είχε βαθμολογία GAD-7 ≥ 10 (κλινικά σημαντικά συμπτώματα άγχους). Τα ποσοστά ασθενών που εμφάνισαν κλινικά σημαντική κατάθλιψη και άγχος μειώθηκαν σημαντικά κατά την περίοδο παρακολούθησης (Πίνακας 2).

Η ανάλυση συσχέτισης έδειξε ότι οι αρχικές βαθμολογίες PHQ-9 και GAD-7 (ως συνεχείς μεταβλητές) δεν συσχετίζονταν με δημογραφικές, κλινικές ή εργαστηριακές παραμέτρους. Επίσης, δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στα αρχικά σκορ PHQ-9 και GAD-7 μεταξύ διαφορετικών υποομάδων ασθενών ανάλογα με την υποκείμενη καρδιομυοπάθεια, το φύλο και την ηλικία (≤ 60 έναντι > 60 ετών). Ωστόσο, τα αρχικά σκορ PHQ-9 (Spearman's Rho: 0,793) και GAD-7 (Spearman's Rho: 0,727) συσχετίζονταν θετικά με το αρχικό σκορ MLHFQ ($p < 0,01$).

Μελετήσαμε επίσης διαφορετικές υποομάδες ασθενών ανάλογα με την παρουσία ή απουσία κλινικά σημαντικής κατάθλιψης (PHQ-9 ≥ 10) ή κλινικά σημαντικού άγχους (GAD-7 ≥ 10) κατά τη βασική εκτίμηση (Πίνακες 3 και 4, αντίστοιχα). Η πολυπαραγοντική ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης αποκάλυψε ότι η κλινικά σημαντική κατάθλιψη κατά την έναρξη (PHQ-9 ≥ 10) είχε αρνητική συσχέτιση με χρόνια νεφρική νόσο [OR: 0,55; $p < 0,01$]. Από την άλλη πλευρά, καμία παράμετρος δεν συσχετίστηκε με κλινικά σημαντικό άγχος (GAD-7 ≥ 10) κατά την έναρξη.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά κατά τη βασική εκτίμηση των ασθενών με (PHQ-9 ≥ 10) ή χωρίς (PHQ-9 < 10) κλινικά σημαντική κατάθλιψη.

	PHQ-9 ≥ 10 (<i>n</i> = 43)	PHQ-9 < 10 (<i>n</i> = 56)	Τιμή <i>p</i>
Ηλικία (έτη)	75 [65–79]	70 [64–75]	0,05
Ανδρες (%)	71	83	0,16

	PHQ-9 ≥ 10 (<i>n</i> = 43)	PHQ-9 < 10 (<i>n</i> = 56)	Τιμή <i>p</i>
ΔΜΣ (kg/ m ²)	25,6 ± 3,8	28,1 ± 3,8	< 0,01
Υπέρταση (%)	85	85	0,92
Σακχαρώδης διαβήτης (%)	48	60	0,25
<u>Χρόνια</u> νεφρική νόσος (%)	42	71	< 0,01
Ιστορικό κολπ. μαρμαρυγής (%)	39	31	0,40
LVEF (%)	25 [23–30]	30 [23–32]	0,44
Διάστημα PR (ms)	178 [164–205]	174 [148-214]	0,61
Διάρκεια QRS (ms)	164 ± 21	161 ± 25	0,66
LBBB (%)	79	82	0,79
Ισχ. καρδιομυοπάθεια (%)	87	94	0,17
Αιμοσφαιρίνη (gr/dL)	12,9 ± 1,9	13,4 ± 1,7	0,16
Κρεατινίνη (mg/dL)	1,2 [0,9–1,5]	1.1 [1–1.3]	0,56
K ⁺ (mEq/L)	4,4 ± 0,5	4,5 ± 0,5	0,37
Na ⁺ (mEq/L)	139 [138–141]	138 [137-140]	0,77

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά κατά τη βασική εκτίμηση των ασθενών με (GAD-7 ≥ 10) ή χωρίς (GAD-7 < 10) κλινικά σημαντικό άγχος.

	GAD-7 ≥ 10 (n = 44)	GAD-7 < 10 (n = 55)	Τιμή p
Ηλικία (έτη)	71 [63–78]	72 [66–76]	0,91
Άνδρες (%)	74	80	0,42
ΔΜΣ (kg/m ²)	26,5 $\pm$ 4,4	27,5 $\pm$ 3,5	0,22
Υπέρταση (%)	81	88	0,33
Σακχαρώδης διαβήτης (%)	47	60	0,17
<u>Χρόνια</u> νεφρική νόσος (%)	52	59	0,50
Ιστορικό κολπ. μαρμαρυγής (%)	38	32	0,49
LVEF (%)	25 [22–30]	30 [23–33]	0,17
Διάστημα PR (ms)	187 [170–222]	174 [156–200]	0,16
Διάρκεια QRS (ms)	164 $\pm$ 25	161 $\pm$ 24	0,75
LBBB (%)	73	84	0,38
Ισχ. καρδιομυοπάθεια (%)	87	95	0,14
Αιμοσφαιρίνη (gr/dL)	12,9 $\pm$ 2	13,4 $\pm$ 1,6	0,27

	GAD-7 $\geq$ 10 (n = 44)		GAD-7 < 10 (n = 55)		Τιμή p
Κρεατινίνη (mg/dL)	1,13	[0,88-1,40]	1,16	[0,98-1,59]	0,42
K ⁺ (mEq/L)	4,3 $\pm$ 0,5		4,5 $\pm$ 0,5		0,15
Na ⁺ (mEq/L)	139 [138–141]		138 [137–139]		0,29

4.4 Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη εξέτασε για πρώτη φορά τα επίπεδα κατάθλιψης και άγχους σε Έλληνες ασθενείς με ΚΑ / HFrEF που υποβλήθηκαν σε εμφύτευση συσκευής CRT, καθώς και την πορεία τους κατά τη διάρκεια 12μηνιαίας περιόδου παρακολούθησης. Δεδομένης της αρνητικής επίδρασης των απινιδωτικών εκφορτίσεων στη διάθεση και την ψυχολογική δυσφορία, αναλύσαμε ασθενείς που δεν είχαν εκφόρτιση σχετιζόμενη με CRTD κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης ώστε να εξετάσουμε την καθαρή ψυχολογική επίδραση αυτής της παρέμβασης (εμφύτευση συσκευής CRT) σε πληθυσμό Ελλήνων ασθενών. Τα ευρήματά μας υποδεικνύουν μέτρια υψηλά επίπεδα κλινικά σημαντικής κατάθλιψης και άγχους σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εμφύτευση συσκευής CRT, οι οποίοι δεν έχουν άλλες σοβαρές χρόνιες ασθένειες και αναπηρίες.

Σημαντικό να ειπωθεί ότι τα σκορ για την κατάθλιψη και το άγχος (που μετρήθηκαν με τα ερωτηματολόγια PHQ-9 και GAD-7, αντίστοιχα), μαζί με το σκορ ποιότητας ζωής MLHFQ εμφάνισαν αξιοσημείωτη μείωση μετά την εμφύτευση. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η εμφύτευση της συσκευής CRT δεν επηρέασε αρνητικά την ψυχολογική ευεξία των ασθενών. Είναι λογικό να συμπεράνουμε ότι, παρά το γεγονός ότι βρίσκονταν σε σταθερή κλινική κατάσταση, οι ασθενείς παρουσίασαν αυξημένη ψυχολογική δυσφορία κατά την περίοδο πριν από την εμφύτευση. Τελικά, η εμφύτευση της συσκευής CRT δεν επηρέασε αρνητικά την

ανάρρωση από αυτή την πιθανή διαταραχή προσαρμογής. Στην πραγματικότητα, το αίσθημα ασφάλειας που παρέχει η συσκευή μπορεί να μετριάσει τις ανησυχίες σχετικά με τη θεραπεία. Επιπλέον, η βελτίωση της ποιότητας ζωής που σχετίζεται με τη CRT στον πληθυσμό μας φαίνεται να συμβάλλει στη βελτιωμένη ψυχολογική ευεξία. Μπορεί να υποτεθεί ότι η βελτίωση στο σκορ MLHF αντικατοπτρίζει επίσης τη βελτίωση στην κατηγορία NYHA, αν και δεν έχουμε δεδομένα για την μεταβολή της τελευταίας παράμετρο.

Επιπλέον, καταδείξαμε ότι τα αρχικά σκορ PHQ-9 και GAD-7 συσχετίζονται μόνο με το σκορ MLHFQ και όχι με κάποια δημογραφική, κλινική ή εργαστηριακή παράμετρο, ενώ δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των διαφορετικών υποομάδων ασθενών. Ωστόσο, η πολυπαραγοντική λογιστική ανάλυση παλινδρόμησης αποκάλυψε ότι η κλινικά σημαντική κατάθλιψη κατά την έναρξη (PHQ-9 $\geq$ 10) έχει αρνητική συσχέτιση με τη χρόνια νεφρική νόσο. Αυτό το τελευταίο εύρημα είναι πιθανότερο αποτέλεσμα μεροληψίας επιλογής (selection bias) ή τυχαίου ευρήματος.

Συνολικά η ποιότητα ζωής σε ασθενείς με HFrEF είναι σοβαρά επηρεασμένη. Ωστόσο, πολλοί ασθενείς βιώνουν σημαντική βελτίωση μετά από CRT [96-98]. Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι η ποιότητα ζωής για άτομα που υποβάλλονται σε CRT αποτελεί ισχυρό προγνωστικό παράγοντα μακροπρόθεσμης θνησιμότητας, επιπλοκών που σχετίζονται με ΚΑ και αντίστροφης κοιλιακής αναδιαμόρφωσης [111-112]. Ένας αυξανόμενος όγκος δεδομένων δείχνει ότι η κατάθλιψη και το άγχος είναι συχνά μεταξύ των ασθενών με ΚΑ, επηρεάζοντας αρνητικά τόσο τις κλινικές εκβάσεις όσο και τα ποσοστά θνησιμότητας [77,103]. Έχουν προταθεί διάφοροι υποκείμενοι μηχανισμοί, συμπεριλαμβανομένης της νευροορμονικής δυσλειτουργίας, της δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος, της φλεγμονής, των συμπεριφορικών παραγόντων, των κοινωνικών επιρροών και των παρενεργειών των φαρμάκων [77,103,104]. Επιπλέον, φαίνεται να υπάρχει αμφίδρομη σχέση μεταξύ ΚΑ και ψυχολογικής δυσφορίας [104]. Δεδομένα που αφορούν Έλληνες ασθενείς που νοσηλεύονται με μη αντιρροπούμενη HFrEF έχουν δείξει σημαντικά επίπεδα κατάθλιψης και άγχους μαζί με μειωμένη ποιότητα ζωής [113,114]. Προς το παρόν, υπάρχει έλλειψη συγκεκριμένων πληροφοριών από την Ελλάδα σχετικά με ασθενείς με σταθερή χρόνια ΚΑ ή με ασθενείς που λαμβάνουν συσκευές ICD / CRT.

Γενικά, στη βιβλιογραφία υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις της CRT στην κατάθλιψη και το άγχος. Πράγματι, πολλές υπάρχουσες μελέτες δεν εξετάζουν τις αλλαγές στα επίπεδα κατάθλιψης και άγχους πριν και μετά

την εμφύτευση συσκευών CRT ούτε τις μακροπρόθεσμες διακυμάνσεις τους. Ωστόσο, δεδομένου ότι η CRT βελτιώνει την καρδιακή παροχή και απόδοση, συμπεριλαμβανομένων της βελτίωσης στο LVEF, της μείωσης της ανεπάρκειας μιτροειδούς και της καλύτερης διαχείρισης των αρρυθμιών σε ασθενείς που ανταποκρίνονται, είναι λογικό να υποθέσουμε ότι επηρεάζει θετικά την ψυχολογική διάθεση. Είναι καλά τεκμηριωμένο ότι η CRT ενισχύει την ικανότητα άσκησης και την λειτουργική κλάση κατά NYHA [97,115]. Αντίθετα, έχει αποδειχθεί ότι η εμφύτευση ICDs σε ασθενείς με HFrEF δε βελτιώνει σημαντικά την ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία σε σύγκριση με εκείνους που λαμβάνουν συμβατική φαρμακευτική θεραπεία [116]. Αυτό το εύρημα ευθυγραμμίζεται με προηγούμενες μελέτες που δείχνουν ότι η συμπτωματική ΚΑ είναι ο σημαντικότερος προγνωστικός παράγοντας μειωμένης ποιότητας ζωής, καθώς και αυξημένων επιπέδων κατάθλιψης και άγχους σε ασθενείς με ICD [117]. Τα αναμενόμενα οφέλη της CRT σε ασθενείς με ΚΑ, ειδικά όσον αφορά τη βελτίωση της ποιότητας ζωής και την κλάση κατά NYHA, μπορεί να έχουν επιπτώσεις στη συχνότητα εμφάνισης και τις διακυμάνσεις των διαταραχών της διάθεσης με την πάροδο του χρόνου. Υπάρχει ένα αυξανόμενο σύνολο δεδομένων που υποδηλώνουν ότι τόσο το γενικό άγχος όσο και η ποιότητα ζωής τείνουν να βελτιώνονται μετά την εμφύτευση CRTD [118]. Επιπλέον, η μακροπρόθεσμη παρακολούθηση δείχνει ότι η CRT συνεχίζει να βελτιώνει την ποιότητα ζωής, με τα αποτελέσματα να φαίνεται ότι διατηρούνται ακόμη πιο έντονα με την πάροδο του χρόνου [119].

Εκτός από τις προαναφερθείσες παραμέτρους, παραμένει αβέβαιο εάν η προσθήκη CRT στη θεραπεία με ICD βελτιώνει την ψυχολογική ευεξία. Μια μικρή συγκριτική μελέτη έδειξε ότι οι ασθενείς με CRTD εμφάνισαν υψηλότερα επίπεδα καταθλιπτικών συμπτωμάτων και ψυχολογικής δυσφορίας κατά την έναρξη και καθ' όλη τη διάρκεια της 6μηνης παρακολούθησης σε σύγκριση με εκείνους με ICD [120]. Οι συγγραφείς σημείωσαν ότι το ψυχολογικό φορτίο φαίνεται να επιμένει παρά τις σωματικές βελτιώσεις μετά από CRT [120]. Αντίθετα, μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη που περιελάμβανε 74 ασθενείς τόνισε τις θετικές επιδράσεις της CRTD στην ψυχογνωστική απόδοση, συμπεριλαμβανομένων των μειώσεων της κατάθλιψης σε σύγκριση με τη θεραπεία με ICD, μαζί με βελτιώσεις στην καρδιακή λειτουργία και την αιμοδυναμική κατάσταση [121].

Αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τον επιπολασμό της κατάθλιψης σε ασθενείς με CRTD. Σε μια μεγάλη μελέτη

παρατήρησης με 3.862 βετεράνους που έλαβαν ICD (22,6% είχαν CRTD), αναφέρθηκε υψηλός επιπολασμός κατάθλιψης (30%) κατά τη βασική εκτίμηση, χωρίς διαφορά μεταξύ ασθενών με ICD και CRTD [122]. Ταυτόχρονα, διαπιστώθηκε ότι η κατάθλιψη συνδέεται ανεξάρτητα με την προχωρημένη κλάση κατά NYHA [122]. Ο επιπολασμός της κατάθλιψης μεταξύ των νεαρών γυναικών ήταν περίπου 43%. Ωστόσο, δεν υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τον επιπολασμό της κατάθλιψης μετά την εμφύτευση [122]. Σε μια μικρή μελέτη κοόρτης, οι Ford και συν. διερεύνησαν τον αντίκτυπο της προσθήκης CRT στη θεραπεία με ICD στην ψυχολογική λειτουργικότητα [123]. Συγκεκριμένα, έδειξαν ότι τα επίπεδα άγχους ήταν αυξημένα και στις δύο ομάδες. Ωστόσο, το άγχος μειώθηκε σημαντικά μετά από 9 μήνες στην ομάδα CRTD ενώ δεν μειώθηκε στην ομάδα ICD [123]. Από την άλλη πλευρά, τα καταθλιπτικά συμπτώματα ήταν υψηλά κατά την έναρξη και στις δύο ομάδες, αλλά έδειξαν σημαντική βελτίωση κατά την περίοδο παρακολούθησης [123].

Το άγχος που εστιάζεται/σχετίζεται στην καρδιά (HFA) αντιπροσωπεύει μια συγκεκριμένη μορφή άγχους, που περιλαμβάνει αισθήσεις που σχετίζονται με την καρδιά, ιδιαίτερη προσοχή/εστίαση στα καρδιακά συμπτώματα και αποφυγή σωματικής άσκησης και σεξουαλικών δραστηριοτήτων. Πρόσφατα, οι Kindermann και συν. μελέτησαν ασθενείς με ICD και CRTD και αξιολόγησαν ψυχολογικές παραμέτρους, συμπεριλαμβανομένης του HFA, κατά τη βασική εκτίμηση και σε τακτά χρονικά διαστήματα ως 24 μήνες μετά την εμφύτευση [118]. Αποδείχθηκε ότι το συνολικό HFA βελτιώνεται σημαντικά μετά την εμφύτευση, ενώ δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των ηλικιακών ομάδων ή μεταξύ ασθενών με ICD και ασθενών με CRTD [118]. Τα μέσα σκορ γενικού άγχους και ποιότητας ζωής μειώθηκαν σημαντικά μετά την εμφύτευση, ενώ η κατάθλιψη δεν άλλαξε κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης [118]. Είναι ενδιαφέρον ότι οι υποαναλύσεις έδειξαν ότι το γενικό άγχος βελτιώθηκε σε μεγαλύτερους σε ηλικία συμμετέχοντες, ασθενείς με CRTD και αυτούς που δεν έλαβαν απινιδωτικές θεραπείες, καθώς και σε άνδρες, αλλά όχι σε νεότερους συμμετέχοντες, ασθενείς με ICD και απινιδωτικές θεραπείες, ή γυναίκες [118]. Η ποιότητα ζωής βελτιώθηκε σημαντικά μόνο σε ασθενείς με CRTD και σε αυτούς με ICD χωρίς θεραπεία από τη συσκευή. Σημειωτέο, τα σκορ κατάθλιψης δεν άλλαξαν σε καμία από τις υποομάδες μετά την εμφύτευση [118].

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι υπάρχει μια αξιοσημείωτη διαφορά στην επίπτωση και τον επιπολασμό αυτών των διαταραχών μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών [105]. Παράγοντες όπως η εθνικότητα, η φυλή, η κοινωνική θέση, η γεωγραφική θέση και η

οικονομική κατάσταση μπορεί να ευθύνονται εν μέρει για αυτές τις διαφορές [105]. Οι ασυνέπειες στα ευρήματα μπορεί να οφείλονται σε μικρά μεγέθη πληθυσμιακών δειγμάτων, διαφορετικές μεθοδολογίες, ποικίλα εργαλεία ψυχολογικής αξιολόγησης και διαφορές στις υποκείμενες καρδιακές παθήσεις και συννοσηρότητες [105]. Επιπλέον, υπάρχει ανάγκη για περισσότερες μελέτες ώστε να διευκρινιστούν οι επιπτώσεις των καταθλιπτικών και αγχωδών συμπτωμάτων σε υποπληθυσμούς που επί του παρόντος υποεκπροσωπούνται στις υπάρχουσες μελέτες όπως οι γυναίκες, οι εθνοτικές μειονότητες, οι νέοι ενήλικες και οι πολύ ηλικιωμένοι ασθενείς [105]. Ενώ η CRT έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την ποιότητα ζωής τόσο για τους άνδρες όσο και για τις γυναίκες, η σχετική επίδραση της CRT στην κατάθλιψη και το άγχος σε αυτές τις υποομάδες δεν έχει ακόμη διερευνηθεί. Τέλος, η σχετική αποτελεσματικότητα των διαφόρων ερωτηματολογίων για την αξιολόγηση της κατάθλιψης και του άγχους χρειάζεται περαιτέρω εξέταση για να καθοριστεί το καλύτερα επικυρωμένο εργαλείο για κάθε πληθυσμό.

Περιορισμοί της μελέτης

Καταρχήν πρέπει να αναγνωρίσουμε ότι η μελέτη μας περιέλαβε σχετικά μικρό αριθμό ασθενών. Ωστόσο, όπως περιγράφεται λεπτομερώς στην ενότητα Μέθοδοι, εφαρμόσαμε αυστηρά κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού ώστε να αξιολογήσουμε τον επιπολασμό και την διακύμανση της κατάθλιψης και του άγχους μεταξύ των ασθενών που έλαβαν συσκευή CRT. Επιπλέον, αποκλείσαμε άτομα που υπέστησαν απινιδωτική εκφόρτιση κατά την περίοδο παρακολούθησης, με στόχο να διευκρινίσουμε ειδικότερα τις επιπτώσεις της εμφύτευσης CRT στην ψυχολογική δυσφορία και τις διαταραχές της διάθεσης. Δεύτερον, σε συμφωνία με άλλες σχετικές μελέτες οι περισσότεροι ασθενείς στον πληθυσμό μας ήταν άνδρες. Τρίτον, είναι σημαντικό να σημειωθεί, όπως και με κάθε σχετική έρευνα, ότι η προσμονή της εμφύτευσης συσκευής CRT ως επέμβαση μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τους ψυχολογικούς δείκτες και θα μπορούσε να συνδεθεί με οξύ ψυχολογικό στρες και διαταραχές προσαρμογής. Παρόλο που δεν πραγματοποιήθηκαν συγκεκριμένες αξιολογήσεις/εκτιμήσεις για τις διαταραχές προσαρμογής και την αντιλαμβανόμενη ασφάλεια, θα μπορούσε να υποτεθεί ότι μέρος της βελτίωσης που παρατηρήθηκε μετά την εμφύτευση μπορεί να προέρχεται από την επιτυχή έκβαση της διαδικασίας, η οποία μπορεί να βοηθήσει στην ανάρρωση από τις

διαταραχές προσαρμογής. Τέταρτον, δεν έχουμε διαθέσιμα δεδομένα για το ΚΕΑΚ κατά τη διάρκεια της 12μηνιαίας παρακολούθησης, παρόλο που αυτό θα ήταν χρήσιμο και θα παρουσίαζε ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Όμως, το προκαθορισμένο πρωτόκολλο της μελέτης, όπως αναφέρεται στην ενότητα Μέθοδοι, επικεντρώθηκε στην επαναξιολόγηση της ποιότητας ζωής και των σκορ κατάθλιψης και άγχους 6 και 12 μήνες μετά την εμφύτευση. Παρόλο που όλες οι προεμφυτευτικές εργαστηριακές και ηχοκαρδιογραφικές εξετάσεις και η εμφύτευση της συσκευής πραγματοποιήθηκαν στο τριτοβάθμιο κέντρο μας, πολλοί ασθενείς που ζουν στην ευρύτερη περιοχή της Βορειοδυτικής Ελλάδας παρακολουθήθηκαν από ιδιώτες ή νοσοκομειακούς καρδιολόγους σε άλλα νοσοκομεία. Έτσι, η αναδρομική ανάκτηση μετρήσεων του ΚΕΑΚ από διαφορετικούς ιατρούς-χειριστές, διαφορετικά κέντρα και ιδιώτες καρδιολόγους κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης δεν θα ήταν κατάλληλη και σωστή. Αυτό θα εισήγαγε σημαντικές μεροληψίες (bias). Τέλος, οι περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα μας είχαν ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια και έλαβαν συσκευή CRTD.

4.5 Συμπεράσματα

Σε Έλληνες ασθενείς με HFref που υποβλήθηκαν σε εμφύτευση συσκευής CRT χωρίς να πάσχουν από σοβαρές χρόνιες ασθένειες ή αναπηρίες εκτός από την υποκείμενη καρδιακή πάθηση, παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική κατάθλιψη στο 44% των περιπτώσεων, ενώ το άγχος επηρέαζε το 45% των ασθενών. Ταυτόχρονα, και οι δύο αυτές διαταραχές της διάθεσης συνδέονταν με την μέτρηση της ποιότητας ζωής. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι δείκτες ποιότητας ζωής, άγχους και κατάθλιψης βελτιώθηκαν σημαντικά κατά τη διάρκεια της 12μηνιαίας περιόδου παρακολούθησης μετά την εμφύτευση συσκευής CRT σε ασθενείς που δεν έλαβαν απινιδωτικές θεραπείες. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, τα ποσοστά θνησιμότητας ήταν ιδιαίτερα χαμηλά. Διάφοροι εγγενείς και εξωγενείς παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν την ψυχολογική ευεξία αυτών των ασθενών. Φαίνεται ότι η ψυχολογική δυσφορία πριν από την εμφύτευση μπορεί να οδηγήσει σε ορισμένες διαταραχές προσαρμογής. Κατά

συνέπεια, ο ενδεδειγμένος έλεγχος για ψυχολογική δυσφορία και συναφείς παθήσεις μπορεί να αποδειχθεί αποτελεσματική στρατηγική στην ολοκληρωμένη διαχείριση των ασθενών που προετοιμάζονται για εμφύτευση συσκευής CRT. Επιπλέον, φαίνεται ότι η CRT όχι μόνο υποστηρίζει αλλά και βοηθά στην ανάρρωση από συμπτώματα κατάθλιψης και άγχους μετά την εμφύτευση της συσκευής.

ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

1. Plakoutsi S, **Florou E**, Sfairopoulos D, Skapinakis P, Korantzopoulos P. Depression and anxiety in patients receiving an implantable cardioverter defibrillator with or without cardiac resynchronization therapy. J Geriatr Cardiol. 2025;22(2):255-264.
2. **Florou E**, Sfairopoulos D, Plakoutsi S, Bechlioulis A, Zekios K, Milionis H, Skapinakis P, Korantzopoulos P. Depression and Anxiety in Patients Who Received a CRT Device and Did Not Have Shock Therapy During a 12-Month Follow-Up. Pacing Clin Electrophysiol. 2025;48(8):925-931.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού (CRT) μπορεί να επηρεάσει την ψυχολογική κατάσταση των ασθενών με διαφορετικό τρόπο σε διάφορους πληθυσμούς. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την κατάθλιψη και το άγχος σε αυτό το κλινικό πλαίσιο, ενώ δεν υπάρχουν δεδομένα για Έλληνες ασθενείς.

Μέθοδοι: Μελετήσαμε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFrEF), χωρίς καταστάσεις που επηρεάζουν την ψυχολογική τους κατάσταση, οι οποίοι υποβάλλονταν σε εμφύτευση συσκευής CRT. Χρησιμοποιήσαμε το Ερωτηματολόγιο 'Ζώντας με Καρδιακή Ανεπάρκεια της Μινεσότα' (MLHFQ) για την εκτίμηση της ποιότητας ζωής, το Ερωτηματολόγιο Υγείας Ασθενών 9 (PHQ-9) για την εκτίμηση της κατάθλιψης και το ερωτηματολόγιο Κλίμακα Γενικευμένης Αγχώδους Διαταραχής 7 (GAD-7) για την εκτίμηση του άγχους, τόσο κατά την έναρξη όσο και 6 και 12 μήνες μετά την εμφύτευση.

Αποτελέσματα: Αφού αποκλείσαμε επτά ασθενείς που υπέστησαν απινιδωτική θεραπεία, αναλύσαμε 99 ασθενείς (διάμεση ηλικία: 72 έτη, 77% άνδρες). Το βασικό σκορ MLHFQ ήταν 37 (διάμεση τιμή [IQR]: 36), στους 6 μήνες 1 (IQR: 8) και στους 12 μήνες 0,5 (IQR: 10); $p < 0,01$. Το βασικό σκορ PHQ-9 ήταν 9 (IQR: 11), στους 6 μήνες 0 (IQR: 2) και στους 12 μήνες 0 (IQR: 2); $p < 0,01$. Επίσης το βασικό σκορ GAD-7 ήταν 8 (IQR: 16), στους 6 μήνες 0 (IQR: 1,5) και στους 12 μήνες 0 (IQR: 3); $p < 0,01$. Κατά τη βασική εκτίμηση, το 44% των ασθενών είχε κλινικά σημαντική κατάθλιψη (σκορ PHQ-9 ≥ 10) και το 45% κλινικά σημαντικό άγχος (σκορ GAD-7 ≥ 10). Τα σκορ PHQ-9 και GAD-7 κατά τη βασική εκτίμηση έδειξαν συσχέτιση με το σκορ MLHFQ. Η λογιστική ανάλυση παλινδρόμησης έδειξε ότι η κλινικά σημαντική κατάθλιψη κατά την έναρξη (PHQ-9 ≥ 10) είχε αρνητική συσχέτιση με τη χρόνια νεφρική νόσο [OR: 0,55; $p < 0,01$].

Συμπεράσματα: Η κατάθλιψη και το άγχος βελτιώθηκαν σημαντικά κατά τη διάρκεια της 12μηνιας περιόδου παρακολούθησης μετά την εμφύτευση συσκευής CRT σε Έλληνες ασθενείς με HFrEF που δεν έλαβαν απινιδωτική εκφόρτιση.

ABSTRACT

Introduction: Cardiac resynchronization therapy (CRT) may affect the patients' psychological status differently in various populations. There are limited data regarding depression and anxiety in this setting, while there are no data regarding Greek patients.

Methods: We studied heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) patients, without conditions affecting psychological status, undergoing CRT. We used the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ), the 9-item Patient Health Questionnaire (PHQ-9), and the 7-item Generalized Anxiety Disorder Scale (GAD-7) at baseline and 6- and 12-month post-implantation.

Results: After excluding seven patients who experienced defibrillator shocks, we analyzed 99 patients (median age: 72 years, 77% men). The baseline MLHFQ score was 37 (IQR: 36); at 6 months, 1 (IQR: 8); and at 12 months, 0.5 (IQR: 10); $p < 0.01$. The baseline PHQ-9 score was 9 (IQR: 11); at 6 months, 0 (IQR: 2); and at 12 months, 0 (IQR: 2); $p < 0.01$. The baseline GAD-7 score was 8 (IQR: 16); at 6 months, 0 (IQR: 1.5); and at 12 months, 0 (IQR: 3); $p < 0.01$. At baseline, 44% of patients had clinically significant depression (PHQ-9 score ≥ 10), and 45% clinically significant anxiety (GAD-7 score ≥ 10). The baseline PHQ-9 and GAD-7 scores correlated with the MLHFQ score. The logistic regression analysis revealed that clinically substantial depression at baseline (PHQ-9 ≥ 10) had a negative association with chronic kidney disease [OR: 0.55; $p < 0.01$].

Conclusions: Depression and anxiety markedly improved during the 12-month follow-up period after CRT device implantation in HFrEF patients who did not receive shock therapy.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(8):1342-1356.
2. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(3):352-380.
3. Braunwald E. Cardiovascular science: opportunities for translating research into improved care. *J Clin Invest.* 2013;123(1):6-10.
4. Choi HM, Park MS, Youn JC. Update on heart failure management and future directions. *Korean J Intern Med.* 2019;34(1):11-43.
5. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2020;141(9):e139-e596.
6. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, Cunningham JW, Pedro Ferreira J, Zannad F, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet.* 2020;396(10244):121-128.
7. Fiuzat M, Lowy N, Stockbridge N, Sbolli M, Latta F, Lindenfeld J, et al. Endpoints in Heart Failure Drug Development: History and Future. *JACC Heart Fail.* 2020;8(6):429-440.
8. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society

of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(1):4-131.

9. Behnouch AH, Khalaji A, Naderi N, Ashraf H, von Haehling S. ACC/AHA/HFSA 2022 and ESC 2021 guidelines on heart failure comparison. *ESC Heart Fail.* 2023;10(3):1531-1544.
10. Riccardi M, Sammartino AM, Piepoli M, Adamo M, Pagnesi M, Rosano G, et al. Heart failure: an update from the last years and a look at the near future. *ESC Heart Fail.* 2022;9(6):3667-3693.
11. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res.* 2023;118(17):3272-3287.
12. Caraballo C, Desai NR, Mulder H, Alhanti B, Wilson FP, Fiuzat M, et al. Clinical Implications of the New York Heart Association Classification. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(23):e014240.
13. Bredy C, Ministeri M, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, Swan L, et al. New York Heart Association (NYHA) classification in adults with congenital heart disease: relation to objective measures of exercise and outcome. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2018;4(1):51-58.
14. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. ACC/AHA Joint Committee Members. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022;145(18):e895-e1032.
15. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2019;40(40):3297-3317.
16. Tomasoni D, Adamo M, Lombardi CM, Metra M. Highlights in heart failure. *ESC Heart Fail.* 2019;6(6):1105-1127.
17. Taylor KS, Verbakel JY, Feakins BG, Price CP, Perera R, Bankhead C, et al. Diagnostic accuracy of point-of-care natriuretic peptide testing for chronic heart failure in ambulatory care: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2018;361:k1450.

18. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, et al. A; Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(6):613-25. Erratum in: *Eur J Heart Fail.* 2017;19(3):438.
19. Norhammar A, Bodegard J, Vanderheyden M, Tangri N, Karasik A, Maggioni AP, et al. Prevalence, outcomes and costs of a contemporary, multinational population with heart failure. *Heart.* 2023;109(7):548-556.
20. Truby LK, Rogers JG. Advanced Heart Failure: Epidemiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. *JACC Heart Fail.* 2020;8(7):523-536.
21. Ziaeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13(6):368-78.
22. Kuan V, Denaxas S, Patalay P, Nitsch D, Mathur R, Gonzalez-Izquierdo A, et al. Multimorbidity Mechanism and Therapeutic Research Collaborative (MMTRC). Identifying and visualising multimorbidity and comorbidity patterns in patients in the English National Health Service: a population-based study. *Lancet Digit Health.* 2023;5(1):e16-e27.
23. Rosano GMC, Seferovic P, Savarese G, Spoletini I, Lopatin Y, Gustafsson F, et al. Impact analysis of heart failure across European countries: an ESC-HFA position paper. *ESC Heart Fail.* 2022;9(5):2767-2778.
24. Seferović PM, Vardas P, Jankowska EA, Maggioni AP, Timmis A, Milinković I, et al. National Heart Failure Societies of the ESC member countries (see Appendix). The Heart Failure Association Atlas: Heart Failure Epidemiology and Management Statistics 2019. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(6):906-914.
25. Khera R, Kondamudi N, Zhong L, Vaduganathan M, Parker J, Das SR, et al. Temporal Trends in Heart Failure Incidence Among Medicare Beneficiaries Across Risk Factor Strata, 2011 to 2016. *JAMA Netw Open.* 2020;3(10):e2022190.
26. Givertz MM, DeFilippis EM, Landzberg MJ, Pinney SP, Woods RK, Valente AM. Advanced Heart Failure Therapies for Adults With Congenital Heart Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(18):2295-2312.
27. Selvaraj S, Fu Z, Jones P, Kwee LC, Windsor SL, Ilkayeva O, et al. DEFINE-HF Investigators. Metabolomic Profiling of the Effects of Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: DEFINE-HF. *Circulation.* 2022;146(11):808-818.

28. Santos-Gallego CG, Mayr M, Badimon J. SGLT2 Inhibitors in Heart Failure: Targeted Metabolomics and Energetic Metabolism. *Circulation*. 2022;146(11):819-821.
29. Santos-Gallego CG, Vargas-Delgado AP, Requena-Ibanez JA, Garcia-Ropero A, Mancini D, Pinney S, et al. EMPA-TROPISM (ATRU-4) Investigators. Randomized Trial of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(3):243-255.
30. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-1424.
31. Requena-Ibáñez JA, Santos-Gallego CG, Rodríguez-Cordero A, Vargas-Delgado AP, Badimón JJ. Empagliflozin improves quality of life in nondiabetic HFrEF patients. Sub-analysis of the EMPATROPISM trial. *Diabetes Metab Syndr*. 2022;16(2):102417.
32. Ellenbogen KA, Auricchio A, Burri H, Gold MR, Leclercq C, Leyva F, et al. The evolving state of cardiac resynchronization therapy and conduction system pacing: 25 years of research at EP Europace journal. *Europace*. 2023;25(8):euad168.
33. Cano Ó, Navarrete-Navarro J, Jover P, Osca J, Izquierdo M, Navarro J, et al. Conduction System Pacing for Cardiac Resynchronization Therapy. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023;10(11):448.
34. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, et al. Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator Trial Investigators. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA*. 2002;288(24):3115-23.
35. O'Brien T, Park MS, Youn JC, Chung ES. The Past, Present and Future of Cardiac Resynchronization Therapy. *Korean Circ J*. 2019;49(5):384-399.
36. Katbeh A, Van Camp G, Barbato E, Galderisi M, Trimarco B, Bartunek J, et al. Cardiac Resynchronization Therapy Optimization: A Comprehensive Approach. *Cardiology*. 2019;142(2):116-128.
37. Teimourizad A, Rezapour A, Sadeghian S, Tajdini M. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy plus an implantable cardioverter-defibrillator in patients with heart failure: a systematic review. *Cost Eff Resour Alloc*. 2021;19(1):31.

38. Gold MR, Rickard J, Daubert JC, Zimmerman P, Linde C. Redefining the Classifications of Response to Cardiac Resynchronization Therapy: Results From the REVERSE Study. *JACC Clin Electrophysiol*. 2021;7(7):871-880.
39. Boriani G, Nesti M, Ziacchi M, Padeletti L. Cardiac Resynchronization Therapy: An Overview on Guidelines. *Card Electrophysiol Clin*. 2015 Dec;7(4):673-93.
40. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, et al. EchoCRT Study Group. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med*. 2013;369(15):1395-405.
41. Chung MK, Patton KK, Lau CP, Dal Forno ARJ, Al-Khatib SM, Arora V, et al.. 2023 HRS/APHRS/LAHRs guideline on cardiac physiologic pacing for the avoidance and mitigation of heart failure. *Heart Rhythm*. 2023;20(9):e17-e91.
42. Gamble JHP, Herring N, Ginks M, Rajappan K, Bashir Y, Betts TR. Procedural Success of Left Ventricular Lead Placement for Cardiac Resynchronization Therapy: A Meta-Analysis. *JACC Clin Electrophysiol*. 2016;2(1):69-77.
43. Auricchio A, Heggermont WA. Technology Advances to Improve Response to Cardiac Resynchronization Therapy: What Clinicians Should Know. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018;71(6):477-484.
44. Brugada J, Delnoy PP, Brachmann J, Reynolds D, Padeletti L, Noelker G, et al. RESPOND CRT Investigators. Contractility sensor-guided optimization of cardiac resynchronization therapy: results from the RESPOND-CRT trial. *Eur Heart J*. 2017;38(10):730-738.
45. Heggermont W, Auricchio A, Vanderheyden M. Biomarkers to predict the response to cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2019;21(11):1609-1620.
46. Mullens W, Auricchio A, Martens P, Witte K, Cowie MR, Delgado V, et al. Optimized implementation of cardiac resynchronization therapy: a call for action for referral and optimization of care. *Europace*. 2021;23(8):1324-1342.
47. Jaffe LM, Morin DP. Cardiac resynchronization therapy: history, present status, and future directions. *Ochsner J*. 2014;14(4):596-607.
48. Vecera J, Penicka M, Eriksen M, Russell K, Bartunek J, et al. Wasted septal work in left ventricular dyssynchrony: a novel principle to predict response to cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(6):624-32.
49. Tan NY, Witt CM, Oh JK, Cha YM. Left Bundle Branch Block: Current and Future Perspectives. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020;13(4):e008239.

50. Radu AD, Zlibut A, Scarlatescu A, Cojocaru C, Bogdan S, Scafa-Udriște A, et al. Cardiac Resynchronization Therapy and Left Atrial Remodeling: A Novel Insight? *Biomedicines*. 2023;11(4):1156.
51. Yuyun MF, Erqou SA, Peralta AO, Hoffmeister PS, Yarmohammadi H, Echouffo et al. Risk of ventricular arrhythmia in cardiac resynchronization therapy responders and super-responders: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2021;23(8):1262-1274.
52. Linhart M, Doltra A, Acosta J, Borràs R, Jáuregui B, Fernández-Armenta J, et al. Ventricular arrhythmia risk is associated with myocardial scar but not with response to cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2020;22(9):1391-1400.
53. Lubitz SA, Singh JP. Biventricular pacing: more is better! *Eur Heart J*. 2015;36(7):407-9.
54. Bazoukis G, Hui JMH, Lee YHA, Chou OHI, Sfairopoulos D, Vlachos K, et al. The role of cardiac magnetic resonance in identifying appropriate candidates for cardiac resynchronization therapy - a systematic review of the literature. *Heart Fail Rev*. 2022;27(6):2095-2118.
55. Korantzopoulos P, Zhang Z, Li G, Fragakis N, Liu T. Meta-Analysis of the Usefulness of Change in QRS Width to Predict Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Am J Cardiol*. 2016;118(9):1368-1373.
56. Lu W, Lin J, Dai Y, Chen K, Zhang S. The therapeutic effects of upgrade to cardiac resynchronization therapy in pacing-induced cardiomyopathy or chronic right ventricular pacing patients: a meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2022;27(2):507-516.
57. Manolis AS, Manolis AA, Manolis TA, Melita H. Electrocardiography of cardiac resynchronization therapy: Pitfalls and practical tips. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021;32(12):3228-3244.
58. Gold MR, Koerber SM. Electrocardiogram in Cardiac Resynchronization Therapy: Is Non-Left Bundle Branch Block an Oversimplification? *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):3100-3101.
59. Veres B, Fehérvári P, Engh MA, Hegyi P, Gharehdaghi S, Zima E, et al. Time-trend treatment effect of cardiac resynchronization therapy with or without defibrillator on mortality: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2023;25(10):euad289.

60. Hadwiger M, Dagres N, Haug J, Wolf M, Marschall U, Tijssen J, et al. Survival of patients undergoing cardiac resynchronization therapy with or without defibrillator: the RESET-CRT project. *Eur Heart J.* 2022;43(27):2591- 2599.
61. Barra S, Providência R, Narayanan K, Boveda S, Duehmke R, Garcia R, et al. Time trends in sudden cardiac death risk in heart failure patients with cardiac resynchronization therapy: a systematic review. *Eur Heart J.* 2020;41(21):1976-1986.
62. Schmidt S, Hürlimann D, Starck CT, Hindricks G, Lüscher TF, Ruschitzka F, et al. Treatment with higher dosages of heart failure medication is associated with improved outcome following cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J.* 2014;35(16):1051-60.
63. Linde C. CRT-P or CRT-D in heart failure patients: the RESET-CRT project-a prelude to the randomized controlled RESET-CRT study. *Eur Heart J.* 2022;43(27):2600-2602.
64. Daubert JC. CRT-D or CRT-P?: the endless debate! *Europace.* 2023;25(10)
65. Farhangee A, Davies MJ, Mesina M, Morgan DR, Sieniewicz BJ, Meyrick R, et al. Comparative Analysis of Response to Cardiac Resynchronisation Therapy Upgrades in Patients with Implantable Cardioverter-Defibrillators and Pacemakers. *J Clin Med.* 2024;13(10):2755.
66. Heggermont W, Auricchio A, Vanderheyden M. Biomarkers to predict the response to cardiac resynchronization therapy. *Europace.* 2019;21(11):1609-1620.
67. Nadar SK, Shaikh MM. Biomarkers in Routine Heart Failure Clinical Care. *Card Fail Rev.* 2019;5(1):50-56.
68. Bonek-Wytrych G, Sierka O, Szynal M, Dąbek J. Quality of Life of Patients with Heart Failure Due to Myocardial Ischemia. *Rev Cardiovasc Med.* 2024;25(9):342.
69. Alansari W, Mohammed A, Aljohani R, Bakhawain S, Manlangit JJS, Al-Husayni F, et al. The Quality of Life in Patients With Implantable Cardiac Devices: A Single-Center Cross-Sectional Study. *Cureus.* 2021 Oct;13(10):e18542.
70. Leftheriotis C, Stefanadis C, Tousoulis D, Pitsavos C, Kyritsi H. The impact of anxiety and depression on the quality of life of patients with heart failure. *Archives of Hellenic Medicine* 2015; 32(3):308-317.
71. Chung ML, Moser DK, Lennie TA, Rayens MK. The effects of depressive symptoms and anxiety on quality of life in patients with heart failure and their

spouses: testing dyadic dynamics using Actor-Partner Interdependence Model. *J Psychosom Res.* 2009 ;67(1):29-35..

72. Veskovc J, Cvetkovic M, Tahirovic E, Zdravkovic M, Apostolovic S, Kosevic D, et al. Depression, anxiety, and quality of life as predictors of rehospitalization in patients with chronic heart failure. *BMC Cardiovasc Disord.* 2023;23(1):525.
73. Ski CF, Taylor RS, McGuigan K, Long L, Lambert JD, Richards SH, et al. Psychological interventions for depression and anxiety in patients with coronary heart disease, heart failure or atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024;4(4):CD013508.
74. Rechenberg K, Cousin L, Redwine L. Mindfulness, Anxiety Symptoms, and Quality of Life in Heart Failure. *J Cardiovasc Nurs.* 2020;35(4):358-363.
75. Jamal Z, Horn R, Ager A. Effect of contributing factors on the incidence of non-communicable diseases among adults with common mental health disorders: a systematic review [Internet]. Southampton (UK): National Institute for Health and Care Research; 2024 May 22. PMID: 40014738.
76. Alshoaibi N, Aljazar A, Bushnag M, Aseeri A, Baesa L, Alruwaithi S, et al.. Assessment of Psychological Implications and Quality of Life After Different Cardiac Device Implantation in Saudi Arabia. *Cureus.* 2024;16(1):e52338.
77. Sbolli M, Fiuzat M, Cani D, O'Connor CM. Depression and heart failure: the lonely comorbidity. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(11):2007-2017.
78. IsHak WW, Hamilton MA, Korouri S, Diniz MA, Mirocha J, Hedrick R, et al. Comparative Effectiveness of Psychotherapy vs Antidepressants for Depression in Heart Failure: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2024;7(1):e2352094.
79. Okorare O, Ubokudum D, Jumbo U, Gbgbaje O, Ogunleye O, Ather K. Recent Trends in Heart Failure and Concomitant Depression, A Retrospective Study. *Curr Probl Cardiol.* 2024 Jan;49(1 Pt C):102122.
80. Dixon DD, Xu M, Akwo EA, Nair D, Schlundt D, Wang TJ, et al. Depressive Symptoms and Incident Heart Failure Risk in the Southern Community Cohort Study. *JACC Heart Fail.* 2022;10(4):254-262.
81. Al Shamiri MQ, Almushawah AA, Alsomali AH, Alsuwayegh MB, Aljaffer MA, Hayajneh AM, et al. The Prevalence of Depression and Anxiety in Heart Failure Patients in Saudi Arabia: An Original Study. *Cureus.* 2023;15(4):e36997.

82. Carrillo A, Belnap BH, Rothenberger SD, Feldman R, Rollman BL, Celano CM. Psychosocial predictors of health behavior adherence in heart-failure patients with comorbid depression: a secondary analysis of the Hopeful Heart trial. *BMC Psychol.* 2024;12(1):328.
83. Adamo M, Gardner RS, McDonagh TA, Metra M. The 'Ten Commandments' of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2022;43(6):440-441.
84. National Institute of Mental Health. Results from the 2017 National Survey on Drug Use and Health: Detailed Tables. <https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/major-depression.shtml> (29 February 2020).
85. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139(10):e56-e528.
86. World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders—GlobalHealthEstimates. Geneva:WHO; 2017. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf> (29 February 2020).
87. Bekfani T, Nisser J, Derlien S, Hamadanchi A, Fröb E, Dannberg G, et al. Psychosocial factors, mental health, and coordination capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction compared with heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2021;8(4):3268-3278.
88. Stewart GC, Cascino T, Richards B, Khalatbari S, Mann DL, Taddei-Peters WC, et al. REVIVAL Investigators. Ambulatory Advanced Heart Failure in Women: A Report From the REVIVAL Registry. *JACC Heart Fail.* 2019 ;7(7):602-611.
89. Piepenburg SM, Faller H, Störk S, Ertl G, Angermann CE. Symptom patterns and clinical outcomes in women versus men with systolic heart failure and depression. *Clin Res Cardiol.* 2019;108(3):244-253.
90. Nagy KV, Merkely B, Rosero S, Geller L, Kosztin A, McNitt S, et al. Quality of life predicting long-term outcomes in cardiac resynchronization therapy patients. *Europace.* 2019;21(12):1865-1875.
91. Fino P, Sousa RM, Carvalho R, Sousa N, Almeida F, Pereira VH. Cognitive performance is associated with worse prognosis in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2020;7(5):3059-3066.

92. Bhatt KN, Kalogeropoulos AP, Dunbar SB, Butler J, Georgiopoulou VV. Depression in heart failure: Can PHQ-9 help? *Int J Cardiol.* 2016;221:246-50.
93. Flint KM, Fairclough DL, Spertus JA, Bekelman DB. Does heart failure-specific health status identify patients with bothersome symptoms, depression, anxiety, and/or poorer spiritual well-being? *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2019;5(3):233-241.
94. Behlouli H, Feldman DE, Ducharme A, Frenette M, Giannetti N, Grondin F, et al. Identifying relative cut-off scores with neural networks for interpretation of the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2009;2009:6242-6.
95. Zormpas C, Kahl KG, Hohmann S, Oswald H, Stiel C, Veltmann C, et al. Depressive Symptoms and Quality of Life in Patients With Heart Failure and an Implantable Cardioverter-Defibrillator. *Front Psychiatry.* 2022;13:827967.
96. Rao P, Faddis M. Cardiac resynchronisation therapy: current indications, management and basic troubleshooting. *Heart* 2017;103:2000-2007.
97. Nakai T, Ikeya Y, Kogawa R, Okumura Y. Cardiac resynchronization therapy: Current status and near-future prospects. *J Cardiol* 2022;79:352-357.
98. Daubert C, Linde C. Cardiac Resynchronization Therapy: New Perspectives. *Circulation* 2024;150:1563-1566.
99. Korantzopoulos P, Liu T. Chapter 21: Indications for Implantable Cardioverter Defibrillators. Pages: 479-494. In: *Management of Cardiac Arrhythmias*, 3rd Ed. Yan GX, Kowey PR, Antzelevitch C (Editors). Humana Press, Springer Nature 2020.
100. Atreya AR, Cook JR, Lindenauer PK. Complications arising from cardiac implantable electrophysiological devices: a review of epidemiology, pathogenesis, and prevention for the clinician. *Postgrad Med* 2016;128:223-230.
101. Tarakji KG, Korantzopoulos P, Philippon F, Biffi M, Mittal S, Poole JE, et al. Infectious consequences of hematoma from cardiac implantable electronic device procedures and the role of the antibiotic envelope: A WRAP-IT trial analysis. *Heart Rhythm* 2021;18:2080-2086.
102. Pothineni NVK, Gondi S, Cherian T, Kovelamudi S, Schaller RD, Lakkireddy D, et al. Complications of Cardiac Resynchronization Therapy: Comparison of Safety Outcomes from Real-world Studies and Clinical Trials. *J Innov Card Rhythm Manag* 2022;13:5121-5125.

- 103.Celano CM, Villegas AC, Albanese AM, Gaggin HK, Huffman JC. Depression and Anxiety in Heart Failure: A Review. *Harv Rev Psychiatry* 2018;26:175-184.
- 104.Rashid S, Qureshi AG, Noor TA, Yaseen K, Sheikh MAA, Malik M, Malik J. Anxiety and Depression in Heart Failure: An Updated Review. *Curr Probl Cardiol* 2023;48:101987. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.101987.
- 105.Plakoutsi S, Florou E, Sfairopoulos D, Skapinakis P, Korantzopoulos P. Depression and anxiety in patients receiving an implantable cardioverter defibrillator with or without cardiac resynchronization therapy. *J Geriatr Cardiol.* 2025;22(2):255-264.
- 106.Brokalaki H, Patelarou E, Giakoumidakis K, Kollia Z, Fotos NV, Vivilaki V, et al. Translation and validation of the Greek "Minnesota Living with Heart Failure" questionnaire. *Hellenic J Cardiol* 2015;56:10-19.
- 107.The Patient Health Questionnaire (PHQ) Screeners. Greek version of PHQ-9. (2020). Retrieved from https://www.phqscreeners.com/images/sites/g/files/g10060481/f/201412/PHQ9_Greek%20for%20Greece.pdf.
- 108.The Patient Health Questionnaire (PHQ) Screeners. The Greek version of GAD-7. (2020). Retrieved from https://www.phqscreeners.com/images/sites/g/files/g10060481/f/201412/GAD7_Greek%20for%20Greece.pdf.
- 109.Parlapani E, Holeva V, Voitsidis P, Blekas A, Gliatas I, Porfyri GN, et al. Psychological and Behavioral Responses to the COVID-19 Pandemic in Greece. *Front Psychiatry* 2020;11:821. doi: 10.3389/fpsyt.2020.00821. PMID: 32973575; PMCID: PMC7466648.
- 110.Skapinakis P, Bellos S, Oikonomou A, Dimitriadis G, Gkikas P, Perdikari E, et al. Depression and Its Relationship with Coping Strategies and Illness Perceptions during the COVID-19 Lockdown in Greece: A Cross-Sectional Survey of the Population. *Depress Res Treat* 2020;2020:3158954. Doi: 10.1155/2020/3158954. PMID: 32908697; PMCID: PMC7450302.
- 111.Nagy KV, Széplaki G, Perge P, Boros AM, Kosztin A, Apor A, et al. Quality of life measured with the EuroQol-five dimensions questionnaire predicts long-term mortality, response, and reverse remodelling in cardiac resynchronization therapy patients. *Europace* 2018;20:1506-1512.

112. Nagy KV, Merkely B, Rosero S, Geller L, Kosztin A, McNitt S, et al. Quality of life predicting long-term outcomes in cardiac resynchronization therapy patients. *Europace* 2019;21:1865-1875.
113. Polikandrioti M, Goudevenos J, Michalis LK, Koutelekos J, Kyristi H, Tzialis D, et al. Factors associated with depression and anxiety of hospitalized patients with heart failure. *Hellenic J Cardiol* 2015;56:26-35.
114. Aggelopoulou Z, Fotos NV, Chatziefstratiou AA, Giakoumidakis K, Elefsiniotis I, Brokalaki H. The level of anxiety, depression, and quality of life among patients with heart failure in Greece. *Appl Nurs Res* 2017;34:52-56.
115. Chen S, Yin Y, Krucoff MW. Effect of cardiac resynchronization therapy and implantable cardioverter defibrillator on quality of life in patients with heart failure: a meta-analysis. *Europace* 2012;14:1602-1607.
116. Bundgaard JS, Thune JJ, Nielsen JC, Videbæk R, Haarbo J, Bruun NE, et al. The impact of implantable cardioverter-defibrillator implantation on health-related quality of life in the DANISH trial. *Europace* 2019;21:900-908.
117. Johansen JB, Pedersen SS, Spindler H, Andersen K, Nielsen JC, Mortensen PT. Symptomatic heart failure is the most important clinical correlate of impaired quality of life, anxiety, and depression in implantable cardioverter-defibrillator patients: a single-centre, cross-sectional study in 610 patients. *Europace* 2008;10:545-551.
118. Kindermann I, Wedegärtner SM, Bernhard B, Ukena J, Lenski D, Karbach J, et al. Changes in quality of life, depression, general anxiety, and heart-focused anxiety after defibrillator implantation. *ESC Heart Fail* 2021;8:2502-2512.
119. Cleland JG, Calvert MJ, Verboven Y, Freemantle N. Effects of cardiac resynchronization therapy on long-term quality of life: an analysis from the CARDiac Resynchronisation-Heart Failure (CARE-HF) study. *Am Heart J* 2009;157: 457-466.
120. Knackstedt C, Arndt M, Mischke K, Marx N, Nieman F, Kunert HJ, et al. Depression, psychological distress, and quality of life in patients with cardioverter defibrillator with or without cardiac resynchronization therapy. *Heart Vessels* 2014;29:364-374.

121. Duncker D, Friedel K, König T, Schreyer H, Lüsebrink U, Duncker M, et al. Cardiac resynchronization therapy improves psycho-cognitive performance in patients with heart failure. *Europace* 2015;17:1415-1421.
122. Shalaby AA, Brumberg GE, Pointer L, Bekelman DB, Rumsfeld JS, Yang Y, et al. Depression and outcome among veterans with implantable cardioverter defibrillators with or without cardiac resynchronization therapy capability. *Pacing Clin Electrophysiol* 2014;37:994-1001.
123. Ford J, Sears S, Ramza B, Reynolds DW, Nguyen P, Fedewa M, et al. The Registry Evaluating Functional Outcomes of Resynchronization Management (REFORM): quality of life and psychological functioning in patients receiving cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014;25:43-51.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ “MINNESOTA LIVING WITH HEART FAILURE” – ΣΤΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ

Οι ακόλουθες ερωτήσεις αφορούν το πόσο η καρδιακή σας ανεπάρκεια επίδρασε στη ζωή σας τον τελευταίο μήνα (4 εβδομάδες) . Μετά από κάθε ερώτηση κυκλώστε το 0, 1, 2, 3, 4 ή το 5 για να δείξετε πόσο πολύ επηρεάστηκε η ζωή σας. Αν μια ερώτηση δεν έχει αντίκρισμα σε σας κυκλώστε το 0.

Η ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΣΑΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΣΑΣ ΕΜΠΟΔΙΣΕ ΝΑ ΖΕΙΤΕ ΟΠΩΣ ΘΕΛΑΤΕ ΤΟΝ ΤΕΛΕΥΤΑΙΟ ΜΗΝΑ ΕΞΑΙΤΙΑΣ-	ΟΧΙ (0)	ΠΟΛΥ ΛΙΓΟ (1)	(2)	(3)	(4)	ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ (5)
Προκαλώντας οίδημα στα πόδια						
Κάνοντας σας να κάθεστε ή να ξαπλώνετε στη διάρκεια της μέρας						
Κάνοντας το περπάτημα σας ή το ανέβασμα σκαλοπατιών δύσκολο						
Κάνοντας το περπάτημα στο σπίτι ή στον κήπο δύσκολο						
Κάνοντας το περπάτημα μακριά από το σπίτι δύσκολο						
Κάνοντας τον ύπνο το βράδυ δύσκολο						
Κάνοντας τις σχέσεις σας ή το να κάνετε πράγματα με τους φίλους ή με την οικογένεια δύσκολα						
Κάνοντας την εργασία σας δύσκολη						
Κάνοντας τις ελεύθερες δραστηριότητες και τα χόμπι δύσκολα						
Κάνοντας τη σεξουαλική δραστηριότητα δύσκολη						
Κάνοντας σας να τρώτε λιγότερο από τα φαγητά που σας αρέσουν						
Κάνοντας σας να έχετε δύσπνοια						
Κάνοντας σας να έχετε κούραση, εξάντληση						

GAD-7 Anxiety
(ΕΛΛΗΝΙΚΑ)

ΟΝΟΜΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ:

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ:

Στη διάρκεια των τελευταίων 2 εβδομάδων, πόσο συχνά έχετε ενοχληθεί από τα παρακάτω προβλήματα	Καθό λου	Αρκετές μέρες	Περισσότερ ες από τις μισές μέρες	Σχεδόν κάθε μέρα
1. Αισθάνομαι νευρικά, αγχώδης ή ότι είμαι στα άκρα	0	1	2	3
2. Όχι ικανός να σταματήσω ή να ελέγξω την ανησυχία μου	0	1	2	3
3. Ανησυχώ πολύ για διαφορετικά πράγματα	0	1	2	3
4. Πρόβλημα στο να χαλαρώσω	0	1	2	3
5. Τόσο ανήσυχος που δύσκολο να καθίσω	0	1	2	3
6. Εύκολα ενοχλούμαι ή είμαι ευερέθιστος	0	1	2	3
7. Αισθάνομαι φόβο ότι κάτι άσχημο θα συμβεί	0	1	2	3

Συνολικό κάθε στήλης: ____ + ____ + ____ + ____

-- Συνολικό σκορ ____

/

The Patient Health Questionnaire (PHQ-9) – ΕΛΛΗΝΙΚΑ

ΟΝΟΜΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ _____ ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ _____

Τις τελευταίες 2 εβδομάδες πόσο συχνά έχετε ενοχληθεί από τα παρακάτω προβλήματα ;	ΚΑΘΟΛΟΥ	ΑΡΚΕΤΕΣ ΜΕΡΕΣ	ΠΕΡΙΣΣΟΤΕ ΡΟ ΑΠΟ ΤΙΣ ΜΙΣΕΣ ΜΕΡΕΣ	ΣΧΕΔΟΝ ΚΑΘΕ ΜΕΡΑ
1. Λίγο ή καθόλου ενδιαφέρον ή ευχαρίστηση στο να κάνω διάφορα πράγματα	0	1	2	3
2. Αισθάνομαι πεσμένος, θλιμμένος, ή απελπισμένος	0	1	2	3
3. Πρόβλημα στο να μείνω ξύπνιος, στο να ξυπνήσω, ή κοιμάμαι πολύ	0	1	2	3
4. Αισθάνομαι κουρασμένος ή έχω λίγη ενέργεια	0	1	2	3
5. Ανορεξία ή τρώω υπερβολικά	0	1	2	3
6. Αισθάνομαι άσχημα για τον εαυτό μου - ή ότι είμαι αποτυχημένος ή έχω επηρεάσει αρνητικά την οικογένεια μου	0	1	2	3
7. Πρόβλημα στο να συγκεντρώνομαι σε πράγματα, όπως διάβασμα εφημερίδας ή να βλέπω ειδήσεις στην τηλεόραση	0	1	2	3
8. Κινούμαι ή μιλώ πολύ αργά σε σχέση με άλλους. Ή το αντίθετο, είμαι νευρικός ή ανήσυχος και κινούμαι ή μιλάω συνέχεια	0	1	2	3
9. Έχω σκέψεις ότι θα ήταν καλύτερα να πεθάνω ή να κάνω κάποιο κακό στον εαυτό μου	0	1	2	3

ΣΥΝΟΛΙΚΟ ΣΚΟΡ
