

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΒΑΣΙΚΕΣ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ

Μελέτη φαινοτύπων ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια

Ειρήνη Βαρνάβα

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια: Αικατερίνη Νάκα, Καθηγήτρια Καρδιολογίας

Διπλωματική Εργασία υποβληθείσα στο Τμήμα Ιατρικής ως μέρους των απαιτήσεων για την απόκτηση Μεταπτυχιακού
Διπλώματος στις Βασικές Βιοϊατρικές Επιστήμες

Ιωάννινα, Σεπτέμβριος 2026

Μελέτη φαινοτύπων ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια

Ειρήνη Βαρνάβα

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Επιβλέπουσα: Αικατερίνη Κ. Νάκα, Καθηγήτρια Καρδιολογίας

Μέλος: Ευαγγελία Τζάνη, Καθηγήτρια Επιδημιολογίας

Μέλος: Κωνσταντίνα Γκαρτζονίκα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Μικροβιολογίας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) αποτελεί ένα σύνθετο κλινικό σύνδρομο με υψηλό επιπολασμό και σημαντική συμβολή στη νοσηρότητα και θνητότητα παγκοσμίως. Παρά τη σημαντική πρόοδο που έχει επιτευχθεί στη διάγνωση και θεραπεία της νόσου, η καρδιακή ανεπάρκεια εξακολουθεί να χαρακτηρίζεται από σημαντική κλινική ετερογένεια, καθώς ασθενείς με παρόμοια χαρακτηριστικά συχνά εμφανίζουν διαφορετική κλινική πορεία, πρόγνωση και ανταπόκριση στη θεραπεία. Στην εποχή της εξατομικευμένης ιατρικής, κρίνεται αναγκαία η αναγνώριση διακριτών φαινοτύπων ασθενών για την καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας της νόσου και την εφαρμογή εξατομικευμένων θεραπευτικών παρεμβάσεων.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση και η αναγνώριση διαφορετικών φαινοτύπων ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια μέσω της ανάλυσης δημογραφικών, κλινικών, εργαστηριακών και υπερηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων. Για τον σκοπό αυτό πραγματοποιήθηκε αναδρομική ανάλυση δεδομένων ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, όπου παρακολουθούνταν στο Ιατρείο Καρδιακής Ανεπάρκειας στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων κατά το χρονικό διάστημα 1-1-2021 έως 31-12-2021, με στόχο την ομαδοποίησή τους σε υποσύνολα με κοινά χαρακτηριστικά και την αξιολόγηση των διαφορών μεταξύ των ομάδων που προέκυψαν.

Τα αποτελέσματα της ανάλυσης επιβεβαίωσαν την ύπαρξη διακριτών φαινοτύπων, με διαφοροποιήσεις ως προς τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, τις συνυπάρχουσες παθήσεις, τη βαρύτητα της νόσου, τις εργαστηριακές παραμέτρους και τα χαρακτηριστικά της καρδιακής λειτουργίας. Η φαινοτυπική αυτή ταξινόμηση κατέδειξε ότι η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια δεν αποτελεί μια ενιαία νοσολογική οντότητα αλλά ένα σύνολο ετερογενών καταστάσεων με διαφορετικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς και πιθανώς διαφορετικές θεραπευτικές ανάγκες.

Συμπερασματικά, η αναγνώριση φαινοτύπων ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να συμβάλει στη βελτίωση της κατανόησης της νόσου και στην ανάπτυξη εξατομικευμένων θεραπευτικών προσεγγίσεων. Η εφαρμογή σύγχρονων μεθόδων φαινοτυπικής ταξινόμησης ενδέχεται να αποτελέσει σημαντικό εργαλείο για την

προώθηση της ιατρικής ακριβείας στον τομέα της καρδιακής ανεπάρκειας και να συμβάλει στη βελτίωση των κλινικών εκβάσεων των ασθενών.

Λέξεις κλειδιά: καρδιακή ανεπάρκεια, χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, φαινότυποι, κλινική ετερογένεια, εξατομικευμένη ιατρική

ABSTRACT

Heart failure (HF) is a complex clinical syndrome with a high prevalence and a significant contribution to morbidity and mortality worldwide. Despite the significant progress that has been made in the diagnosis and treatment of the disease, heart failure continues to be characterized by marked clinical heterogeneity, a fact confirmed by the observation that patients with similar characteristics often exhibit different clinical courses, prognoses, and responses to treatment. Therefore, in the era of personalized medicine, it is essential to identify distinct patient phenotypes in order to better understand the pathophysiology of the disease and implement personalized therapeutic interventions.

The aim of this study was to investigate and identify different patient phenotypes with chronic heart failure through the analysis of demographic, clinical, laboratory, and echocardiographic parameters. To this end, a retrospective analysis was conducted of data from patients with chronic heart failure who were followed up at the Heart Failure Clinic at the University Hospital of Ioannina, with the aim of grouping them into subsets with common characteristics and evaluating the differences between the resulting groups.

The results of the analysis confirmed the existence of distinct phenotypes, with variations in demographic characteristics, comorbidities, disease severity, laboratory parameters, and cardiac function characteristics. This phenotypic classification demonstrated that chronic heart failure is not a single pathological entity but rather a set of heterogeneous conditions with different pathophysiological mechanisms and, possibly, different therapeutic needs.

In conclusion, the identification of patient phenotypes with chronic heart failure can contribute to a better understanding of the disease and the development of personalized treatment approaches. The application of modern phenotypic classification methods may serve as an important tool for advancing precision medicine in the field of heart failure and may contribute to improving clinical outcomes for patients.

Keywords: heart failure, chronic heart failure, phenotypes, clinical heterogeneity, personalized medicine

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας υλοποιήθηκε στο πλαίσιο του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών στις Βασικές Βιοϊατρικές Επιστήμες του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Θερμές ευχαριστίες οφείλω στην επιβλέπουσα της εργασίας, Αικατερίνη Νάκα, Καθηγήτρια Καρδιολογίας, για την ουσιαστική καθοδήγηση, τις εποικοδομητικές παρατηρήσεις και τη συνεχή στήριξη σε όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της εργασίας, καθώς και στον Ηλία Γκαρτζονίκα, Πανεπιστημιακό Υπότροφο, για την καθοδήγησή του και τη συμβολή του στην υλοποίηση της μελέτης. Ευχαριστώ επίσης τα μέλη της Τριμελούς Εξεταστικής Επιτροπής για τον χρόνο που αφιέρωσαν στην αξιολόγηση της εργασίας και για τις πολύτιμες παρατηρήσεις τους. Τέλος, εκφράζω την ευγνωμοσύνη μου στην οικογένειά μου και στους κοντινούς μου ανθρώπους για τη συμπαράσταση και την έμπρακτη στήριξη που μου παρείχαν καθ' όλη τη διάρκεια των μεταπτυχιακών μου σπουδών.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

AK	Αριστερή Κοιλία
ΔΚ	Δεξιά Κοιλία
EMB	Ενδομυοκαρδιακή Βιοψία
KA	Καρδιακή Ανεπάρκεια
KE	Κλάσμα Εξώθησης
KM	Κολπική Μαρμαρυγή
ΣΔ2	Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2
ΣΝ	Στεφανιαία Νόσος
ΧΑΠ	Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια
XNN	Χρόνια Νεφρική Νόσος
ACC	American College of Cardiology
ACEi	Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors
ADP	Adenosine Diphosphate
AHA	American Heart Association
AHF	Acute Heart Failure
ALT	Alanine Aminotransferase
ARBs	Angiotensin Receptor Blockers
ARNI	Angiotensin Receptor–Neprilysin Inhibitors
ARVC	Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy
AST	Aspartate Aminotransferase
ATP	Adenosine Triphosphate
BNP	B-type Natriuretic Peptide
CAD	Coronary Artery Disease
cGMP	Cyclic Guanosine Monophosphate

CHF	Chronic Heart Failure
CRT	Cardiac Resynchronization Therapy
CVD	Cardiovascular Disease
DCM	Dilated Cardiomyopathy
DOAC	Direct Oral Anticoagulant
EDV	End-Diastolic Volume
EF	Ejection Fraction
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
ESC	European Society of Cardiology
ESV	End-Systolic Volume
HFimpEF	Heart Failure with Improved Ejection Fraction
HFmrEF	Heart Failure with Mildly Reduced Ejection Fraction
HFpEF	Heart Failure with Preserved Ejection Fraction
HFrfEF	Heart Failure with Reduced Ejection Fraction
HFSA	Heart Failure Society of America
HR	Heart Rate
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule-1
ICD	Implantable Cardioverter-Defibrillator
IHD	Ischemic Heart Disease
IL-6	Interleukin-6
LBBB	Left Bundle Branch Block
LVEDV	Left Ventricular End-Diastolic Volume
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction
MRA	Mineralocorticoid Receptor Antagonist
MR	Mitral Regurgitation
M-TEER	Mitral Transcatheter Edge-to-Edge Repair

NCAVD	Non-Rheumatic Calcific Aortic Valve Disease
NDLVC	Non-Dilated Left Ventricular Cardiomyopathy
NDMVD	Non-Rheumatic Degenerative Mitral Valve Disease
NICM	Non-Ischemic Cardiomyopathy
NIDCM	Non-Ischemic Dilated Cardiomyopathy
NPs	Natriuretic Peptides
NT-proBNP	N-terminal Pro-B-type Natriuretic Peptide
NYHA	New York Heart Association
RAAS	Renin–Angiotensin–Aldosterone System
RCM	Restrictive Cardiomyopathy
RCT	Randomized Controlled Trial
SGLT2	Sodium-Glucose Cotransporter-2
SV	Stroke Volume
TAPSE	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation
TGF- β	Transforming Growth Factor Beta
TNF- α	Tumor Necrosis Factor Alpha
TR	Tricuspid Regurgitation
VAD	Ventricular Assist Device
VF	Ventricular Fibrillation
VR	Venous Return
VT	Ventricular Tachycardia
WCD	Wearable Cardioverter-Defibrillator

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	i
ABSTRACT.....	iii
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	iv
ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ	v
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	10
1.1 Ορισμός Καρδιακής Ανεπάρκειας.....	11
1.2 Επιδημιολογία ΚΑ.....	13
1.3 Αιτιολογία και παράγοντες κινδύνου	17
1.4 Παθοφυσιολογία ΚΑ	18
ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ.....	21
2.1 Διάκριση ανάλογα με την χρονιότητα: Οξεία ΚΑ και Χρόνια ΚΑ.....	21
2.2 Φαινοτυπική διάκριση με βάση το Κλάσμα Εξώθησης της ΑΚ	21
2.3 Λειτουργική ταξινόμηση ΚΑ κατά NYHA	23
ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ	25
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΧΡΟΝΙΑΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ..	29
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	33
5.1 Στόχοι Διπλωματικής Εργασίας.....	33
5.2 Σχεδιασμός Μελέτης.....	33
5.3 Συλλογή Δεδομένων	34
5.4 Μεταβλητές που μελετήθηκαν	34
5.5 Στατιστική Ανάλυση.....	35
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	37
6.1 Δημογραφικά και Βασικά Χαρακτηριστικά του πληθυσμού	37
6.2 Φαινοτυπική κατανομή του πληθυσμού	38
6.3 Μελέτη ασθενών με ΚΑ με μειωμένο ΚΕ (HFrEF).....	38
6.4 Μελέτη ασθενών με ΚΑ με ήπια μειωμένο ΚΕ (HFmrEF).....	40
6.5 Μελέτη ασθενών με ΚΑ με διατηρημένο ΚΕ (HFpEF)	41
6.6 Υπερηχοκαρδιογραφικές παράμετροι ανά φαινότυπο.....	42
6.7 Εργαστηριακές παράμετροι ανά φαινότυπο	43
6.8 Διαφορές ανά φύλο	44
6.9 Επιπολασμός συν-νοσηροτήτων.....	45
6.10 Φαρμακευτική αγωγή ανά φαινότυπο	46
6.11 Βελτιστοποίηση της φαρμακευτικής αγωγής στους ασθενείς με HFrEF	48
6.12 Προηγμένες θεραπείες και εμφυτεύσιμες συσκευές.....	48

6.13 Συσχετίσεις μεταξύ συνεχών παραμέτρων	49
6.14 Πολυπαραγοντική ανάλυση παραγόντων στους ασθενείς με φαινότυπο HFrEF	50
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	52
7.1 Φαινοτυπική κατανομή και επιδημιολογική σημασία	52
7.2 Ηλικία, φύλο και φαινοτυπική διαφοροποίηση	53
7.3 Αιτιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας και συννοσηρότητες.....	54
7.4 Υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα και καρδιακή αναδιαμόρφωση	56
7.5 Εργαστηριακά ευρήματα, BNP και καρδιονεφροαναιμικός άξονας	57
7.6 Φαρμακευτική αγωγή και συμμόρφωση με τις κατευθυντήριες οδηγίες	58
7.7 Προηγμένες θεραπείες και εμφυτεύσιμες συσκευές.....	59
7.8 Πολυπαραγοντική ανάλυση και ανεξάρτητοι παράγοντες HFrEF	60
7.9 Κλινικές προεκτάσεις	61
7.10 Περιορισμοί της μελέτης.	62
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	63
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α΄	72

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) αποτελεί ένα σύνθετο κλινικό σύνδρομο, το οποίο είναι αποτέλεσμα δομικών ή λειτουργικών διαταραχών της καρδιάς, οι οποίες οδηγούν σε ανεπαρκή πλήρωση ή εξώθηση αίματος με αποτέλεσμα την μη υποάρδευση των ιστών ή/και την αύξηση των πιέσεων στο εσωτερικό της καρδιάς (McDonagh TA *et al.*, 2022). Τις τελευταίες δεκαετίες έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος τόσο στην πρόληψη όσο και στη θεραπεία των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Εντούτοις, η ΚΑ συνεχίζει να αποτελεί μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας ανά το παγκόσμιο, συνυφασμένο με αυξημένη νοσηρότητα, θνητότητα, επανειλημμένες νοσηλείες και σημαντική έκπτωση της ποιότητας ζωής των ασθενών (Ziaeian and Fonarow, 2016; Savarese and Lund, 2017). Η διαρκής αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης, η γήρανση του πληθυσμού και τα υψηλά ποσοστά επιβίωσης μετά από οξεία καρδιαγγειακά επεισόδια έχουν οδηγήσει βαθμιαία σε αύξηση του επιπολασμού της νόσου, καθιστώντας την μία από τις πιο συχνές αιτίες νοσηλείας και δαπάνης υγειονομικών πόρων διεθνώς (Dunlay and Roger, 2014; Conrad *et al.*, 2018).

Η ΚΑ αποτελεί ετερογενή νοσολογική οντότητα με ποικίλη αιτιολογία, διαφορετικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς και σημαντική ποικιλομορφία στην κλινική έκφραση και την πρόγνωση. Η στεφανιαία νόσος, η αρτηριακή υπέρταση, οι μυοκαρδιοπάθειες, οι βαλβιδοπάθειες και οι αρρυθμίες αποτελούν μερικά από τα συχνότερα αίτια εκδήλωσης ΚΑ (Ziaeian and Fonarow, 2016; McBeath and Cowie, 2022). Παράλληλα, η συνύπαρξη υποκείμενων νοσημάτων όπως για παράδειγμα ο σακχαρώδης διαβήτης, η χρόνια νεφρική νόσος, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και η κολπική μαρμαρυγή επηρεάζουν σημαντικά την έκβαση της νόσου, καθώς και τις θεραπευτικές επιλογές (Hawkins *et al.*, 2009; Seferović *et al.*, 2018).

Η προσέγγιση της ΚΑ στηρίζεται κυρίως στην ταξινόμησή της με βάση το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας. Οι κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας προτείνουν την κατάταξη των ασθενών σε τρεις βασικούς φαινότυπους, την καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFrEF), την καρδιακή ανεπάρκεια με ήπια μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFmrEF) και την καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF) (McDonagh TA *et al.*, 2022). Αυτή η ταξινόμηση έχει ιδιαίτερη κλινική σημασία, λόγω των διαφορετικών δημογραφικών χαρακτηριστικών κάθε φαινότυπου, των

συννοσηροτήτων, των παθοφυσιολογικών μηχανισμών, των διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών και της πρόγνωσης (Chioncel *et al.*, 2017; Savarese *et al.*, 2022).

Η HFrEF αποτελεί τον πιο μελετημένο φαινότυπο ΚΑ και την κατηγορία στην οποία έχει παρατηρηθεί η βέλτιστη θεραπευτική ανταπόκριση από την χρήση φαρμακευτικών και επεμβατικών παρεμβάσεων (Heidenreich *et al.*, 2022; McDonagh TA *et al.*, 2022). Αντίθετα, η κατηγορία ασθενών με HFpEF χαρακτηρίζεται από υψηλή κλινική ετερογένεια. Οι ασθενείς είναι συνήθως μεγαλύτερης ηλικίας, κυρίως γυναίκες, ενώ παρουσιάζουν συχνότερα συννοσηρότητες, γεγονός που αποτελεί τροχοπέδη στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας και στην εύρεση στοχευμένων θεραπευτικών παρεμβάσεων (Paulus and Tschöpe, 2013; Lam *et al.*, 2019). Η κατηγορία HFmrEF αποτελεί ένα ενδιάμεσο φαινότυπο μεταξύ HFrEF και HFpEF, με ετερογενή κλινικά χαρακτηριστικά (Tsuji *et al.*, 2017; Savarese *et al.*, 2022).

Παρά την εδραίωση του ανωτέρω συστήματος ταξινόμησης, στην καθημερινή κλινική πράξη υφίστανται ακόμη ουσιώδη ερωτήματα όσον αφορά τα διακριτά γνωρίσματα κάθε φαινοτύπου, την ετερογένεια ως προς την αιτιολογία, τα υποκείμενα νοσήματα, τη βαρύτητα της νόσου και την εφαρμογή των υπάρχουσών θεραπευτικών σχημάτων.

Η παρούσα διπλωματική εργασία αφορά μια αναδρομική μελέτη ασθενών με ΧΚΑ, οι οποίοι παρακολουθούνται στο εξειδικευμένο Ιατρείο Καρδιακής Ανεπάρκειας της Β΄ Καρδιολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Σκοπός της μελέτης είναι η διερεύνηση των διακριτών φαινοτύπων της ΧΚΑ, όπως αυτοί καθορίζονται σύμφωνα με το κλάσμα εξώθησης της ΑΚ, καθώς και να πραγματοποιηθεί καταγραφή και σύγκριση των δημογραφικών, κλινικών, εργαστηριακών και υπερηχοκαρδιογραφικών δεδομένων των ασθενών. Επιπρόσθετα, εξετάζονται οι συννοσηρότητες, τα υποκείμενα αίτια της ΚΑ και η αξιοποίηση των θεραπευτικών παρεμβάσεων σε κάθε φαινοτυπική ομάδα, με στόχο την κατανόηση της ανομοιογένειας μεταξύ των ασθενών και τη βελτιστοποίηση της κλινικής τους αντιμετώπισης.

1.1 Ορισμός Καρδιακής Ανεπάρκειας

Η ΚΑ αποτελεί κλινικό σύνδρομο που περιγράφεται από συμπτώματα και ενίοτε από σημεία, πάντα όμως, συνέπεια δομικών ή και λειτουργικών διαταραχών της καρδιάς. Θεμελιώδη συμπτώματα αποτελούν η δύσπνοια, η κόπωση, το οίδημα των σφυρών αμφοτερόπλευρα κ.α. (McDonagh TA *et al.*, 2022). Τα συμπτώματα πολλές φορές προκύπτουν από την συμφόρηση με αποτέλεσμα να εκδηλώνονται ως δύσπνοια και κοιλιακή δυσφορία ή προκύπτουν από την μειωμένη παροχή (output) και έτσι εκδηλώνονται ως κόπωση (Vader and Drazner, 2009). Στα

σημεία συμπεριλαμβάνονται μεταξύ άλλων η αυξημένη σφαγιτιδική πίεση, οι πνευμονικοί τρίζοντες και τα περιφερικά οιδήματα (McDonagh TA *et al.*, 2022). Τα σημεία αποτελούν τα ευρήματα σε μια φυσική εξέταση, τα οποία πολλές φορές συνδέονται με ενδείξεις συμφόρησης οπότε παρατηρείται η διάταση σφαγιτιδας φλέβας, ηπατομεγαλία, πνευμονικοί τρίζοντες και οίδημα ή με ενδείξεις χαμηλής καρδιακής παροχής οπότε παρατηρούνται ψυχρά άκρα (Vader and Drazner, 2009). Παρατίθεται πιο κάτω πίνακας στον οποίο αναγράφονται συμπτώματα και σημεία που εντοπίζονται σε ασθενείς με ΚΑ (Πίνακας 1).

Πίνακας 1: Τυπικά σημεία και συμπτώματα ΚΑ όπως αναφέρονται από την European Society of Cardiology.

Συμπτώματα	Σημεία
Τυπικά	Πιο ειδικά
Δύσπνοια	Αυξημένη φλεβική σφαγιτιδική πίεση
Ορθόπνοια	Ηπατοσφαγιτιδικό αντανακλαστικό
Παροξυσμική νυχτερινή δύσπνοια	3 ^{ος} καρδιακός ήχος (καλπαστικός ρυθμός)
Μειωμένη αντοχή στην άσκηση	Laterally displaced apical impulse
Κόπωση, Κούραση, Αύξηση του χρόνου ανάκαμψης μετά την άσκηση	
Πρήξιμο αστραγάλων	
Λιγότερο τυπικά	Λιγότερο ειδικά
Νυχτερινός βήχας	Αύξηση βάρους (>2 kg/εβδομάδα)
Συριγμός	Απώλεια βάρους (σε προχωρημένη ΚΑ)
Αίσθημα πρηξίματος	Απώλεια μάζας (καχεξία)
Απώλεια όρεξης	Καρδιακό ψιθύρισμα
Σύγχυση (ειδικά σε ηλικιωμένους)	Περιφερικά οιδήματα (αστραγάλων, ιερού οστού, οσχέου)
Κατάθλιψη	Πνευμονικοί τρίζοντες
Αίσθημα παλμών	Υπεζωκοτική συλλογή
Ζάλη	Ταχυκαρδία
Συγκοπή	Ακανόνιστος σφυγμός

Δύσπνοια κατά την κάμψη του κορμού προς τα εμπρός (Bendopnea)	Ταχύπνοια
	Αναπνοή Cheyne – Stokes
	Ηπατομεγαλία
	Ασκίτης
	Κρύα άκρα
	Ολιγουρία
	Narrow pulse pressure

1.2 Επιδημιολογία ΚΑ

Γενικά στοιχεία

Η ΚΑ συνιστά νόσο με σοβαρό αντίκτυπο στη δημόσια υγεία καθώς περισσότερα από 23 εκατομμύρια ασθενών ανά το παγκόσμιο πάσχουν από ΚΑ. Επίσης είναι συνυφασμένη με υψηλή θνησιμότητα, νοσηρότητα και υψηλό κόστος υγειονομικής φροντίδας που χρήζουν οι ασθενείς. Σε αρκετές ευρωπαϊκές χώρες, περίπου το 2% του συνολικού προϋπολογισμού που αντιστοιχεί στην υγεία, καλύπτει τις ανάγκες ασθενών με ΚΑ. Οπότε είναι σημαντικό να παρακολουθείται η συνεχής εξέλιξη της επιδημιολογίας της ΚΑ, ώστε να γίνονται πιο στοχευμένες παρεμβάσεις αλλά και σχεδιασμός όσον αφορά την υγειονομική περίθαλψη (Orso, Fabbri and Maggioni, 2017).

Ο επιπολασμός της ΚΑ έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια κυρίως στα ηλικιωμένα άτομα με αποτέλεσμα η νόσος να αποκτά χαρακτηρισ επιδημίας. Διάφοροι παράγοντες έχουν συντελέσει σ' αυτό. Στους παράγοντες αυτούς συγκαταλέγονται το παρατεταμένο προσδόκιμο ζωής στο σύνολο του πληθυσμού και τα αυξημένα ποσοστά επιβίωσης μεταξύ των ατόμων με ισχαιμική καρδιοπάθεια. Ωστόσο, οφείλεται και στην καλύτερη αντιμετώπιση των ασθενών με ΚΑ, είτε φαρμακευτική αλλά και παρεμβατική με την χρήση διαφόρων συσκευών που συντέλεσαν στην αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης (Orso, Fabbri and Maggioni, 2017).

Σύμφωνα με διεθνείς μελέτες και την μελέτη που πραγματοποιήθηκε από την Heart Failure Association (HFA) της European Society of Cardiology (ESC) το 2013, η επίπτωση για την ΚΑ ανέρχεται σε 1 - 4 περιπτώσεις / 1000 άτομα – έτη και ο επιπολασμός σε 10 – 30 περιπτώσεις / 1000 άτομα (Devroey and Van Casteren, 2010; Seferovic *et al.*, 2013; Ohlmeier *et al.*, 2015; Savarese and Lund, 2017). Στις ανεπτυγμένες χώρες το ποσοστό του ενήλικου

πληθυσμού που νοσεί με ΚΑ είναι περίπου της τάξεως του 1 – 2% (Seferovic *et al.*, 2013). Η πραγματική τιμή του επιπολασμού τείνει να είναι μεγαλύτερη από αυτή που υπολογίζεται στις διάφορες μελέτες καθώς εκεί υπολογίζονται μόνο οι περιπτώσεις ΚΑ που έχουν τύχει διάγνωσης. Ο επιπολασμός είναι ανάλογος με την αύξηση της ηλικίας, καθώς υπολογίζεται περίπου από 1% στα άτομα μικρότερα των 55 ετών μέχρι >10% στα άτομα 70 ετών και άνω (McDonagh TA *et al.*, 2022).

Φαινοτυπική κατανομή

Το ποσοστό των ατόμων που πάσχουν από ΚΑ κατανέμεται σε 3 κατηγορίες σύμφωνα με το ΚΕ της ΑΚ, δηλαδή σε HFrEF, HFmrEF και HFpEF. Σύμφωνα με το μητρώο μακροχρόνιας ΚΑ της ESC, όπου καταγράφονται όλες οι περιοχές των Ευρωπαϊκών χωρών αλλά και της Μεσογείου, από τους 9.134 συμμετέχοντες, το 59,8% ανήκει στην κατηγορία HFrEF, το 24,2% αντιστοιχεί HFmrEF, ενώ το 16% στην κατηγορία HFpEF (Chioncel *et al.*, 2017). Αντίστοιχα, στην Ισπανία η μελέτη HF – PATHWAYS, κατά την οποία συμμετείχαν 1.189.003 ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία το 2017 – 2019, από τους οποίους οι 19.762 ταυτοποιήθηκαν με ΚΑ. Από αυτούς, το 51,7% ανήκει σε HFrEF, το 8,1% σε HFmrEF και το 40,2% σε HFpEF (Sicras-Mainar *et al.*, 2022). Άλλο ένα παράδειγμα αποτελεί η συγκεντρωτική ανάλυση από μελέτες κοόρτης που πραγματοποιήθηκαν στη Βορειοδυτική Ευρώπη, στην οποία οι συμμετέχοντες νοσούσαν με σταθερή ΚΑ και ανέρχονταν στους 10.312, από τους οποίους το 68,7% (7.080) ανήκουν στην κατηγορία HFrEF, το 20,2% (2.086) στο HFmrEF και το 11,1% (1.146) αντιστοιχεί σε ασθενείς με HFpEF (Fröhlich *et al.*, 2019).

Φυλετική κατανομή

Τα τελευταία χρόνια διερευνάται η επίδραση του φύλου στην εμφάνιση ΚΑ. Μελέτες υποστηρίζουν ότι πάνω από το ήμισυ του πληθυσμού που πάσχει από ΚΑ αποτελείται από γυναίκες και ως εκ τούτου αποτελούν και την πλειοψηφία των ασθενών που εισέρχονται στα νοσοκομεία (Shah, Klein and Lloyd-Jones, 2009; Conrad *et al.*, 2018). Οι άνδρες είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν ΚΑ με HFrEF ή HFmrEF και ισχαιμικής αιτιολογίας, ενώ οι γυναίκες είναι πιθανότερο να νοσήσουν με ΚΑ με HFpEF και υπέρταση, βαλβιδοπάθειες αλλά και δυσλειτουργία που οφείλεται στη διαστολή ως αιτιολογία. Γενικά, οι γυναίκες είναι μεγαλύτερης ηλικίας, με υψηλότερο ΚΕ, είναι πιθανότερο να εμφανίσουν συμπτώματα που σχετίζονται με ΚΑ και σύμφωνα με την ταξινόμηση NYHA (New York Heart Association) που αφορά την λειτουργική κατάσταση, τείνουν να έχουν πτωχότερη λειτουργική κατάσταση. Επίσης, οι γυναίκες πάσχοντες με ΚΑ έχει παρατηρηθεί ότι εμφανίζουν περισσότερες

συννοσηρότητες, όπως για παράδειγμα ο διαβήτης, η αυξημένη αρτηριακή πίεση, η κολπική μαρμαρυγή, η αναιμία, η αρθρίτιδα, η ανεπάρκεια σιδήρου, η νεφρική δυσλειτουργία, οι θυρεοειδοπάθειες και η κατάθλιψη (Savarese and D'Amario, 2018). Παρόλα αυτά, λόγω του ότι οι γυναίκες υποεκπροσωπούνται στις διάφορες κλινικές μελέτες αφού δεν υπάρχει ισορροπία μεταξύ των 2 φύλων ανάμεσα στους συμμετέχοντες, πιθανές διαφορές που οφείλονται στο φύλο τόσο στα χαρακτηριστικά της ΚΑ όσο και στο όφελος των θεραπειών δεν είναι δυνατόν να αποσαφηνιστούν (Shah, Klein and Lloyd-Jones, 2009; Savarese and D'Amario, 2018).

Αιτιολογική κατανομή

Τα άτομα που πάσχουν με ΚΑ μπορεί να έχουν αλληλοεπικαλυπτόμενα αίτια που δεν αλληλοαποκλείονται. Αξιοσημείωτο είναι και το γεγονός ότι τα αίτια της ΚΑ διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των αναπτυσσόμενων και ανεπτυγμένων χωρών (Ziaeian and Fonarow, 2016). Σύμφωνα με την Μελέτη Παγκόσμιας Επιβάρυνσης Νόσων (Global Burden of Disease Study), τα πρωτογενή αίτια της ΚΑ είναι περίπου 17 (Hawkins *et al.*, 2009). Η πλειονότητα των περιπτώσεων ΚΑ, που υπερβαίνει τα δύο τρίτα, μπορεί να συνδεθεί με τις εξής τέσσερις κύριες καταστάσεις: ισχαιμική καρδιοπάθεια, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, υπερτασική καρδιακή νόσο και ρευματική καρδιοπάθεια (Ziaeian and Fonarow, 2016). Η ισχαιμική καρδιοπάθεια και η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια έχουν μεγαλύτερο αντίκτυπο στις περιοχές υψηλού εισοδήματος σε σύγκριση με τις περιοχές χαμηλού εισοδήματος. Αντίθετα, η υπερτασική καρδιοπάθεια, η ρευματική καρδιοπάθεια, η μυοκαρδιοπάθεια και η μυοκαρδίτιδα επηρεάζουν κατά κύριο λόγο τις περιοχές με χαμηλό εισόδημα (Vos *et al.*, 2012). Τα αίτια της ΚΑ ποικίλουν και ανάλογα με τη γεωγραφική τοποθεσία καθώς, στις ανεπτυγμένες δυτικές χώρες, η στεφανιαία νόσος (ΣΝ) και η υπέρταση εμφανίζονται ως κυρίαρχοι παράγοντες (GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators). Σε παγκόσμια κλίμακα, το 2017, το ποσοστό του επιπολασμού της ΚΑ ανάλογα με την ηλικία αποδόθηκε κυρίως στην ισχαιμική καρδιακή νόσο (26,5%), ακολουθούμενη από την υπερτασική καρδιακή νόσο (26,2%) και τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ, 23,4%). Αξιοσημείωτη αλλά σε μικρότερο βαθμό ήταν οι εξής παράγοντες: μυοκαρδιοπάθειες (6,5%), μη ρευματική εκφυλιστική νόσος της μιτροειδούς βαλβίδας (Non-rheumatic Degenerative Mitral Valve Disease, NDMVD - 2,7%), άλλες καρδιαγγειακές και κυκλοφορικές παθήσεις (2,4%), αλκοολική μυοκαρδιοπάθεια (2,4%), μη ρευματική ασβεστωτική νόσος της αορτής (Non-rheumatic Calcific Aortic Valve Disease, NCAVD - 2,3%), ρευματική καρδιοπάθεια (1,8%) και μυοκαρδίτιδα (1,7%) (Bragazzi *et al.*,

2021). Σχετικά με την ισχαιμική αιτία, το HFmrEF έχει ομοιότητες με το HFrEF, εμφανίζοντας μεγαλύτερο επιπολασμό της υποκείμενης στεφανιαίας νόσου (CAD) σε σύγκριση με άτομα με HFpEF. Η προϋπάρχουσα ισχαιμική καρδιακή νόσος είχε επιζήμια επίδραση στην πλειονότητα των εκβάσεων σε όλες τις κατηγορίες του κλάσματος εξώθησης (Vedin *et al.*, 2017).

Φυσική πορεία της νόσου και Πρόγνωση

Η πρόγνωση για τους ασθενείς με ΚΑ έχει βελτιωθεί σημαντικά συγκριτικά με κάποιες δεκαετίες πριν που είχαν αρχίσει οι πρώτες θεραπευτικές δοκιμές. Παρόλα αυτά, η πρόγνωση παραμένει ακόμα φτωχή, ενώ η ποιότητα ζωής των ασθενών είναι σημαντικά μειωμένη. Οι ασθενείς στους οποίους έχει περιοριστεί η προγνωστική βελτίωση είναι οι ασθενείς με HFrEF (McDonagh TA *et al.*, 2022).

Τα ποσοστά θνησιμότητας, όπως φαίνεται από μελέτες παρατήρησης, τείνουν να είναι αυξημένα σε σύγκριση με αυτά που παρατηρούνται σε κλινικές δοκιμές (Heiat, Gross and Krumholz, 2002). Παρά το γεγονός ότι έχει μειωθεί η θνησιμότητα της ΚΑ τις τελευταίες δεκαετίες, η ΚΑ συνεχίζει να αποτελεί ένα νόσημα που συνδέεται με δυσμενή έκβαση (Dunlay and Roger, 2014). Μετά την αρχική διάγνωση της ΚΑ, τα προβλεπόμενα ποσοστά επιβίωσης είναι περίπου 72-75% στο τέλος του πρώτου έτους (Levy *et al.*, 2002; Yeung *et al.*, 2012; Barasa *et al.*, 2014) και κυμαίνονται από 35-52% στο τέλος του πέμπτου έτους (Levy *et al.*, 2002; Roger *et al.*, 2004; Barasa *et al.*, 2014). Η πλειονότητα των μελετών υποστηρίζει ότι, ανάλογα με την ηλικία, οι γυναίκες τείνουν να εμφανίζουν πιο ευνοϊκό αποτέλεσμα επιβίωσης σε σύγκριση με τους άνδρες μετά τη διάγνωση (Dunlay and Roger, 2014). Στη μελέτη Framingham, η προβλεπόμενη 5ετής θνησιμότητα ήταν 59% για τους άνδρες και 45% για τις γυναίκες κατά την περίοδο από το 1990 έως το 1999 (Levy *et al.*, 2002). Παρόμοια στοιχεία σχετικά με τα βελτιωμένα ποσοστά επιβίωσης στο πέρασμα του χρόνου και με τις διαφορές ανάμεσα στα φύλα, προκύπτουν και από μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην κομητεία Olmsted (Roger *et al.*, 2004), την μελέτη του Medicare στον ηλικιωμένο πληθυσμό (Curtis *et al.*, 2008) αλλά και την μελέτη του συστήματος Kaiser Permanente (Barker, Mullooly and Getchell, 2006) κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1990.

Όσον αφορά το ΚΕ της ΑΚ, παρατηρείται καλύτερη συνολική πρόγνωση για ασθενείς με HFmrEF σε σύγκριση με ασθενείς με HFrEF (Chioncel *et al.*, 2017). Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι είναι συχνές οι αλλαγές στο ΚΕ με την πάροδο του χρόνου. Μεταξύ των ατόμων με ΚΑ με διατηρημένο ΚΕ (HFpEF), παρατηρήθηκε μείωση του κλάσματος εξώθησης (EF), ιδιαίτερα αξιοσημείωτη σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε αυτούς με σοβαρή στεφανιαία νόσο

(CAD). Αντίθετα, σε ασθενείς που διαγνώστηκαν με ΚΑ με μειωμένο ΚΕ (HFrEF), σημειώθηκε αύξηση του κλάσματος εξώθησης (EF), εμφανίζοντας πιο ουσιαστικές βελτιώσεις σε γυναίκες, νεότερα άτομα, άτομα χωρίς στεφανιαία νόσο (CAD) και σε άτομα που υποβάλλονται σε θεραπεία με φάρμακα η οποία βασίζεται σε ενδείξεις. Άτομα με HFrEF, παρουσίασαν καλύτερα αποτελέσματα επιβίωσης που συσχετίστηκαν με μικρότερη μείωση του κλάσματος εξώθησης (EF) με την πάροδο του χρόνου. Για παράδειγμα, αν το ΚΕ παρουσιάσει μια μείωση της τάξεως του 5% μπορεί να οδηγήσει σε μια αύξηση της θνησιμότητας της τάξεως του 7%. Αντίθετα, σε άτομα με HFrEF, παρατηρήθηκε βελτιωμένη επιβίωση σε ασθενείς που εμφάνιζαν μεγαλύτερη αύξηση στο ΚΕ. Δηλαδή, παρατηρήθηκε ότι αν αυξηθεί το ΚΕ κατά 5% μπορεί να συνδεθεί με μια μείωση της θνησιμότητας της τάξεως του 12% (Dunlay *et al.*, 2012). Επίσης, τα άτομα που μεταβαίνουν από HFmrEF σε HFrEF γενικά έχουν χειρότερη πρόγνωση σε σύγκριση με τα άτομα, στα οποία το ΚΕ παραμένει σταθερό ή μεταβαίνει σε κατηγορία υψηλότερων κλασμάτων εξώθησης (Tsuji *et al.*, 2017). Οι ασθενείς που πάσχουν με ΚΑ με HFrEF πιστεύεται συνήθως ότι παρουσιάζουν καλύτερη επιβίωση σε σύγκριση με ασθενείς με HFrEF. Ωστόσο, σε αρκετές από τις μελέτες παρατήρησης φαίνεται ότι η παρατηρούμενη διαφορά στην επιβίωση είναι ελάχιστη (Gerber *et al.*, 2015; Tsao *et al.*, 2018). Η μεγάλη μετα-ανάλυση MAGGIC (Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure) οδηγήθηκε σε αντίστοιχο συμπέρασμα καθώς κατέληξε στο ότι ο κίνδυνος θνησιμότητας για άτομα με ΚΑ με HFrEF ήταν σημαντικά χαμηλότερος από εκείνους με ΚΑ με HFrEF (Rich *et al.*, 2018).

1.3 Αιτιολογία και παράγοντες κινδύνου

Στη διάγνωση της ΚΑ, απαραίτητη προϋπόθεση είναι η αιτιολόγηση της υποκείμενης καρδιακής παθολογίας. Τα αίτια μπορούν να διακριθούν σε κύριες κατηγορίες, λαμβάνοντας υπόψη τα ανατομικά χαρακτηριστικά καθώς και την φυσιολογία της καρδιάς. Έτσι, η ΚΑ μπορεί να οφείλεται σε δυσλειτουργία του μυοκαρδίου, συστολική, διαστολική ή και τα δύο, σε βαλβιδοπάθειες, παθήσεις του περικαρδίου, του ενδοκαρδίου και σε διαταραχές του καρδιακού ρυθμού και της αγωγιμότητας. Η αναγνώριση του αίτιου θα μας οδηγήσει τελικά στο να επιλέξουμε την κατάλληλη θεραπεία είτε αυτή είναι φαρμακευτική αγωγή είτε παρεμβατική, όπως η διόρθωση βαλβιδοπάθειας, η επαναιμάτωση ή η θεραπεία διαταραχής ρυθμού (Schwinger, 2021).

Η διαταραχή της καρδιακής λειτουργίας μπορεί να εκδηλωθεί μέσω διαφόρων παθοφυσιολογικών μηχανισμών. Συχνές αιτίες αποτελούν η υπέρταση, οι συγγενείς

καρδιοπάθειες, η στεφανιαία νόσος, το έμφραγμα και η ισχαιμία του μυοκαρδίου, οι αρρυθμίες, οι γενετικές καταστάσεις, οι περικαρδιακές συλλογές καθώς και οι δομικές ανωμαλίες. Παράλληλα οξείες καταστάσεις όπως το σοκ, μπορούν να οδηγήσουν σε οξεία αιμοδυναμική επιβάρυνση ή απορρύθμιση μιας χρόνιας ΚΑ. Οι κλινικές εκδηλώσεις αυτών των χρόνιων καταστάσεων μπορεί να μην είναι άμεσα εμφανείς, αλλά να παρουσιάζουν διακυμάνσεις στην εμφάνιση ανάλογα με τη χρονική πορεία. Χρόνιες παθήσεις όπως λογού χάρη η υπέρταση ή η στεφανιαία αθηροσκλήρωση μπορεί να μην εκδηλώνουν εμφανή συμπτώματα για αρκετές δεκαετίες, προτού οδηγήσουν τελικά σε δομικές και λειτουργικές διαταραχές στο μυοκάρδιο (King and Lowery, 2026).

Ακόμα, η κατανόηση και ο εντοπισμός των παραγόντων κινδύνου που υπάρχουν πριν την εμφάνιση κάποιας καρδιαγγειακής νόσου (Cardiovascular Disease, CVD) είναι ζωτικής σημασίας. Αυτή η γνώση είναι πολύτιμη για την αναγνώριση ατόμων με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, επιτρέποντας την εφαρμογή στρατηγικών παρέμβασης για την αντιμετώπιση και τον μετριασμό των επιπτώσεων αυτών των παραγόντων κινδύνου στην καρδιαγγειακή υγεία (Teo and Rafiq, 2021). Με τη βοήθεια της μελέτης Framingham αλλά και άλλων μελετών είχαν αναγνωριστεί επικρατούντες παράγοντες κινδύνου, όπως η υπέρταση, η παχυσαρκία, ο διαβήτης, η υπερλιπιδαιμία, η καθιστική ζωή, το κάπνισμα και η ανεπαρκής σωματική δραστηριότητα, ως τροποποιήσιμα ή αποτρέψιμα στοιχεία που συμβάλλουν στη μείωση των καρδιαγγειακών παθήσεων (Hajar, 2016). Μια άλλη μελέτη είναι INTERHEART, η οποία πραγματοποιήθηκε με δεδομένα από χώρες υψηλού, μεσαίου και χαμηλού εισοδήματος, όπου ελέγχθηκαν οι παράγοντες κινδύνου για την πιθανότητα εμφάνισης οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου. Ο κίνδυνος εμφράγματος του μυοκαρδίου ήταν σημαντικά αυξημένος σε άτομα με παράγοντες όπως το κάπνισμα, η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, η κοιλιακή παχυσαρκία, ο διαβήτης και οι ψυχοκοινωνικοί παράγοντες (Yusuf *et al.*, 2004). Τα ευρήματα αυτά είναι ιδιαίτερα σημαντικά και για την ΚΑ, καθώς η στεφανιαία νόσος, η ισχαιμία και το προηγηθέν έμφραγμα του μυοκαρδίου αποτελούν βασικούς μηχανισμούς ανάπτυξης χρόνιας καρδιακής δυσλειτουργίας.

1.4 Παθοφυσιολογία ΚΑ

Η παθογένεια της ΚΑ συνιστά μια πολύπλοκη διαδικασία, η οποία περιλαμβάνει την αλληλεπίδραση αιμοδυναμικών, νευροορμονικών, φλεγμονωδών και κυτταρικών μηχανισμών. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η προοδευτική καρδιακή αναδιαμόρφωση, η συστολική ή/και διαστολική δυσλειτουργία, η αύξηση των πιέσεων πλήρωσης και η μείωση

της καρδιακής παροχής (Biegus *et al.*, 2021). Αρχικά, η ενεργοποίηση αντιρροπιστικών μηχανισμών αποσκοπεί στη διατήρηση της αιμάτωσης των ιστών. Ωστόσο, όταν η ενεργοποίηση αυτή παρατείνεται, συμβάλλει στην εξέλιξη της νόσου και στην επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας.

Κεντρικό ρόλο στην εξέλιξη της ΚΑ διαδραματίζει η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης–αγγειοτενσίνης–αλδοστερόνης (RAAS), καθώς και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Η αγγειοτενσίνη II προκαλεί υπερτροφία των καρδιομυοκυττάρων και ενισχύει τη διαδικασία της ίνωσης, ενώ σε προχωρημένα στάδια μπορεί να επάγει την απόπτωση των καρδιομυοκυττάρων (McBeath and Cowie, 2022). Αντίστοιχα, η χρόνια διέγερση των αδρενεργικών υποδοχέων μέσω του συμπαθητικού συστήματος οδηγεί σε καρδιοτοξικότητα του μυοκαρδίου, επιδείνωση της συστολικής λειτουργίας και αύξηση του κινδύνου εμφάνισης αρρυθμιών (Kemp and Conte, 2012; Schwinger, 2021).

Βασικό στοιχείο της παθοφυσιολογίας της ΚΑ αποτελεί και η φλεγμονή. Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίζουν αύξηση των επιπέδων φλεγμονωδών δεικτών, όπως ο TNF- α , η ιντερλευκίνη-6 (IL-6), η E-σελεκτίνη και το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης-1 (ICAM-1), ενώ έχει παρατηρηθεί και διήθηση του μυοκαρδίου από φλεγμονώδη κύτταρα (Murphy *et al.*, 2020). Η φλεγμονώδης κατάσταση συνδέεται στενά με παράγοντες όπως η γήρανση, η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης και η αρτηριακή υπέρταση, οι οποίοι συχνά απαντώνται ως συννοσηρότητες στους ασθενείς με χρόνια ΚΑ (Murphy *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2024).

Η συστηματική φλεγμονή, η υποξία, η δυσλειτουργία και η απόπτωση των καρδιομυοκυττάρων, το μηχανικό στρες και η παραγωγή προϊνωτικών κυτοκινών συμβάλλουν στην ενεργοποίηση των καρδιακών ινοβλαστών. Οι ινοβλάστες μεταναστεύουν στις προσβεβλημένες περιοχές του μυοκαρδίου, όπου πολλαπλασιάζονται και διαφοροποιούνται σε ενεργούς μυοϊνοβλάστες (Parichatikanond *et al.*, 2020; Ponzoni, Coles and Maynes, 2023). Οι μυοϊνοβλάστες παρουσιάζουν έντονο συσταλτικό φαινότυπο και προάγουν την έκκριση προϊνωτικών παραγόντων σηματοδότησης, όπως ο αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού β (TGF- β), ο παράγοντας νέκρωσης όγκων α (TNF- α) και η αγγειοτενσίνη II. Οι παράγοντες αυτοί συμβάλλουν στην καρδιακή αναδιαμόρφωση μέσω της υπερτροφίας των καρδιομυοκυττάρων και της ανάπτυξης διάμεσης και περιαγγειακής ίνωσης (Noll, Lal and Merryman, 2020; Ravassa *et al.*, 2023).

Η καρδιακή αναδιαμόρφωση αφορά δομικές και λειτουργικές μεταβολές του μυοκαρδίου, όπως η υπερτροφία των καρδιομυοκυττάρων και η ανάπτυξη ίνωσης (Kapur, 2011). Η

υπερτροφία αποτελεί αρχικά μηχανισμό αντιρρόπησης έναντι του αυξημένου στρες που ασκείται στο μυοκάρδιο. Ωστόσο, η παρατεταμένη επιβάρυνση οδηγεί προοδευτικά σε πάχυνση του μυοκαρδιακού τοιχώματος, διάταση των καρδιακών κοιλοτήτων και τελικά σε δυσλειτουργία του μυοκαρδίου (Ning *et al.*, 2021). Η ίνωση, ως βασικός παράγοντας καρδιακής αναδιαμόρφωσης, χαρακτηρίζεται από αυξημένη εναπόθεση πρωτεϊνών της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, όπως το κολλαγόνο τύπου I και η ινονεκτίνη (Wang, Liu and Liu, 2025).

Η ίνωση μπορεί να διακριθεί σε δύο κύριες κατηγορίες. Η επανορθωτική ίνωση συνίσταται στην αντικατάσταση νεκρών καρδιομυοκυττάρων από ουλώδη ιστό πλούσιο σε κολλαγόνο. Αντίθετα, κατά την αντιδραστική ίνωση, χωρίς να υπάρχει άμεση κυτταρική νέκρωση, παρατηρείται σταδιακή εναπόθεση πρωτεϊνών της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας γύρω από αιμοφόρα αγγεία, ως απόκριση σε αιμοδυναμικά, φλεγμονώδη ή νευροορμονικά ερεθίσματα (Flori *et al.*, 2024). Συνολικά, η υπερτροφία και η ίνωση αυξάνουν τη δυσκαμψία του μυοκαρδίου, διαταράσσουν την ηλεκτρική αγωγιμότητα και επιδεινώνουν τη συστολική και διαστολική λειτουργία, με αποτέλεσμα την εμφάνιση και εξέλιξη της ΚΑ (Profire *et al.*, 2025).

Ακόμα ένας παράγοντας που διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην ΚΑ είναι το οξειδωτικό στρες, καθώς η ανισορροπία μεταξύ της παραγωγής ελεύθερων ριζών οξυγόνου και της αντιοξειδωτικής άμυνας επηρεάζει τη συσταλτική λειτουργία και συμβάλλει στην έναρξη και επιδείνωση της ΚΑ (Profire *et al.*, 2025). Καταστάσεις όπως η ισχαιμική καρδιοπάθεια και η νευροορμονική ενεργοποίηση ενισχύουν το οξειδωτικό στρες, το οποίο με τη σειρά του επιτείνει τη φλεγμονή, την απόπτωση των καρδιομυοκυττάρων και την καρδιακή αναδιαμόρφωση (Noll, Lal and Merryman, 2020; Ning *et al.*, 2021).

Συνεπώς, η παθοφυσιολογία της ΚΑ δεν οφείλεται σε έναν μόνο μηχανισμό, αλλά στην προοδευτική αλληλεπίδραση νευροορμονικής ενεργοποίησης, φλεγμονής, οξειδωτικού στρες, κυτταρικής βλάβης, ίνωσης και καρδιακής αναδιαμόρφωσης. Οι μηχανισμοί αυτοί οδηγούν τελικά σε διαταραχή της συστολικής ή/και διαστολικής λειτουργίας, αυξημένη δυσκαμψία του μυοκαρδίου, αυξημένες πιέσεις πλήρωσης, μειωμένη καρδιακή παροχή και κλινική εκδήλωση της καρδιακής ανεπάρκειας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

2.1 Διάκριση ανάλογα με την χρονιότητα: Οξεία ΚΑ και Χρόνια ΚΑ

Η ΚΑ μπορεί να διακριθεί αδρά σε δύο κατηγορίες, σε οξεία ΚΑ (Acute Heart Failure, AHF) και χρόνια ΚΑ (Chronic Heart Failure, ΧΚΑ). Ο όρος AHF αναφέρεται στην οξεία ή σταδιακή έναρξη συμπτωμάτων ΚΑ που μπορεί να συνοδεύονται και από σημεία. Η εμφάνιση της AHF μπορεί να οφείλεται σε νεοεμφανιζόμενη και συνεπώς αδιάγνωστη ΚΑ ή συχνότερα είναι αποτέλεσμα οξείας μη αντιστροφής της ΧΚΑ (McDonagh TA *et al.*, 2022). Οι κοινώς αναγνωρισμένοι παράγοντες πρόκλησης AHF περιλαμβάνουν οξεία στεφανιαία σύνδρομα, λοιμώξεις και κυρίως λοιμώξεις των αεραγωγών, αρρυθμίες με την κολπική μαρμαρυγή να παρουσιάζει ιδιαίτερη συνεισφορά, ανεξέλεγκτη υπέρταση και μη συμμόρφωση με συνταγογραφούμενα φάρμακα και διατροφικές συστάσεις (Fonarow *et al.*, 2008; Arrigo *et al.*, 2017).

Ως ΧΚΑ μπορεί να χαρακτηριστεί η κατάσταση κατά την οποία η νόσος έχει τύχει διάγνωσης ή όταν υπάρχει σταδιακή έναρξη των συμπτωμάτων της ΚΑ. Στη περίπτωση ενός επεισοδίου ξαφνικής ή σταδιακής επιδείνωσης της ΧΚΑ, αυτό μπορεί να ερμηνευτεί ως «μη αντιστροπύμενη» ΚΑ (McDonagh TA *et al.*, 2022). Προκειμένου να διαγνωστεί η ΧΚΑ είναι αναγκαία η παρουσία συμπτωμάτων ή σημείων ΚΑ ή και των δύο και η ύπαρξη ενδείξεων που υποδηλώνουν καρδιακή δυσλειτουργία (Mant *et al.*, 2009; Kelder *et al.*, 2011). Οι ασθενείς που έχουν ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης, εμφράγματος μυοκαρδίου, κατάχρησης αλκοόλ, ΣΔ, στεφανιαίας νόσου, χρόνιας νεφρικής νόσου, που έχουν λάβει χημειοθεραπεία με καρδιοτοξικά σκευάσματα ή άτομα που έχουν ιστορικό αιφνίδιου θανάτου ή καρδιομυοπάθειας στην οικογένεια είναι πιθανότερο να διαγνωστούν με ΧΚΑ (McDonagh TA *et al.*, 2022).

2.2 Φαινοτυπική διάκριση με βάση το Κλάσμα Εξώθησης της ΑΚ

Η αξιολόγηση των ασθενών με ΚΑ συνήθως βασίζεται στη χρήση του κλάσματος εξώθησης της ΑΚ (LVEF, Left Ventricular Ejection Fraction) ως βασική οργανική παράμετρο. Ένα αξιοσημείωτο πλεονέκτημα του LVEF έγκειται στην καθολική αναγνώριση και αποδοχή του, που εκτείνεται πέρα από το πεδίο της καρδιολογίας και περιλαμβάνει την αναγνώριση του από γιατρούς σε διάφορες ιατρικές ειδικότητες. Επίσης, η μέτρηση του LVEF είναι μια απλή διαδικασία, που διευκολύνεται από την προσβασιμότητά του μέσω διαφόρων τεχνικών καρδιακής απεικόνισης. Παρόλα αυτά, το LVEF δεν έχει άμεση συσχέτιση με τα συμπτώματα του ασθενούς και η παρουσία ενός φυσιολογικού LVEF δεν οδηγεί σε αποκλεισμό ή υποδήλωση της διαστολικής δυσλειτουργίας. Επιπλέον, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι το LVEF δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως υποκατάστατο για την αξιολόγηση της καρδιακής παροχής (Mele, Nardoza and Ferrari, 2018).

Το LVEF υπολογίζεται ως το πηλίκο του όγκου παλμού (SV, Stroke Volume) της ΑΚ, που αντιπροσωπεύει τον όγκο που εξωθείται από την ΑΚ, διαιρεμένος με τον τελοδιαστολικό όγκο (EDV, End-Diastolic Volume). Η τιμή του LVEF παρουσιάζει μια στενή και αντίστροφη εξάρτηση από τον τελοδιαστολικό όγκο της ΑΚ (LVEDV). Με απλά λόγια, με δεδομένο τον ίδιο όγκο παλμού, ένα μικρότερο EDV οδηγεί σε υψηλότερο LVEF και αντίστροφα, ένα μεγαλύτερο EDV οδηγεί σε χαμηλότερο LVEF. Επομένως, το LVEF δεν μπορεί να προβλέψει αξιόπιστα το μέγεθος του όγκου παλμού. Η κατανόηση του εάν το αίμα που αντλείται προς τα εμπρός, που αντιπροσωπεύεται από τον όγκο παλμού, διατηρείται ή μειώνεται απαιτεί τη γνώση του τελοδιαστολικού όγκου. Η στήριξη αποκλειστικά στο LVEF είναι ανεπαρκής για αυτήν την αξιολόγηση (Mele, Nardoza and Ferrari, 2018).

Η ΚΑ μπορεί να διαχωριστεί σε φαινότυπους ανάλογα με το ΚΕ της ΑΚ. Με βάση την μέτρηση του κλάσματος εξώθησης γίνεται η διάγνωση, καθορίζεται ο φαινότυπος και η πρόγνωση, αλλά λαμβάνονται και αποφάσεις για την θεραπεία της ΚΑ (Savarese *et al.*, 2022). Η μέτρηση του κλάσματος εξώθησης γίνεται με υπερηχοκαρδιογράφημα. Η ταξινόμηση της ΚΑ γίνεται σε τρεις κατηγορίες. Η πρώτη κατηγορία αφορά το μειωμένο ΚΕ και καθορίζεται από $LVEF \leq 40\%$. Στην προκειμένη περίπτωση, η ΑΚ παρουσιάζει αξιοσημείωτη μείωση της συστολικής της λειτουργίας και αυτό καθορίζεται ως HF_{rEF}. Η δεύτερη κατηγορία αναφέρεται στο ήπια μειωμένο ΚΕ και συγκεκριμένα οριοθετείται μεταξύ 41 – 49%. Τα άτομα αυτά έχουν ήπια μειωμένη συστολική λειτουργία της ΑΚ και χαρακτηρίζονται ως HF_{mrEF}. Η τρίτη κατηγορία αναφέρεται στο διατηρημένο ΚΕ, το οποίο καθορίζεται από $LVEF \geq 50\%$. Οι ασθενείς σε αυτή την κατηγορία παρουσιάζουν συμπτώματα αλλά και σημεία ΚΑ, έχουν ενδείξεις για καρδιακές ανωμαλίες που μπορεί να είναι δομικές ή και λειτουργικές, ενώ μπορεί να έχουν και αυξημένες

τιμές νατριουρητικών πεπτιδίων (NPs) και ως εκ τούτου χαρακτηρίζονται ως HFpEF (McDonagh TA *et al.*, 2022).

Η προαναφερθείσα ταξινόμηση είναι με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες του European Society of Cardiology (ESC). Με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες του American Heart Association (AHA) η ταξινόμηση αυτή διαφοροποιείται ελαφρώς. Διατηρείται κανονικά η ταξινόμηση που αναφέρεται ως HFrEF, HFmrEF και HFpEF με τα αντίστοιχα όρια όσον αφορά την τιμή του κλάσματος εξώθησης. Αλλά υπάρχει και η κατηγορία HFimpEF που περιγράφει την βελτίωση του κλάσματος εξώθησης. Σε αυτή ανήκουν οι ασθενείς που σε προηγούμενο έλεγχο του κλάσματος εξώθησης ανήκαν στην κατηγορία HFrEF, δηλαδή είχαν $LVEF \leq 40\%$ ενώ σε μετέπειτα έλεγχο παρουσίασαν βελτίωση του $LVEF > 40\%$. Παρόλα αυτά οι ασθενείς αυτοί συνεχίζουν να αντιμετωπίζονται όπως οι ασθενείς με HFrEF (Heidenreich *et al.*, 2022).

2.3 Λειτουργική ταξινόμηση ΚΑ κατά NYHA

Ο πιο απλός τρόπος για να χαρακτηριστεί η σοβαρότητα της ΚΑ είναι με βάση τη λειτουργική ταξινόμηση του New York Heart Association (NYHA). Αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι της καθημερινής ιατρικής πρακτικής για την ΚΑ καθώς με τη χρήση αυτής της ταξινόμησης επιτυγχάνεται η διαστρωμάτωση κινδύνου, ενώ μπορεί να χρησιμοποιηθεί τόσο για την διάκριση της καταλληλότητας των διαφόρων κλινικών δοκιμών όσο και για τον καθορισμό των υποψηφίων για φαρμακευτική αγωγή και συσκευές. Η λειτουργική αυτή ταξινόμηση στηρίζεται μόνο στα συμπτώματα των ασθενών γεγονός που την καθιστά υποκειμενική, ενώ έχει και χαμηλή επαναληψιμότητα. Παρόλα αυτά, είναι βαθιά ενσωματωμένη τόσο στις κατευθυντήριες οδηγίες όσο και στις τρέχουσες ιατρικές πρακτικές, χρησιμεύοντας ως θεμελιώδης πτυχή της κλινικής τεκμηρίωσης, της συμμετοχής στις κλινικές δοκιμές και της καταλληλότητας για θεραπευτικές παρεμβάσεις στην ΚΑ. Συνεπώς, οι επεμβατικές παρεμβάσεις όπως για παράδειγμα η θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού, η εμφυτεύσιμη παρακολούθηση της πνευμονικής αρτηριακής πίεσης (όπως το CardioMEMS HF System by Abbott) και οι βοηθητικές συσκευές για την ΑΚ εξαρτώνται από την κατηγοριοποίηση NYHA, όπως φαίνεται από τις εισηγήσεις των κατευθυντήριων οδηγιών αλλά και από την έγκριση που παρέχεται από τον FDA (Caraballo *et al.*, 2019; McDonagh TA *et al.*, 2022).

Η λειτουργική ταξινόμηση NYHA διακρίνεται σε τέσσερις τάξεις, οι οποίες καθορίζονται με βάση το πόσο σοβαρά είναι τα συμπτώματα και την σωματική δραστηριότητα. Στην τάξη I ανήκουν οι ασθενείς που δεν παρουσιάζουν κάποιο περιορισμό όσον αφορά τη σωματική

δραστηριότητα. Επίσης, στη συνήθη σωματική δραστηριότητα στην οποία υπόκεινται οι ασθενείς δεν παρουσιάζεται αδικαιολόγητη δύσπνοια, αίσθημα παλμών ή κόπωση. Η τάξη II αποτελείται από τους ασθενείς που έχουν ένα ήπιο περιορισμό όσον αφορά την σωματική τους δραστηριότητα, ενώ δεν υπάρχει κανένα σύμπτωμα όταν βρίσκονται σε ηρεμία. Αντίθετα, στη συνήθη σωματική δραστηριότητα παρουσιάζονται συμπτώματα όπως αδικαιολόγητη δύσπνοια, αίσθημα παλμών ή κόπωση. Στην τάξη III κατατάσσονται οι ασθενείς που αντιμετωπίζουν σοβαρό περιορισμό στη φυσική τους δραστηριότητα, ενώ όταν βρίσκονται σε ηρεμία δεν έχουν κανένα σύμπτωμα. Όμως εμφανίζουν συμπτώματα όπως αδικαιολόγητη δύσπνοια, αίσθημα παλμών ή κόπωση όταν επιχειρήσουν την ελάχιστη δυνατή σωματική δραστηριότητα. Η τελευταία κατάταξη είναι η τάξη IV, όπου συμπεριλαμβάνονται οι ασθενείς που πλέον δεν μπορούν να εκτελέσουν οποιαδήποτε σωματική δραστηριότητα χωρίς να βιώσουν κάποια ενόχληση. Ακόμα μπορούν να παρουσιάσουν συμπτώματα και στην ηρεμία, ενώ σε περίπτωση που επιχειρηθεί κάποιου είδους σωματική δραστηριότητα, η ενόχληση που αισθάνονται αυξάνεται (McDonagh TA *et al.*, 2022).

Με τη χρήση της λειτουργικής ταξινόμησης NYHA δεν είναι δυνατόν να προβλεφθεί με ακρίβεια ο κίνδυνος νοσηλείας και η έκβαση σε κάθε ασθενή. Καθώς, ασθενείς που εμφανίζουν ήπια συμπτώματα και δυνητικά μπορεί να βρίσκονται στις πρώτες τάξεις της ταξινόμησης NYHA, μπορεί παράλληλα να έχουν αυξημένο κίνδυνο νοσηλείας και αυξημένο κίνδυνο θανάτου (Solomon *et al.*, 2016). Το να είναι δυνατή η πρόβλεψη της έκβασης έχει ιδιαίτερη σημασία ειδικά για τους ασθενείς με προχωρημένη ΚΑ, έτσι ώστε να μπορούν να λάβουν την κατάλληλη καθοδήγηση όσον αφορά την πιθανότητα μεταμόσχευσης καρδιάς αλλά και την επιλογή κάποιας θεραπείας με χρήση συσκευών (McDonagh TA *et al.*, 2022). Συνεπώς, η λειτουργική ταξινόμηση NYHA παρουσιάζει περιορισμένη αξιοπιστία στην πρόβλεψη δυσμενών εκβάσεων στην ΚΑ και καταδεικνύει κακή διάκριση ανάμεσα στους ασθενείς με διάφορους βαθμούς λειτουργικής έκπτωσης (Caraballo *et al.*, 2019).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

Η διάγνωση της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας (ΧΚΑ) στηρίζεται στον συνδυασμό του ιστορικού, της κλινικής εξέτασης και της τεκμηρίωσης αντικειμενικών ευρημάτων καρδιακής δυσλειτουργίας. Η παρουσία συμπτωμάτων ή σημείων συμβατών με καρδιακή ανεπάρκεια δεν επαρκεί από μόνη της για την επιβεβαίωση της διάγνωσης, καθώς πολλές καρδιακές και μη καρδιακές παθήσεις μπορούν να εκδηλωθούν με παρόμοια κλινική εικόνα (Mant *et al.*, 2009; McDonagh TA *et al.*, 2022). Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας, όταν υπάρχει κλινική υποψία ΧΚΑ, η αρχική διαγνωστική προσέγγιση περιλαμβάνει ηλεκτροκαρδιογράφημα, μέτρηση νατριουρητικών πεπτιδίων και υπερηχοκαρδιογραφική αξιολόγηση, με στόχο την επιβεβαίωση της καρδιακής δυσλειτουργίας και την ταξινόμηση του ασθενούς στον αντίστοιχο φαινότυπο καρδιακής ανεπάρκειας (McDonagh TA *et al.*, 2022).

Με τη λήψη του ιστορικού, αναγνωρίζονται τυπικά συμπτώματα, όπως η δύσπνοια, η ορθόπνοια, η παροξυσμική νυκτερινή δύσπνοια, η εύκολη κόπωση, η μειωμένη ανοχή στην άσκηση και τα οιδήματα των σφυρών. Παράλληλα, με την κλινική εξέταση αξιολογείται η ύπαρξη σημείων όπως η αυξημένη σφαγιτιδική πίεση, οι πνευμονικοί τρίζοντες, ο τρίτος καρδιακός τόνος και τα περιφερικά οιδήματα (McDonagh TA *et al.*, 2022). Ιδιαίτερη σημασία έχει επίσης η αναζήτηση παραγόντων κινδύνου και υποκείμενων νοσημάτων, όπως η στεφανιαία νόσος, η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η χρόνια νεφρική νόσος, οι βαλβιδοπάθειες, οι μυοκαρδιοπάθειες, οι αρρυθμίες και η προηγούμενη έκθεση σε καρδιοτοξικές θεραπείες, καθώς τα στοιχεία αυτά αυξάνουν την πιθανότητα διάγνωσης και κατευθύνουν τη μετέπειτα αιτιολογική διερεύνηση (Mant *et al.*, 2009; McDonagh TA *et al.*, 2022).

Βασική θέση στην αρχική εκτίμηση των ασθενών με υποψία ΧΚΑ κατέχει το ηλεκτροκαρδιογράφημα. Πρόκειται για μια απλή, άμεσα και ευρέως διαθέσιμη, χαμηλού

κόστους εξέταση, η οποία συνιστάται σε όλους τους ασθενείς με υποψία καρδιακής ανεπάρκειας (McDonagh TA *et al.*, 2022). Σε περίπτωση που το ηλεκτροκαρδιογράφημα είναι φυσιολογικό, η διάγνωση της ΚΑ θεωρείται ιδιαίτερα απίθανη, λόγω της υψηλής αρνητικής προγνωστικής αξίας (Mant *et al.*, 2009). Παθολογικά ευρήματα που μπορούν να αναδειχθούν στο ΗΚΓ περιλαμβάνουν τα κύματα Q, η κολπική μαρμαρυγή, οι διαταραχές αγωγιμότητας, η διεύρυνση του συμπλέγματος QRS, ο αποκλεισμός του αριστερού σκέλους και η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. Τα ευρήματα αυτά αυξάνουν την πιθανότητα διάγνωσης της ΚΑ, ενώ παράλληλα μπορούν να συμβάλουν στην εκτίμηση της αιτιολογίας και στην επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής στρατηγικής (McDonagh TA *et al.*, 2022).

Σημαντικό και αναπόσπαστο διαγνωστικό εργαλείο αποτελεί η μέτρηση των νατριουρητικών πεπτιδίων του πλάσματος, όπως του νατριουρητικού πεπτιδίου τύπου Β (B-type natriuretic peptide, BNP), του αμινοτελικού άκρου της προορμόνης του νατριουρητικού πεπτιδίου τύπου Β (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP) ή της μέσης περιοχής της προορμόνης του κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου (Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide, MR-proANP), εφόσον η μέτρησή τους είναι διαθέσιμη στο εκάστοτε νοσηλευτήριο (Cowie *et al.*, 1997; Mueller *et al.*, 2019; McDonagh TA *et al.*, 2022). Τα νατριουρητικά πεπτίδια αποτελούν καρδιακές ορμόνες, οι οποίες εκκρίνονται ως απάντηση στην αυξημένη διάταση και το αυξημένο τοιχωματικό στρες των καρδιακών κοιλοτήτων (Maisel *et al.*, 2008; Potter *et al.*, 2009). Το BNP συντίθεται κυρίως στα καρδιακά μυϊκά κύτταρα των κοιλιών, ενώ το ANP συντίθεται κυρίως στα μυοκύτταρα των κόλπων και εμφανίζει αγγειοδιασταλτικές, νατριουρητικές, διουρητικές, αντϊνωτικές και αντϊυπερτροφικές δράσεις (Potter *et al.*, 2009; Sandefur and Jialal, 2026).

Η σημασία στην κλινική εφαρμογή των νατριουρητικών πεπτιδίων στη διαγνωστική προσέγγιση της ΧΚΑ, έγκειται στη δυνατότητα αποκλεισμού της νόσου, λόγω της υψηλής αρνητικής προγνωστικής τους αξίας (Cowie *et al.*, 1997; Mant *et al.*, 2009). Συγκεντρώσεις BNP <35 pg/mL, NT-proBNP <125 pg/mL ή MR-proANP <40 pmol/L καθιστούν τη διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας ιδιαίτερα απίθανη (Gohar *et al.*, 2019; McDonagh TA *et al.*, 2022). Ωστόσο, απαιτείται συνυπολογισμός με τα κλινικοεργαστηριακά χαρακτηριστικά του ασθενούς καθώς αυξημένα επίπεδα ενδέχεται να παρατηρηθούν σε καταστάσεις όπως η κολπική μαρμαρυγή, η προχωρημένη ηλικία και η νεφρική δυσλειτουργία, ενώ μπορεί να είναι χαμηλότερα σε παχύσαρκους ασθενείς (Madamanchi *et al.*, 2014; Mueller *et al.*, 2019).

Βασικό πυλώνα στη διερεύνηση της καρδιακής ανεπάρκειας αποτελεί το υπερηχοκαρδιογράφημα, το οποίο παρέχει ουσιαστικές δομικές και λειτουργικές πληροφορίες

και αποτελεί την κύρια απεικονιστική εξέταση για την επιβεβαίωση της διάγνωσης (McDonagh TA *et al.*, 2022). Μέσω αυτού αξιολογείται το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF), η παρουσία υπερτροφίας της ΑΚ, ομόκεντρης ή έκκεντρης, οι διαστάσεις και ο όγκος της αριστερής κοιλίας, καθώς και πιθανές διαταραχές της κινητικότητας των τοιχωμάτων, οι οποίες μπορεί να υποδηλώνουν υποκείμενη στεφανιαία νόσο ή μυοκαρδιοπάθεια. Παράλληλα, εκτιμώνται η συστολική λειτουργία της δεξιάς κοιλίας, η λειτουργία των καρδιακών βαλβίδων, η πιθανή παρουσία πνευμονικής υπέρτασης και οι δείκτες της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας (Nagueh *et al.*, 2016; Galderisi *et al.*, 2017; Lancellotti *et al.*, 2017).

Το υπερηχοκαρδιογράφημα έχει ιδιαίτερη σημασία για την ταξινόμηση των ασθενών σε φαινοτύπους καρδιακής ανεπάρκειας με βάση το LVEF. Η φαινοτυπική αυτή ταξινόμηση, όπως περιγράφηκε νωρίτερα (HF_rEF, HF_mrEF, HF_pEF) προσδίδει άμεση διαγνωστική, προγνωστική και θεραπευτική σημασία (McDonagh TA *et al.*, 2022). Ειδικά στην HF_pEF, η διάγνωση δεν βασίζεται μόνο στη διατήρηση του LVEF, αλλά απαιτεί την παρουσία συμπτωμάτων ή σημείων ΚΑ σε συνδυασμό με αντικειμενικά στοιχεία δομικής ή λειτουργικής καρδιακής διαταραχής, όπως η αυξημένη μάζα της αριστερής κοιλίας, η διάταση του αριστερού κόλπου, η διαστολική δυσλειτουργία ή οι αυξημένες πιέσεις πλήρωσης (Nagueh *et al.*, 2016; McDonagh TA *et al.*, 2022).

Απαραίτητο βήμα για την ορθή διάγνωση αποτελεί η διαφορική διάγνωση της ΧΚΑ από άλλες παθολογικές καταστάσεις. Για τον σκοπό αυτό συνιστάται βασικός εργαστηριακός έλεγχος, ο οποίος περιλαμβάνει γενική αίματος, ουρία, κρεατινίνη, ηλεκτρολύτες, έλεγχο ηπατικής και θυρεοειδικής λειτουργίας, γλυκόζη νηστείας ή HbA1c, λιπιδαιμικό προφίλ, καθώς και έλεγχο του μεταβολισμού του σιδήρου με μέτρηση της φερριτίνης και του κορεσμού της τρανσφερρίνης (TSAT) (McDonagh TA *et al.*, 2022). Ο έλεγχος της φερριτίνης και του TSAT έχει ιδιαίτερη σημασία, καθώς η σιδηροπενία είναι συχνό εύρημα στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και μπορεί να συνυπάρχει ανεξάρτητα από την παρουσία αναιμίας (Anker *et al.*, 2009; von Haehling *et al.*, 2019). Σε επιλεγμένους ασθενείς, ιδίως όταν υπάρχει υποψία μυοκαρδιακής βλάβης ή ισχαιμικής αιτιολογίας, μπορεί να είναι χρήσιμος και ο προσδιορισμός των καρδιακών τροπονινών (McDonagh TA *et al.*, 2022).

Τέλος, η ακτινογραφία θώρακος μπορεί να προσφέρει στοιχεία υπέρ της διάγνωσης της ΚΑ, όπως καρδιομεγαλία, πνευμονική αγγειακή συμφόρηση, διάμεσο ή κυψελιδικό πνευμονικό οίδημα, Kerley B lines και πλευριτικές συλλογές, ενώ παράλληλα συμβάλλει στη διερεύνηση άλλων αιτιών δύσπνοιας, όπως πνευμονικές παθήσεις ή λοιμώξεις του αναπνευστικού (Mant

et al., 2009; McDonagh TA *et al.*, 2022). Μετά την επιβεβαίωση της διάγνωσης, ακολουθεί η διερεύνηση της υποκείμενης αιτιολογίας της ΧΚΑ, καθώς η αναγνώριση της αιτίας έχει καθοριστική σημασία για την πρόγνωση και την επιλογή της θεραπείας. Σε ασθενείς με υποψία ισχαιμικής καρδιοπάθειας μπορεί να απαιτηθεί αξονική στεφανιογραφία, δοκιμασία ισχαιμίας ή επεμβατική στεφανιογραφία, ενώ σε περιπτώσεις όπου απαιτείται περαιτέρω χαρακτηρισμός του μυοκαρδίου, η καρδιακή μαγνητική τομογραφία αποτελεί πολύτιμο συμπληρωματικό εργαλείο για την ανίχνευση ίνωσης, φλεγμονής, ουλής ή διηθητικών μυοκαρδιοπαθειών (Ferreira *et al.*, 2018; Schulz-Menger *et al.*, 2020; McDonagh TA *et al.*, 2022).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΧΡΟΝΙΑΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της Χρόνιας ΚΑ στοχεύει στη βελτίωση των συμπτωμάτων, στη μείωση των νοσηλειών και της θνητότητας, καθώς και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας, η θεραπεία εξατομικεύεται με βάση τον φαινότυπο της καρδιακής ανεπάρκειας, το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, την παρουσία συννοσηροτήτων και την ανοχή του ασθενούς στη φαρμακευτική αγωγή (McDonagh TA *et al.*, 2022; McDonagh *et al.*, 2023).

Στους ασθενείς με ΚΑ με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFrEF), η θεραπεία βασίζεται σε φαρμακευτικά σχήματα που τροποποιούν την πορεία της νόσου και έχουν αποδεδειγμένο όφελος στην επιβίωση και στη μείωση των νοσηλειών. Οι βασικοί θεραπευτικοί πυλώνες περιλαμβάνουν την αναστολή του συστήματος RAAS, την αναστολή της υπερδραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, τον αποκλεισμό των υποδοχέων αλατοκορτικοειδών και την αναστολή του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 (SGLT2) (McDonagh TA *et al.*, 2022; McDonagh *et al.*, 2023).

Η θεμελιώδης φαρμακευτική αγωγή της HFrEF περιλαμβάνει αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης (Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor, ACE-I) ή, όπου ενδείκνυται, αναστολέα υποδοχέων αγγιοτενσίνης-νεπριλυσίνης (Angiotensin Receptor-Nepilysin Inhibitor, ARNI), β-αποκλειστή, ανταγωνιστή υποδοχέων αλατοκορτικοειδών (Mineralocorticoid Receptor Antagonist, MRA) και αναστολέα SGLT2. Η σακουμιπτριλή/βαλσαρτάνη, μέσω της συνδυασμένης αναστολής του υποδοχέα της αγγιοτενσίνης και της νεπριλυσίνης, ενισχύει τις ευεργετικές δράσεις των νατριουρητικών πεπτιδίων και έχει δείξει ανωτερότητα έναντι της εναλαπρίλης στη μελέτη PARADIGM-HF (McMurray *et al.*, 2014; Murphy *et al.*, 2020). Αντίστοιχα, οι β-αναστολείς και οι MRAs έχουν τεκμηριωμένο όφελος στη μείωση της θνητότητας και των νοσηλειών σε ασθενείς με HFrEF (Pitt *et al.*, 1999; Hjalmarson *et al.*, 2000; Zannad *et al.*, 2011).

Η προσθήκη αναστολέων SGLT2, όπως η δαπαγλιφλοζίνη και η εμπαγλιφλοζίνη, αποτελεί πλέον αναπόσπαστο μέρος της θεραπείας της HFrEF. Οι μελέτες DAPA-HF και EMPEROR-Reduced υπογράμμισαν το όφελος από τη χρήση των αναστολέων SGLT2, καθώς ανέδειξαν ότι μειώνουν τον κίνδυνο επιδείνωσης της ΚΑ και του καρδιαγγειακού θανάτου, ανεξάρτητα από την παρουσία σακχαρώδους διαβήτη (McMurray *et al.*, 2019; Packer *et al.*, 2020). Επομένως, εφόσον δεν υπάρχουν αντενδείξεις ή προβλήματα ανοχής, η δαπαγλιφλοζίνη ή η εμπαγλιφλοζίνη πρέπει να ενσωματώνεται στο θεραπευτικό σχήμα των ασθενών με HFrEF σε συνδυασμό με ACE-I/ARNI, β-αναστολέα και MRA (McDonagh TA *et al.*, 2022; McDonagh *et al.*, 2023).

Τα διουρητικά χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση των συμπτωμάτων συμφόρησης, όπως η δύσπνοια, τα περιφερικά οίδημα και η κατακράτηση υγρών. Αν και δεν έχουν αποδεδειγμένη επίδραση στη μείωση της θνητότητας, αποτελούν βασικό μέσο ελέγχου της υπερφόρτωσης όγκου σε όλους τους φαινότυπους καρδιακής ανεπάρκειας (McDonagh TA *et al.*, 2022). Σε επιλεγμένους ασθενείς με HFrEF μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν πρόσθετες θεραπείες, όπως η ιβαμπραδίνη σε ασθενείς με φλεβοκομβικό ρυθμό και αυξημένη καρδιακή συχνότητα παρά τη βέλτιστη αγωγή με β-αναστολέα, καθώς και η διγοξίνη σε ορισμένους ασθενείς με επίμονη συμπτωματολογία ή κολπική μαρμαρυγή (Swedberg *et al.*, 2010; McDonagh TA *et al.*, 2022).

Εκτός από τη φαρμακευτική αγωγή, σημαντικό ρόλο έχει η διαχείριση του καρδιακού ρυθμού και η χρήση εμφυτεύσιμων συσκευών σε επιλεγμένους ασθενείς με HFrEF. Ο εμφυτεύσιμος καρδιομετατροπέας-απινιδωτής (Implantable Cardioverter Defibrillator, ICD) χρησιμοποιείται για την πρόληψη του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου σε ασθενείς με αυξημένο αρρυθμολογικό κίνδυνο, ενώ η θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού (Cardiac Resynchronization Therapy, CRT) εφαρμόζεται σε ασθενείς με ηλεκτρική ασυγχρονία, κυρίως όταν υπάρχει διεύρυνση του QRS και αποκλεισμός του αριστερού σκέλους (Bristow *et al.*, 2004; Bardy *et al.*, 2005; Cleland *et al.*, 2005; McDonagh TA *et al.*, 2022). Η CRT μπορεί να εμφυτευθεί είτε ως αυτόνομο σύστημα βηματοδότησης (CRT-P) είτε σε συνδυασμό με απινιδωτή (CRT-D), ανάλογα με τα χαρακτηριστικά και τον συνολικό κίνδυνο του ασθενούς.

Για τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με ήπια μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFmrEF), η θεραπευτική προσέγγιση είναι λιγότερο τεκμηριωμένη συγκριτικά με την HFrEF, καθώς αρκετά δεδομένα προέρχονται από υποαναλύσεις ή μελέτες παρατήρησης. Ωστόσο, οι ασθενείς με HFmrEF φαίνεται να παρουσιάζουν κοινά χαρακτηριστικά με τους ασθενείς με HFrEF, ιδιαίτερα όταν το LVEF βρίσκεται στο χαμηλότερο εύρος της κατηγορίας αυτής

(Savarese *et al.*, 2022). Οι ACE-I, ARBs, β -αναστολείς, MRAs και ARNI ενδέχεται να προσφέρουν όφελος σε επιλεγμένους ασθενείς με HFmrEF, ιδίως όταν υπάρχει προηγούμενο ιστορικό HFrEF ή όταν συνυπάρχουν υπέρταση, στεφανιαία νόσος ή αρρυθμίες (Lund *et al.*, 2012, 2014; McDonagh TA *et al.*, 2022).

Η σημαντικότερη νεότερη εξέλιξη στη θεραπεία της HFmrEF αφορά τους αναστολείς SGLT2. Οι μελέτες EMPEROR-Preserved και DELIVER έδειξαν ότι η εμπαγλιφλοζίνη και η δαπαγλιφλοζίνη μειώνουν τον κίνδυνο επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας ή καρδιαγγειακού θανάτου σε ασθενείς με LVEF >40%, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με HFmrEF (Anker *et al.*, 2021; Solomon *et al.*, 2022). Για τον λόγο αυτό, οι νεότερες οδηγίες της ESC συστήνουν τη χρήση αναστολέων SGLT2 σε ασθενείς με HFmrEF για τη μείωση των νοσηλειών λόγω καρδιακής ανεπάρκειας και του καρδιαγγειακού θανάτου (McDonagh *et al.*, 2023). Τα διουρητικά χρησιμοποιούνται επίσης για τη διαχείριση της συμφόρησης, ανεξάρτητα από το κλάσμα εξώθησης (McDonagh TA *et al.*, 2022).

Όσον αφορά τη χρήση συσκευών σε HFmrEF, τα διαθέσιμα δεδομένα είναι περιορισμένα και δεν υποστηρίζουν τη συστηματική χρήση ICD ή CRT αποκλειστικά με βάση τη διάγνωση της HFmrEF. Παρόλα αυτά, ορισμένοι ασθενείς μπορεί να έχουν λάβει συσκευή λόγω HFrEF και στη συνέχεια να παρουσιάζουν βελτίωση του LVEF. Στις περιπτώσεις αυτές, η απόφαση εξατομικεύεται, λαμβάνοντας υπόψη το ιστορικό αρρυθμιών, την αιτιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας, τη διάρκεια της βελτίωσης του LVEF και τον συνολικό κίνδυνο του ασθενούς (Ponikowski *et al.*, 2016; McDonagh TA *et al.*, 2022). Επιπλέον, σε ασθενείς με ΚΑ και βελτιωμένο κλάσμα εξώθησης, η διακοπή της θεραπείας μπορεί να οδηγήσει σε υποτροπή της συστολικής δυσλειτουργίας, γεγονός που υποστηρίζει τη συνέχιση της φαρμακευτικής αγωγής όταν αυτή είναι καλά ανεκτή (Halliday *et al.*, 2019).

Η καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF) αποτελεί ετερογενές κλινικό σύνδρομο, στο οποίο η θεραπεία εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την αναγνώριση και αντιμετώπιση των υποκείμενων φαινοτύπων και συννοσηροτήτων. Σε αντίθεση με την HFrEF, αρκετές παλαιότερες τυχαιοποιημένες μελέτες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στην HFrEF δεν απέδειξαν σαφές όφελος στη μείωση της θνητότητας στους ασθενείς με HFpEF (Pitt *et al.*, 1999; Yusuf *et al.*, 2004; Massie *et al.*, 2008; Solomon *et al.*, 2022). Ωστόσο, σε ορισμένες μελέτες παρατηρήθηκε μείωση των νοσηλειών λόγω καρδιακής ανεπάρκειας ή πιθανό όφελος σε υποομάδες ασθενών, ιδιαίτερα σε εκείνους με LVEF στο χαμηλότερο εύρος του φάσματος της HFpEF (Pitt *et al.*, 1999; Solomon *et al.*, 2022).

Η πιο ισχυρή φαρμακευτική εξέλιξη στην HFpEF αφορά τους αναστολείς SGLT2. Η μελέτη EMPEROR-Preserved έδειξε ότι η εμπαγλιφλοζίνη μειώνει το σύνθετο καταληκτικό σημείο καρδιαγγειακού θανάτου ή νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, κυρίως μέσω της μείωσης των νοσηλείων (Anker *et al.*, 2021). Αντίστοιχα, η μελέτη DELIVER έδειξε ότι η δαπαγλιφλοζίνη μειώνει τον κίνδυνο επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας ή καρδιαγγειακού θανάτου σε ασθενείς με ήπια μειωμένο ή διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (Solomon *et al.*, 2022). Με βάση τα δεδομένα αυτά, οι αναστολείς SGLT2 αποτελούν πλέον βασική θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με HFpEF, ανεξάρτητα από την παρουσία σακχαρώδους διαβήτη (McDonagh *et al.*, 2023).

Στους ασθενείς με HFpEF, τα διουρητικά χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση των συμπτωμάτων συμφόρησης και τη διαχείριση της υπερφόρτωσης όγκου. Παράλληλα, η θεραπεία πρέπει να εστιάζει στην αντιμετώπιση των συννοσηροτήτων, όπως η αρτηριακή υπέρταση, η στεφανιαία νόσος, η κολπική μαρμαρυγή, η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η χρόνια νεφρική νόσος, οι βαλβιδοπάθειες και η αμυλοείδωση (McDonagh TA *et al.*, 2022; McDonagh *et al.*, 2023). Η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, ο έλεγχος της καρδιακής συχνότητας, η αποσυμφόρηση και η αναγνώριση ειδικών αιτιών αποτελούν κεντρικά στοιχεία της θεραπευτικής στρατηγικής.

Σημαντικό ρόλο στη συνολική αντιμετώπιση της ΧΚΑ έχει και η μη φαρμακευτική παρέμβαση. Η άσκηση και η καρδιακή αποκατάσταση μπορούν να βελτιώσουν τη λειτουργική ικανότητα και την ποιότητα ζωής των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ στους ασθενείς με HFpEF και παχυσαρκία ο συνδυασμός άσκησης και απώλειας βάρους μπορεί να προσφέρει πρόσθετο όφελος (Pandey *et al.*, 2015; Kitzman *et al.*, 2016). Παράλληλα, η εκπαίδευση του ασθενούς, η συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή, η παρακολούθηση του σωματικού βάρους και η έγκαιρη αναγνώριση σημείων απορρύθμισης αποτελούν βασικά στοιχεία της μακροχρόνιας φροντίδας (McDonagh TA *et al.*, 2022).

Τέλος, η αντιμετώπιση της σιδηροπενίας αποτελεί σημαντική πτυχή της θεραπείας της ΧΚΑ, ιδιαίτερα σε συμπτωματικούς ασθενείς με HFpEF ή HFmrEF. Η σιδηροπενία σχετίζεται με μειωμένη ικανότητα άσκησης, χειρότερη ποιότητα ζωής και αυξημένο κίνδυνο νοσηλείας, ανεξάρτητα από την παρουσία αναιμίας (Anker *et al.*, 2009; von Haehling *et al.*, 2019). Η ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου σε κατάλληλα επιλεγμένους ασθενείς μπορεί να βελτιώσει τα συμπτώματα, τη λειτουργική ικανότητα και την ποιότητα ζωής, ενώ σε ορισμένες μελέτες έχει συσχετιστεί με μείωση των νοσηλείων λόγω καρδιακής ανεπάρκειας (Anker *et al.*, 2009; Ponikowski *et al.*, 2016; McDonagh *et al.*, 2023).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

5.1 Στόχοι Διπλωματικής Εργασίας

Η παρούσα εργασία αποτελεί μια αναδρομική μελέτη στην οποία μελετήθηκαν ασθενείς με χρόνια ΚΑ που παρακολουθούνται στο τριτοβάθμιο Ιατρείο ΚΑ της Β' Καρδιολογικής Κλινικής στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων.

Στόχος της εργασίας ήταν να μελετηθούν οι φαινότυποι των ασθενών με χρόνια ΚΑ στη διάρκεια ενός έτους, να καταγραφούν σε κάθε φαινότυπο τα βασικά χαρακτηριστικά (δημογραφικά, κλινικά, εργαστηριακά και υπερηχοκαρδιογραφικά) που σχετίζονται με την ΚΑ, οι συν-νοσηρότητες, καθώς οι διάφορες θεραπευτικές παρεμβάσεις, είτε αυτές αφορούσαν την φαρμακευτική αγωγή ή την χρήση κάποιας συσκευής ρυθμού για πρωτογενή ή δευτερογενή πρόληψη. Επιπρόσθετα, αναζητήθηκαν συσχετίσεις μεταξύ σημαντικών παραμέτρων σε κάθε ομάδα.

Σε όλους τους ασθενείς καταγράφηκαν τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, ο τύπος και τα αίτια της ΚΑ, οι βιοχημικές εξετάσεις, οι βασικοί υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες, καθώς και οι θεραπευτικές παρεμβάσεις. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε με δεδομένα ασθενών κατά το χρονικό διάστημα 1-1-2021 και 31-12-2021.

5.2 Σχεδιασμός Μελέτης

Η μελέτη αυτή αποτελεί μια αναδρομική καταγραφή στην οποία συμμετείχαν 313 ασθενείς με ΧΚΑ. Οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη ήταν ασθενείς που παρακολουθούνται στο Τακτικό Ιατρείο ΚΑ της Β' Καρδιολογικής Κλινικής στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων. Το χρονικό πλαίσιο στο οποίο αφορούσε η καταγραφή των ασθενών ήταν από την 1η Ιανουαρίου 2021 μέχρι 31η Δεκεμβρίου 2021.

Η διάγνωση της ΧΚΑ πραγματοποιήθηκε με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESC του 2021. Από την καταγραφή αποκλείστηκαν 45 ασθενείς που είχαν πολλές ελλείψεις σε στοιχεία που αφορούσαν τις κλινικές μεταβλητές, τη φαρμακευτική αγωγή, τον εργαστηριακό ή βιοχημικό έλεγχο, καθώς και ασθενείς που δεν έτυχαν επανελέγχου κατά τη διάρκεια του 2021.

Ο αποκλεισμός τους ήταν αναγκαίος, καθώς τα δεδομένα αυτά θεωρούνται απολύτως απαραίτητα για τη μελέτη.

5.3 Συλλογή Δεδομένων

Η λήψη των δεδομένων για κάθε ασθενή πραγματοποιήθηκε από τον θεράποντα ιατρό κατά την διάρκεια των επισκέψεων του στο τακτικό ιατρείο ΚΑ. Τα δεδομένα καταχωρήθηκαν αρχικά στο ηλεκτρονικό ιατρικό αρχείο που διατίθεται για τον κάθε ασθενή στο ηλεκτρονικό σύστημα καταχώρησης του Νοσοκομείου και στη συνέχεια, καταχωρήθηκαν σε βάση δεδομένων που δημιουργήθηκε για τους σκοπούς της μελέτης.

5.4 Μεταβλητές που μελετήθηκαν

Τα δεδομένα που καταγράφηκαν ήταν:

1. δημογραφικές πληροφορίες όπως η ηλικία και το φύλο, την αιτιολογία της ΚΑ (ισχαιμική, βαλβιδοπάθεια, διατακτική ή κάποιου άλλου είδους μυοκαρδιοπάθεια ή ταχυμυοκαρδιοπάθεια)
2. συν-νοσηρότητες όπως ο διαβήτης και η ΚΜ, για την οποία έγινε διαχωρισμός σε παροξυσμική ή χρόνια
3. εργαστηριακές παράμετροι που λήφθηκαν μετά από διεξαγωγή εργαστηριακών εξετάσεων κατά την επίσκεψη των ασθενών στο ιατρείο ΚΑ. Καταγράφηκαν:
 - a. τα ηπατικά ένζυμα ALT, AST, η ολική χολερυθρίνη
 - b. το νάτριο ορού
 - c. η κρεατινίνη
 - d. το eGFR με χρήση της εξίσωσης MDRD GFR (www.mdcalc.com/calc/76/mdrd-gfr-equation)
 - e. το BNP
 - f. η αλβουμίνη
 - g. η φερριτίνη
 - h. η αιμοσφαιρίνη και
 - i. τα λευκά αιμοσφαίρια
4. Υπερηχοκαρδιογραφικές μετρήσεις από την τελευταία μελέτη ECHO που ήταν καταγεγραμμένη στο σύστημα. Από εκεί έγινε εξαγωγή των βασικών μετρήσεων όπως το LVEF (δείκτης συστολικής λειτουργίας της ΑΚ), το TAPSE (δείκτης συστολικής

λειτουργίας της ΔΚ), καθώς και τη σοβαρότητα της ανεπάρκειας στη μιτροειδή και την τριγλώχινα βαλβίδα

5. Η εξατομικευμένη φαρμακευτική αγωγή των ασθενών με έμφαση στις βασικές κατηγορίες φαρμάκων της ΚΑ, όπως ACE/ARB, β-αποκλειστές και MRA (για τα οποία καταχωρήθηκε και η φαρμακευτική ουσία που συνταγογραφήθηκε αλλά και η δοσολογία του φαρμάκου ανά ημέρα). Επίσης, για τις κατηγορίες των ARNI, SGLT2i, Ivabradine, Furosemide, Torasemide, θειαζιδικά διουρητικά, έγινε καταγραφή της δοσολογίας ανά ημέρα. Για άλλα διουρητικά φάρμακα (Amiloride και Metolazone) και τα DOAC πραγματοποιήθηκε για τους ασθενείς απλή καταγραφή λήψης ή όχι του φαρμάκου
6. Προηγμένες θεραπείες για την ΚΑ, όπως η χρήση συσκευών ρυθμού (ICD, CRT και απλός βηματοδότης), η διακαθετηριακή αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας (Transcatheter Aortic Valve Implantation - TAVI), η διακαθετηριακή επιδιόρθωση της μιτροειδούς βαλβίδας (Mitral-transcatheter edge-to-edge- repair ή M-TEER), η ενδοφλέβια έγχυση ινοτρόπων (πχ levosimendan) και η ένταξη σε προμεταμοσχευτικό έλεγχο.

5.5 Στατιστική Ανάλυση

Αρχικά διερευνήθηκε αν οι διάφορες συνεχείς μεταβλητές παρουσίαζαν κανονική κατανομή. Η κανονικότητα της κατανομής των συνεχών μεταβλητών ελέγχθηκε με τη δοκιμασία Shapiro–Wilk και πραγματοποιήθηκαν λογαριθμικοί μετασχηματισμοί όπου αυτό ήταν απαραίτητο. Οι κανονικά κατανεμημένες μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσος όρος $\pm$ τυπική απόκλιση (SD) και συγκρίθηκαν με παραμετρικές μεθόδους (t-test δύο δειγμάτων, ανάλυση διασποράς ANOVA). Οι μη κανονικά κατανεμημένες ή διατάξιμες μεταβλητές παρουσιάζονται ως διάμεσος [ενδοτεταρτημοριακό εύρος, IQR] και συγκρίθηκαν με μη παραμετρικές μεθόδους (Mann–Whitney U για δύο ομάδες, Kruskal–Wallis για τρεις ομάδες, με post-hoc συγκρίσεις ανά ζεύγη και διόρθωση κατά Bonferroni). Για τις κατηγορικές μεταβλητές, εφαρμόστηκαν μετρήσεις συχνότητας και ποσοστά. Η σύγκριση των ποιοτικών χαρακτηριστικών έγινε με τη δοκιμασία χ^2 . Οι συσχετίσεις μεταξύ συνεχών μεταβλητών εκτιμήθηκαν με τον συντελεστή ρ του Spearman. Για τη διερεύνηση των ανεξάρτητων παραγόντων που σχετίζονται με τον φαινότυπο HFrEF εφαρμόστηκε πολυπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση.

Ως όριο στατιστικής σημαντικότητας θεωρήθηκαν οι τιμές $P < 0,05$. Οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το λογισμικό Statistical Package for Social Sciences (SPSS) v29.0.1.0 (SPSS IBM Corporation, Armonk, New York, USA).

Πριν την ανάλυση πραγματοποιήθηκε έλεγχος ποιότητας των δεδομένων, φυσιολογικά αδύνατες τιμές (π.χ. νάτριο < 100 mEq/L, χολερυθρίνη > 20 mg/dL, λευκωματίνη > 10 g/dL, TAPSE > 5 cm) θεωρήθηκαν σφάλματα καταχώρησης και εξαιρέθηκαν, ενώ οι τιμές των λευκών αιμοσφαιρίων εναρμονίστηκαν σε $\times 10^3/\mu\text{L}$.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Μετά τη στατιστική ανάλυση που πραγματοποιήθηκε για το σύνολο των 313 ασθενών με ΧΚΑ, προέκυψαν τα παρακάτω αποτελέσματα. Η κατάταξη σε φαινοτύπους έγινε με βάση το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF), σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESC 2021: HFrEF (LVEF $\leq$ 40%), HFmrEF (LVEF 41–49%) και HFpEF (LVEF $\geq$ 50%).

6.1 Δημογραφικά και Βασικά Χαρακτηριστικά του πληθυσμού

Πίνακας 1. Δημογραφικά και Βασικά Χαρακτηριστικά

Χαρακτηριστικό	Σύνολο Ασθενών (n = 313)	Εύρος
Άρρεν Φύλο, n (%)	204 (65,2%)	
Ηλικία, έτη	70,1 (11,2)	29 - 91
LVEF, %	43,0 (15,2)	10 - 75
LVEF <50%, n (%)	168 (53,4)	
Ισχαιμική ΚΑ, n (%)	191 (61,0%)	
Διατακτική Μυοκαρδιοπάθεια, n (%)	68 (21,7%)	
Βαλβιδοπάθεια, n (%)	27 (8,6%)	
Άλλη Μυοκαρδιοπάθεια, n (%)	23 (7,3%)	
Ταχυμυοκαρδιοπάθεια, n (%)	4 (1,3%)	
ΣΔ, n (%)	129 (41,2%)	
Μόνιμη ΚΜ, n (%)	91 (29,1%)	
Παροξυσμική ΚΜ, n (%)	33 (10,5%)	
Χωρίς Ιστορικό ΚΜ, n (%)	188 (60,1%)	
HFrEF, n (%)	148 (47,3%)	
HFmrEF, n (%)	22 (7,0%)	
HFpEF, n (%)	143 (45,7%)	

Η πλειοψηφία των συμμετεχόντων ήταν άνδρες (65.2%). Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 70 έτη, αρκετά μικρότερη από τη μέση ηλικία που αναφέρεται σε καταγραφές και μεγάλες κλινικές μελέτες (75-76 έτη). Το εύρος των ηλικιών των ασθενών είναι πολύ μεγάλο, από 29

έως 91 έτη, καταδεικνύοντας το μεγάλο φάσμα ασθενών που παρακολουθούνται από το Ιατρείο αυτό.

Από το σύνολο των 313 ασθενών, ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών (το 41,2%) πάσχει από ΣΔ. Το ποσοστό αυτό φαίνεται να είναι μεγαλύτερο από τη συχνότητα του διαβήτη στο γενικό πληθυσμό (περίπου 15%) ή ακόμη και σε μεγάλες μελέτες ΚΑ (30-35%). Ένα παρόμοιο ποσοστό ασθενών (39,6%) πάσχει από ΚΜ. Η πλειοψηφία αυτών έχει μόνιμη ΚΜ (29.1% του συνόλου των ασθενών).

Όσον αφορά τα αίτια της ΚΑ, η ισχαιμική ΚΑ φαίνεται να αποτελεί το συχνότερο αίτιο μεταξύ των συμμετεχόντων (61%), με την διατακτική μυοκαρδιοπάθεια να ακολουθεί με ποσοστό 21,7%, ενώ οι βαλβιδοπάθειες και άλλες μορφές μυοκαρδιοπάθειας αντιπροσωπεύονται από μικρότερα ποσοστά των συμμετεχόντων.

6.2 Φαινοτυπική κατανομή του πληθυσμού

Με βάση το κλάσμα εξώθησης (μέση τιμή $43,0 \pm 15,2\%$), ο πληθυσμός κατανεμήθηκε σε **HFrEF: 145 ασθενείς (46,3%), HFpEF: 146 ασθενείς (46,6%) και HFmrEF: 22 ασθενείς (7,0%).**

Η σαφής υπεροχή των φαινοτύπων με μειωμένο και διατηρημένο ΚΕ και η μικρή συχνότητα του ενδιάμεσου φαινοτύπου είναι συμβατές με τα διεθνείς καταγραφές ΚΑ. Ειδικότερα φαίνεται ότι περίπου οι μισοί ασθενείς που παρακολουθούνται στο Ιατρείο ΚΑ, και συγκεκριμένα το 45,7% αυτών, είχαν διατηρημένο ΚΕ, γεγονός που είναι σε αντιστοιχία με την επικρατούσα άποψη για τους ασθενείς με ΚΑ που βρίσκονται εκτός Νοσοκομείου.

6.3 Μελέτη ασθενών με ΚΑ με μειωμένο ΚΕ (HFrEF)

Μεταξύ των 146 ασθενών με HFrEF, τα $\frac{3}{4}$ των ασθενών και συγκεκριμένα το 74,0% αυτών ήταν άνδρες ($p < 0,05$ vs γυναίκες).

Φαινότυπο HFrEF είχαν περίπου οι μισοί άνδρες (108/204, δηλαδή το 52,9%) που συμμετείχαν στη μελέτη, ενώ αντίθετα μόνο το $\frac{1}{3}$ των γυναικών (38/109, δηλαδή το 34,9%).

Μεταξύ των ασθενών με HFrEF, υπήρχαν διαφορές ως προς τα αίτια (Πίνακας 2). Συχνότερο αίτιο ήταν η ισχαιμική ΚΑ (90/146, και συνεπώς το 61,6%), ενώ ακολουθεί η διατακτική ΚΑ με σημαντικό αριθμό ασθενών (41/146, το 28,1%). Η βαλβιδοπάθεια αντιστοιχεί σε ένα πολύ μικρό ποσοστό (6,1%), ενώ κανείς ασθενής δεν είχε ταχυμυοκαρδιοπάθεια.

Πίνακας 2. Αίτια ΚΑ στους ασθενείς με HFrEF

Χαρακτηριστικό	Σύνολο Ασθενών (n = 146)
Ισχαιμική ΚΑ, n (%)	90 (61,6%)
Διατακτική Μυοκαρδιοπάθεια, n (%)	41 (28,1%)
Βαλβιδοπάθεια, n (%)	9 (6,2%)
Άλλη Μυοκαρδιοπάθεια, n (%)	6 (4,1%)

Μεταξύ των 146 ασθενών με HFrEF, η κατανομή των συν-νοσηροτήτων φαίνεται στον Πίνακα 3. Περίπου οι μισοί (n=67, το 45,9%) έπασχαν από ΣΔ. Τα δεδομένα της μελέτης έδειξαν ότι δεν υπάρχει σημαντική συσχέτιση του ΣΔ με την HFrEF. Οι μισοί από τους ασθενείς με ΣΔ (67/129), δηλαδή το 51,9% αυτών παρουσίαζε HFrEF ($P > 0,05$, NS).

Μεταξύ των 146 ασθενών με HFrEF, 53 (36,3%) είχαν διαγνωστεί με ΚΜ. Συγκεκριμένα το 27,4% είχε μόνιμη ΚΜ, ενώ το 8,9% αυτών (N=13) είχαν παροξυσμική ΚΜ. Από τα δεδομένα της μελέτης, φαίνεται ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση της παρουσίας ή του τύπου της ΚΜ με την HFrEF ($P > 0,05$ NS).

Συνολικά 105 (71,9%) από τους ασθενείς με HFrEF, είχαν κάποιου βαθμού ανεπάρκεια της μιτροειδούς. Συγκεκριμένα το 48,6% είχε ήπια ανεπάρκεια, ενώ το 23,3% αυτών (N=34) είχαν μέτρια ή σοβαρή ανεπάρκεια, γεγονός που τους κάνει ακόμη και υποψήφιους για θεραπευτική παρέμβαση με M-TEER στο μέλλον (εφόσον βέβαια πληρούν και άλλα κριτήρια). Από τα δεδομένα της μελέτης, προκύπτει ισχυρή και στατιστικά σημαντική συσχέτιση της σοβαρότητας της ανεπάρκειας μιτροειδούς με τη HFrEF ($P < 0,001$).

Μεταξύ των 146 ασθενών με HFrEF, 108 (74,0%) είχαν κάποιου βαθμού ανεπάρκεια της τριγλώχινας. Συγκεκριμένα το 54,8% είχε ήπια ανεπάρκεια, ενώ το 19,2% αυτών (N=28) είχαν μέτρια ή σοβαρή ανεπάρκεια, γεγονός που τους κάνει ακόμη και υποψήφιους για θεραπευτική παρέμβαση με T-TEER στο μέλλον (εφόσον βέβαια πληρούν και άλλα κριτήρια). Από τα δεδομένα της μελέτης, φαίνεται να υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση της σοβαρότητας της ανεπάρκειας τριγλώχινας με την HFrEF ($P = 0,001$).

Πίνακας 3. Συσχέτιση διάφορων συν-νοσηροτήτων με την HFrEF

Συν-νοσηρότητες στη HFrEF	Από το σύνολο ασθενών (n= 146)	P
Σακχαρώδης Διαβήτης, n (%)	67 (45,9%)	NS 0,508
Κολπική Μαρμαρυγή, n (%)	53 (36,3%)	
Μόνιμη, n (%)	40 (27,4%)	
Παροξυσμική, n (%)	13 (8,9%)	<0,001
Ανεπάρκεια μιτροειδούς	104 (71,2%)	
Ήπια	71 (48,6%)	

Μέτρια	17 (11,6%)	0,002
Σοβαρή	17 (11,6%)	
Ανεπάρκεια τριγλώχινας	108 (74,0%)	
Ήπια	80 (54,8%)	
Μέτρια	18 (12,3%)	
Σοβαρή	10 (6,8%)	

6.4 Μελέτη ασθενών με ΚΑ με ήπια μειωμένο ΚΕ (HFmrEF)

Μεταξύ των 22 ασθενών με HFmrEF, η συντριπτική πλειοψηφία ήταν άνδρες (N=17, 77.3%, $p<0,05$ vs γυναίκες). Όπως και στη HFrEF, το άρρεν φύλο υπερτερεί και στην περίπτωση της HFmrEF.

Όπως και στους ασθενείς με HFrEF, και μεταξύ των ασθενών με HFmrEF, συχνότερο αίτιο ήταν η ισχαιμική ΚΑ (15/22, και συνεπώς το 68,2%), ενώ ακολουθεί η διατακτική ΚΑ (μόλις 3/22, στο 13,6%) και άλλες μυοκαρδιοπάθειες (επίσης 3/22, 13,6%). Κανείς ασθενής δεν είχε βαλβιδοπάθεια.

Μεταξύ των 22 ασθενών με HFmrEF, η κατανομή των συν-νοσηροτήτων φαίνεται στον Πίνακα 4. Μεταξύ των 22 ασθενών με HFmrEF, το 40,9% (n=9) έπασχαν από ΣΔ. Τα δεδομένα της μελέτης έδειξαν ότι δεν υπάρχει σημαντική συσχέτιση του ΣΔ με την HFmrEF ($p>0,05$).

Από τους 22 ασθενείς με HFmrEF, οι 10 (45,5%) δεν πάσχουν από κολπική μαρμαρυγή, ενώ 8 ασθενείς εμφανίζουν μόνιμη και 4 παροξυσμική ΚΜ ($P>0,05$ NS).

Μεταξύ των 22 ασθενών με HFmrEF, 11 (50.0%) είχαν κάποιου βαθμού ανεπάρκεια της μιτροειδούς. Από αυτούς η συντριπτική πλειοψηφία 9/11 είχε μόνο ήπια ανεπάρκεια. Δεν προέκυψε σημαντική συσχέτιση της σοβαρότητας της ανεπάρκειας μιτροειδούς με τη HFmrEF ($P>0,05$ NS).

Από τους 22 ασθενείς με HFmrEF, οι 13 (59,1%) είχαν κάποιου βαθμού ανεπάρκεια της τριγλώχινας. Σχεδόν όλοι, οι 12/13 είχαν ήπια ανεπάρκεια, καταδεικνύοντας ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση της σοβαρότητας της ανεπάρκειας τριγλώχινας με την HFmrEF ($P>0,05$ NS).

Πίνακας 4. Συσχέτιση διάφορων συν-νοσηροτήτων με την HFmrEF

Συν-νοσηρότητες στη HFmrEF	Από το σύνολο ασθενών (n= 22)	P
Σακχαρώδης Διαβήτης, n (%)	9 (40,9%)	0,962
Κολπική Μαρμαρυγή, n (%)	12 (54,5%)	0,276
Μόνιμη, n (%)	8 (36,4%)	

Παροξυσμική, n (%)	4 (18,2%)	
Ανεπάρκεια μιτροειδούς	11 (50,0%)	0,435
Ήπια	9 (40,9%)	
Μέτρια	2 (9,1%)	
Ανεπάρκεια τριγλώχινας	13 (59,1%)	0,651
Ήπια	12 (54,5%)	
Μέτρια	0	
Σοβαρή	1 (4,5%)	

6.5 Μελέτη ασθενών με ΚΑ με διατηρημένο ΚΕ (HFpEF)

Μεταξύ των 145 ασθενών με HFpEF, 66 (45,5%) ήταν γυναίκες και 79 (44,5%) ήταν άνδρες ($p<0,05$), σε αντίθεση με αυτό που συμβαίνει στη HFpEF όπου κυριαρχούν οι άντρες.

HFpEF είχαν οι 79 από τους 204 άνδρες, δηλαδή το 38,7% των ανδρών, ενώ αντίθετα είχαν 60 από τις 109 γυναίκες, δηλαδή το 60,6% των γυναικών (60/109), γεγονός που συμφωνεί με την επικρατούσα άποψη ότι στην καθημερινή κλινική πρακτική οι γυναίκες πάσχουν κύρια από HFpEF.

Μεταξύ των ασθενών με HFpEF, υπήρχαν σημαντικές διαφορές ως προς τα αίτια (Πίνακας 5). Συχνότερο αίτιο ήταν και πάλι η ισχαιμική ΚΑ (86/145, και συνεπώς στο 59,3%), ενώ ακολουθεί η διατατική ΚΑ με σημαντικό αριθμό ασθενών (24/145, στο 16,6%), η βαλβιδοπάθεια (18/145, στο 12,4%), και άλλες μορφές μυοκαρδιοπάθειας (14/145, στο 9,7%).

Πίνακας 5. Αίτια ΚΑ στους ασθενείς με HFpEF

Χαρακτηριστικό	Σύνολο Ασθενών (n = 145)
Ισχαιμική ΚΑ, n (%)	86 (59,3%)
Διατατική Μυοκαρδιοπάθεια, n (%)	24 (16,6%)
Βαλβιδοπάθεια, n (%)	18 (12,4%)
Άλλη Μυοκαρδιοπάθεια, n (%)	14 (9,7%)
Ταχυμυοκαρδιοπάθεια, n (%)	3 (2,1%)

Μεταξύ των 145 ασθενών με HFpEF, περίπου το 1/3 (n=52, το 35,9%) έπασχαν από ΣΔ. Τα δεδομένα της μελέτης έδειξαν ότι δεν υπάρχει σημαντική συσχέτιση του ΣΔ με την HFpEF. Από τους 129 ασθενείς με ΣΔ, το 40,6% (52) αυτών παρουσίαζε HFpEF ($P>0,05$, NS).

Μεταξύ των 145 ασθενών με HFpEF, 59 (40,7%) είχαν διαγνωστεί με ΚΜ. Συγκεκριμένα το 29,7% (n=43) είχε μόνιμη ΚΜ, και το 11,0% αυτών (n=16) είχαν παροξυσμική ΚΜ. Από τα δεδομένα της μελέτης, φαίνεται ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση της παρουσίας ή του τύπου της ΚΜ με την HFpEF ($P>0,05$ NS).

Μεταξύ των 145 ασθενών με HFrEF, 73 (50,3%) είχαν κάποιου βαθμού ανεπάρκεια της μιτροειδούς. Συγκεκριμένα το 32,4% είχε ήπια ανεπάρκεια, ενώ το 17,9% αυτών (n=26) είχαν μέτρια ή σοβαρή ανεπάρκεια, γεγονός που τους κάνει ακόμη και υποψήφιους για θεραπευτική παρέμβαση με M-TEER στο μέλλον (εφόσον βέβαια πληρούν και άλλα κριτήρια). Από τα δεδομένα της μελέτης, προκύπτει ισχυρή και στατιστικά σημαντική συσχέτιση της σοβαρότητας της ανεπάρκειας μιτροειδούς με τη HFrEF (P=0,005).

Μεταξύ των 145 ασθενών με HFpEF, 76 (52,4%) είχαν κάποιου βαθμού ανεπάρκεια της τριγλώχινας. Συγκεκριμένα το 40,7% είχε ήπια ανεπάρκεια, ενώ το 11,7% αυτών (n=17) είχαν μέτρια ή σοβαρή ή μαζική ανεπάρκεια, γεγονός που τους κάνει ακόμη και υποψήφιους για θεραπευτική παρέμβαση με T-TEER στο μέλλον (εφόσον βέβαια πληρούν και άλλα κριτήρια). Από τα δεδομένα της μελέτης, φαίνεται να υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση της σοβαρότητας της ανεπάρκειας τριγλώχινας με την HFpEF (P=0,005).

Πίνακας 6. Συσχέτιση διάφορων συν-νοσηροτήτων με την HFpEF

Συν-νοσηρότητες στη HFpEF	Από το σύνολο ασθενών (n= 145)	P
Σακχαρώδης Διαβήτης, n (%)	52 (35,9%)	0,137
Κολπική Μαρμαρυγή, n (%)	59 (40,7%)	0,944
Μόνιμη, n (%)	43 (29,7%)	
Παροξυσμική, n (%)	16 (11,0%)	
Ανεπάρκεια μιτροειδούς	73 (50,3%)	0,005
Ήπια	47 (32,4%)	
Μέτρια	17 (11,7%)	
Σοβαρή	9 (6,2%)	
Ανεπάρκεια τριγλώχινας	76 (52,4%)	0,005
Ήπια	69 (40,7%)	
Μέτρια	9 (6,2%)	
Σοβαρή	7 (4,8%)	
Μαζική	1 (0,7%)	

6.6 Υπερηχοκαρδιογραφικές παράμετροι ανά φαινότυπο

Η συστολική λειτουργία της ΔΚ, εκτιμώμενη με το TAPSE, διέφερε οριακά μεταξύ των φαινοτύπων (p =0,033), με τη χαμηλότερη τιμή να έχουν οι ασθενείς με HFrEF (διάμεσος 1,8 cm) (Πίνακας 7). Το εύρημα θα μπορούσε να υποδηλώνει συχνότερη συμμετοχή/προσβολή της ΔΚ στο φαινότυπο αυτό, ωστόσο πρέπει να ερμηνεύεται με επιφύλαξη, καθώς η διαφορά ήταν μικρού μεγέθους και το TAPSE ήταν διαθέσιμο σε περιορισμένο αριθμό ασθενών (n=163). Στις post-hoc συγκρίσεις (Bonferroni), η μόνη οριακά σημαντική διαφορά αφορούσε τη σύγκριση μεταξύ HFrEF και HFpEF (p = 0,035).

Σε ότι αφορά τις ανεπάρκειες των κολποκοιλιακών βαλβίδων, η βαρύτητα τόσο της μιτροειδικής όσο και της τριγωνικής ανεπάρκειας, συσχετίστηκε αντιστρόφως με το κλάσμα εξώθησης ($\rho = 0,157$, $p=0,005$ για τη μιτροειδική και $\rho = -0,161$, $p=0,004$ για την τριγωνική ανεπάρκεια). Αυτό δείχνει ότι οι ασθενείς με χαμηλότερο κλάσμα εξώθησης της ΑΚ εμφάνιζαν βαρύτερες λειτουργικές ανεπάρκειες των κολποκοιλιακών βαλβίδων.

6.7 Εργαστηριακές παράμετροι ανά φαινότυπο

Στον Πίνακα 7 παρουσιάζονται οι εργαστηριακές παράμετροι ανά φαινότυπο. Όλες οι μεταβλητές εμφάνισαν μη κανονική κατανομή και παρουσιάζονται ως διάμεσος τιμή [IQR], ενώ πρέπει να σημειωθεί ότι ο αριθμός διαθέσιμων μετρήσεων διέφερε ανά παράμετρο (π.χ. BNP n=100, TAPSE n=163).

Πίνακας 7. Υπερηχοκαρδιογραφικές και εργαστηριακές παράμετροι ανά φαινότυπο ΚΑ.

Παράμετρος	HFrEF (n=145)	HFmrEF (n=22)	HFpEF (n=146)	P
Ηλικία (έτη)	70,0[62,0-76,0]	63,0[56,2-73,5]	74,5[66,0-81,0]	<0,001***
TAPSE (cm)	1,8[1,6-2,2]	2,1[1,6-2,4]	2,0[1,8-2,3]	0,033*
BNP (pg/mL)	537,0[177,0-1063,0]	172,5[117,5-343,0]	205,0[121,5-466,0]	0,030*
eGFR (mL/min/1,73m ²)	60,3[45,5-74,6]	65,2[47,8-80,7]	57,4[47,5-71,0]	0,466
Νάτριο (mEq/L)	138,0[136,0-140,0]	139,0[137,2-140,0]	138,5[137,0-140,0]	0,542
Ολική χολερυθρίνη (mg/dL)	0,9[0,6-1,2]	0,9[0,6-1,2]	0,7[0,6-1,0]	0,101
ALT (U/L)	22,5[16,0-34,0]	21,0[16,2-39,5]	20,0[15,2-25,8]	0,027*
AST (U/L)	26,0[21,0-33,0]	23,5[20,2-37,8]	24,0[20,0-30,0]	0,615
Λευκωματίνη (g/dL)	4,0[3,7-4,3]	4,0[3,8-4,2]	4,0[3,7-4,3]	0,881
Αιμοσφαιρίνη (g/dL)	13,6[12,3-15,0]	13,8[11,8-15,1]	13,2[11,6-14,4]	0,162
Λευκά αιμοσφαίρια ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	7,8[6,5-9,2]	8,4[7,3-10,4]	7,9[6,5-9,5]	0,264

Παράμετρος	HFrEF (n=145)	HFmrEF (n=22)	HFpEF (n=146)	P
Φερριτίνη (ng/mL)	58,0[28,0-117,8]	99,0[46,0-224,0]	53,5[25,8-103,5]	0,046*

Τιμές ως διάμεσος [ενδοτεταρτημοριακό εύρος]. Σύγκριση με δοκιμασία Kruskal–Wallis

* $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$.

Το BNP ήταν σημαντικά αυξημένο στους ασθενείς με HFrEF (διάμεση τιμή 537,0 pg/mL έναντι 205,0 pg/mL στους HFpEF και 172,5 pg/mL στους HFmrEF, $p=0,030$), αντανakλώντας τη μεγαλύτερη αιμοδυναμική επιβάρυνση ανά φαινότυπο. Αξιοσημείωτο είναι ότι, παρά τη στατιστική σημασία στη συνολική σύγκριση, η αυξημένη τιμή BNP στους HFrEF δεν διατήρησε στατιστική σημαντικότητα έναντι των HFpEF μετά τη διόρθωση Bonferroni ($p=0,058$), εύρημα που πρέπει να ληφθεί υπόψη δεδομένου και του μικρού αριθμού διαθέσιμων μετρήσεων BNP.

Στατιστικά σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν επίσης στην ηλικία ($p<0,001$ · οι ασθενείς με HFpEF ήταν σημαντικά μεγαλύτεροι), την ALT ($p=0,027$) και τη φερριτίνη ($p=0,046$). Αντιθέτως, η νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη, eGFR), το νάτριο, η λευκωματίνη, η αιμοσφαιρίνη, τα λευκά αιμοσφαίρια και η AST δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των φαινοτύπων. Στις post-hoc συγκρίσεις ανά ζεύγη (Mann–Whitney με διόρθωση Bonferroni), για την ηλικία οι διαφορές ήταν σημαντικές για HFrEF έναντι HFpEF ($p=0,005$) και HFmrEF έναντι HFpEF ($p=0,005$), ενώ δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ HFrEF και HFmrEF ($p=0,232$). Για την ALT η μόνη σημαντική διαφορά αφορούσε το ζεύγος HFrEF έναντι HFpEF ($p=0,028$), ενώ για τη φερριτίνη μόνο το ζεύγος HFmrEF έναντι HFpEF ($p=0,048$).

6.8 Διαφορές ανά φύλο

Ο πληθυσμός περιλάμβανε 204 άνδρες (65,2%) και 109 γυναίκες (34,8%). Ο φαινότυπος HFrEF ήταν σημαντικά συχνότερος στους άνδρες (52,9% έναντι 33,9% στις γυναίκες, $p=0,002$), ενώ οι γυναίκες εμφάνιζαν υψηλότερο κλάσμα εξώθησης και συχνότερα φαινότυπο HFpEF — εύρημα συμβατό με τη διεθνή βιβλιογραφία. Η σύγκριση των βασικών παραμέτρων μεταξύ των 2 φύλων παρουσιάζεται στον Πίνακα 8.

Πίνακας 8. Σύγκριση βασικών παραμέτρων μεταξύ ανδρών και γυναικών.

Παράμετρος	Γυναίκες (n=109)	Άνδρες (n=204)	p
Κλάσμα εξώθησης (%)	50,0[40,0-60,0]	40,0[30,0-51,2]	<0,001***
TAPSE (cm)	2,0[1,7-2,4]	1,8[1,6-2,3]	0,040*
BNP (pg/mL)	196,0[114,5-571,0]	452,0[211,0-1094,0]	0,006**
Κρεατινίνη (μmol/L)	85,8[72,5-99,9]	106,1[86,4-132,0]	<0,001***
Αιμοσφαιρίνη (g/dL)	12,6[11,3-13,8]	13,9[12,5-15,4]	<0,001***
Φερριτίνη (ng/mL)	42,0[22,5-93,0]	71,5[31,0-143,2]	0,012*
Λευκά αιμοσφαίρια ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	7,6[6,2-9,0]	8,1[6,7-9,8]	0,040*

Τιμές ως διάμεσος [IQR]· σύγκριση με Mann–Whitney U. Το TAPSE παρουσιάζεται ως διάμεσος [IQR] τόσο εδώ όσο και στον Πίνακα 1, για ομοιόμορφη παρουσίαση.

Οι άνδρες παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα BNP ($p=0,006$), κρεατινίνης ($p<0,001$), αιμοσφαιρίνης ($p<0,001$) και φερριτίνης ($p=0,012$), ενώ οι γυναίκες είχαν υψηλότερο κλάσμα εξώθησης ($p<0,001$) και καλύτερη συστολική λειτουργία ΔΚ (TAPSE, $p=0,040$). Οι διαφορές στην κρεατινίνη και την αιμοσφαιρίνη αντανακλούν εν μέρει φυσιολογικές διαφορές φύλου (μυϊκή μάζα, ερυθροποίηση).

6.9 Επιπολασμός συν-νοσηροτήτων

Σακχαρώδης διαβήτης καταγράφηκε σε 128 ασθενείς ($\approx 41\%$). Οι διαβητικοί ήταν σημαντικά μεγαλύτεροι σε ηλικία (διάμεσος 74,0 έναντι 70,0 έτη, $p=0,032$), με χαμηλότερη αιμοσφαιρίνη ($p=0,041$) και χαμηλότερη φερριτίνη ($p=0,006$). Όπως αναμενόταν, η χρήση αναστολέων SGLT2 ήταν σαφώς συχνότερη στους διαβητικούς (34,9% έναντι 6,2%, $p<0,001$). Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην κατανομή του φαινοτύπου HFrEF ανάλογα με την παρουσία διαβήτη ($p=0,150$).

Ο πληθυσμός χαρακτηριζόταν από υψηλό φορτίο συννοσηροτήτων (Πίνακας 9). Αναιμία είχε περίπου 1 στους 3 ασθενείς, χρόνια νεφρική νόσος $>50\%$ των ασθενών και χαμηλά αποθέματα σιδήρου σε $\sim 69\%$. Παρά τις αριθμητικά υψηλότερες τιμές νεφρικής νόσου και αναιμίας στους HFrEF, οι διαφορές μεταξύ των φαινοτύπων δεν έφθασαν σε στατιστική σημαντικότητα. Η υπονατρία ήταν αριθμητικά συχνότερη στους HFrEF (13%).

Πίνακας 9. Επιπολασμός κύριων συννοσηροτήτων ανά φαινότυπο.

Συννοσηρότητα	HFrEF	HFmrEF	HFpEF	Σύνολο	p
Αναιμία (κριτήρια ΠΟΥ) Hb<13 g/dL (άνδρες) ή <12 g/dL (γυναίκες)	38/134 (28%)	7/22 (32%)	46/126 (37%)	91/282 (32%)	0,372
Έλλειψη σιδήρου (φερριτίνη <100)	90/130 (69%)	11/21 (52%)	80/112 (71%)	181/263 (69%)	0,222
XNN (eGFR <60 mL/min/1,73m ²)	67/135 (50%)	8/22 (36%)	73/127 (57%)	148/284 (52%)	0,136
Υπονατριαιμία (Na <135)	17/135 (13%)	0/22 (0%)	9/124 (7%)	26/281 (9%)	0,112

n/N (%). Σύγκριση με δοκιμασία χ^2 ή ακριβή δοκιμασία Fisher–Freeman–Halton (προσομοίωση Monte Carlo) όταν οι αναμενόμενες συχνότητες ήταν <5.

6.10 Φαρμακευτική αγωγή ανά φαινότυπο

Ο αριθμός των ασθενών που λαμβάνουν τις διαφορετικές κατηγορίες φαρμάκων ΚΑ σε κάθε φαινότυπο, καθώς και τα αντίστοιχα ποσοστά, φαίνονται στον Πίνακα 10.

Πίνακας 10. Ποσοστά λήψης φαρμακευτικής αγωγής ανά φαινότυπο ΚΑ

Φαρμακευτική κατηγορία	HFrEF	HFmrEF	HFpEF	p
Αναστολείς άξονα ρενίνης- αγγειοτασίνης (ACE- I/ARB/ARNI)	97/145 (66,9%)	13/21 (61,9%)	77/140 (55,0%)	0,120
ARNI	31/145 (21,4%)	2/21 (9,5%)	9/140 (6,4%)	<0,001***

Φαρμακευτική κατηγορία	HFrEF	HFmrEF	HFpEF	p
B-αναστολείς	130/145 (89,7%)	17/21 (81,0%)	104/140 (74,3%)	0,002**
MRA	124/145 (85,5%)	10/21 (47,6%)	79/140 (56,4%)	<0,001***
SGLT2i	28/144 (19,4%)	2/21 (9,5%)	26/140 (18,6%)	0,622
Ιβαμπραδίνη	10/144 (6,9%)	0/21 (0,0%)	7/140 (5,0%)	0,582
Διουρητικό αγκύλης	115/145 (79,3%)	14/21 (66,7%)	100/140 (71,4%)	0,207
Φουροσεμίδα	112/145 (77,2%)	11/21 (52,4%)	93/140 (66,4%)	0,022*
Τορασεμίδα	3/145 (2,1%)	3/21 (14,3%)	8/140 (5,7%)	0,032*
Θειαζιδικό διουρητικό	2/145 (1,4%)	2/21 (9,5%)	10/140 (7,1%)	0,022*
DOAC (αντιπηκτικό από του στόματος)	122/145 (84,1%)	18/21 (85,7%)	118/140 (84,3%)	1,000

n/N (%). Σύγκριση με δοκιμασία χ^2 ή ακριβή δοκιμασία Fisher–Freeman–Halton (προσομοίωση Monte Carlo) όταν οι αναμενόμενες συχνότητες ήταν <5.

Όπως ήταν αναμενόμενο, με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες, οι ασθενείς με HFrEF λάμβαναν σημαντικά συχνότερα τους πυλώνες της βέλτιστης για την ΚΑ φαρμακευτικής αγωγής: ARNI (21,4% έναντι 6,4% στους HFpEF, $p<0,001$), β-αναστολέα (89,7% έναντι 74,3%, $p=0,002$) και MRA (85,5% έναντι 56,4%, $p<0,001$). Η φουροσεμίδα χρησιμοποιούνταν συχνότερα στους HFrEF (77,2%), ενώ η τορασεμίδα και τα θειαζιδικά διουρητικά ήταν συχνότερα στους φαινοτύπους HFpEF/HFmrEF. Η χρήση αναστολέων SGLT2 ήταν παρόμοια μεταξύ των φαινοτύπων (≈ 18 – 19%). Η χρήση αντιπηκτικών DOAC ήταν ιδιαίτερα υψηλή και παρόμοια σε όλους τους φαινοτύπους ($\approx 84\%$). Το ποσοστό αυτό υπερβαίνει την τεκμηριωμένη συχνότητα κολπικής μαρμαρυγής στον πληθυσμό ($\approx 40\%$) και επομένως δεν μπορεί εύκολα να εξηγηθεί, ενώ ενδέχεται να περιλαμβάνει και άλλες ενδείξεις αντιπηξίας ή να αντανακλά σύγχυση στην καταχώρηση της μεταβλητής.

6.11 Βελτιστοποίηση της φαρμακευτικής αγωγής στους ασθενείς με HFrEF

Στην υποομάδα των 146 ασθενών με HFrEF, στους οποίους η βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή έχει σαφή ένδειξη κατηγορίας I, τα ποσοστά λήψης των τεσσάρων πυλώνων ήταν: αναστολείς άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης (ACE-I/ARB/ARNI) 66,9%, β-αναστολείς 89,7%, MRA 85,5% και SGLT2i 19,4%.

Τριπλό συνδυασμό (αναστολέα άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης και β-αναστολέα και MRA) λάμβανε το 53,1% των ασθενών με HFrEF, ενώ πλήρη τετραπλό συνδυασμό (με προσθήκη SGLT2i) μόλις το 11% των ασθενών. Το σχετικά χαμηλό ποσοστό πλήρους τετραπλής αγωγής — κυρίως λόγω της περιορισμένης διείσδυσης των SGLT2i — αναδεικνύει σημαντικό περιθώριο βελτιστοποίησης της θεραπείας, σε συμφωνία με τα ευρήματα μεγάλων καταγραφών ΚΑ.

6.12 Προηγμένες θεραπείες και εμφυτεύσιμες συσκευές

Προηγμένη θεραπεία ή εμφυτεύσιμη συσκευή είχε λάβει υποομάδα 142 ασθενών (45,4% του πληθυσμού) (Πίνακας 11). Στο σύνολο του πληθυσμού, απινιδωτής (ICD) είχε εμφυτευθεί σε 51 ασθενείς (16,3%), συσκευή καρδιακού επανασυγχρονισμού (CRT) σε 33 (10,5%), βηματοδότης σε 48 (15,3%), ενώ διακαθετηριακή εμφύτευση αορτικής βαλβίδας (TAVI) έγινε σε 15 (4,8%), M-TEER σε 6 (1,9%) και έγχυση λεβοσιμεντάνης σε 2 ασθενείς (0,6%).

Πίνακας 11. Εμφυτεύσιμες συσκευές / επεμβατικές θεραπείες ανά φαινότυπο.

Θεραπεία / Συσκευή	HFrEF	HFmrEF	HFpEF	p
Απινιδωτής (ICD)	31/145 (21,4%)	4/22 (18,2%)	11/146 (7,5%)	0,002**
Θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού (CRT)	25/145 (17,2%)	2/22 (9,1%)	5/146 (3,4%)	<0,001***
Βηματοδότης	18/145 (12,4%)	4/22 (18,2%)	25/146 (17,1%)	0,492
TAVI	5/145 (3,4%)	0/22 (0,0%)	10/146 (6,8%)	0,291
MitraClip	3/145 (2,1%)	0/22 (0,0%)	1/146 (0,7%)	0,529

n/N (%) επί του συνόλου κάθε φαινοτύπου, μετά από αντιστοίχιση των ασθενών της υποομάδας προηγμένων θεραπειών (135/142 αντιστοιχίστηκαν). Σύγκριση με ακριβή δοκιμασία Fisher–Freeman–Halton (προσομοίωση Monte Carlo), λόγω μικρών συχνοτήτων.

Η εμφύτευση ICD (21,4% στους HFrEF έναντι 7,5% στους HFpEF, $p=0,002$) και η θεραπεία CRT (17,2% έναντι 3,4%, $p<0,001$) ήταν, όπως αναμενόταν, σημαντικά συχνότερες στους ασθενείς με HFrEF, στους οποίους και έχουν την κύρια ένδειξη. Αντιθέτως, η εμφύτευση απλού μόνιμου βηματοδότη κατανεμήθηκε ομοιόμορφα μεταξύ των φαινοτύπων, ενώ η TAVI ήταν αριθμητικά συχνότερη στους ηλικιωμένους ασθενείς με HFpEF.

6.13 Συσχετίσεις μεταξύ συνεχών παραμέτρων

Στον Πίνακα 12 παρουσιάζονται οι σημαντικότερες συσχετίσεις μεταξύ των παραμέτρων (Spearman).

Πίνακας 12. Επιλεγμένες συσχετίσεις κατά Spearman.

Ζεύγος μεταβλητών	ρ (Spearman)	p	n
Κλάσμα εξώθησης – BNP	-0,375	<0,001***	100
Κλάσμα εξώθησης – TAPSE	0,278	<0,001***	163
Κλάσμα εξώθησης – Ηλικία	0,181	0,001**	313
Κλάσμα εξώθησης – MR	-0,157	0,005**	313
Κλάσμα εξώθησης – TR	-0,161	0,004**	313
TAPSE – BNP	-0,438	<0,001***	69
BNP – eGFR	-0,37	<0,001***	99
BNP – Ηλικία	0,282	0,005**	100
eGFR – Ηλικία	-0,327	<0,001***	284
eGFR – Αιμοσφαιρίνη	0,254	<0,001***	281
Αιμοσφαιρίνη – Φερριτίνη	0,21	<0,001***	263

ρ = συντελεστής συσχέτισης Spearman. * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$.

Το κλάσμα εξώθησης συσχετίστηκε αντιστρόφως με το BNP και θετικά με το TAPSE, ενώ το BNP συσχετίστηκε αντιστρόφως με τη νεφρική λειτουργία και θετικά με την ηλικία.

Συνολικά, οι συσχετίσεις ήταν ασθενούς έως μέτριας ισχύος ($|r| \approx 0,13-0,44$). Η αριθμητικά υψηλότερη παρατηρήθηκε μεταξύ TAPSE και BNP ($r = -0,44$, μέτριας ισχύος), εύρημα συμβατό με τη σχέση της λειτουργίας ΔΚ με τη νευροορμονική ενεργοποίηση και τη συμφόρηση, χωρίς ωστόσο να συνεπάγεται αιτιότητα. Οι μέτριες συσχετίσεις BNP–eGFR, καθώς και eGFR–ηλικίας και eGFR–αιμοσφαιρίνης, είναι συμβατές με τον καρδιο-νεφρο-αναιμικό άξονα που χαρακτηρίζει την ΚΑ.

6.14 Πολυπαραγοντική ανάλυση παραγόντων στους ασθενείς με φαινότυπο HFrEF

Εφαρμόστηκε πολυπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση με εξαρτημένη μεταβλητή τον φαινότυπο HFrEF ($LVEF \leq 40\%$). Στο μοντέλο πλήρους δείγματος (Πίνακας 13, $n=276$), το ανδρικό φύλο αποτέλεσε ανεξάρτητο παράγοντα συσχετιζόμενο με το φαινότυπο HFrEF. Σε δεύτερο μοντέλο που περιλάμβανε και το λογάριθμο του BNP ($n=97$), τόσο το ανδρικό φύλο (προσαρμοσμένο OR 3,292, $p = 0,016$) όσο και τα υψηλότερα επίπεδα BNP (προσαρμοσμένο OR 1,78 ανά μονάδα $\log$ -BNP, $p = 0,018$) συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με τον φαινότυπο HFrEF.

Πίνακας 13. Πολυπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση στους ασθενείς με φαινότυπο HFrEF (μοντέλο πλήρους δείγματος, $n=276$).

Μεταβλητή	Προσαρμοσμένο OR [95% CI]	p
Ηλικία (ανά έτος)	0,981 [0,958–1,004]	0,108
Ανδρικό φύλο	2,261 [1,313–3,892]	0,003**
Σακχαρώδης διαβήτης	1,44 [0,868–2,388]	0,158
eGFR (ανά mL/min)	0,995 [0,982–1,007]	0,415
Αιμοσφαιρίνη (ανά g/dL)	1,029 [0,903–1,173]	0,670
Νάτριο (ανά mEq/L)	0,983 [0,91–1,062]	0,661

OR= odds ratio, CI =διάστημα εμπιστοσύνης. Pseudo- $R^2 = 0,042$.

Στον Πίνακα 14 παρουσιάζεται το δεύτερο μοντέλο, το οποίο περιλαμβάνει επιπλέον τον λογάριθμο του BNP. Λόγω του μεγάλου αριθμού τιμών BNP που λείπουν, το μοντέλο αυτό βασίζεται σε μικρότερο δείγμα ($n=97$) και τα αποτελέσματά του πρέπει να ερμηνεύονται με

προσοχή. Σε αυτό, τόσο το ανδρικό φύλο όσο και τα υψηλότερα επίπεδα BNP παρέμειναν ανεξάρτητα συσχετιζόμενα με το φαινότυπο HFrEF.

Πίνακας 14. Πολυπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση στους ασθενείς με φαινότυπο HFrEF (Μοντέλο με συμπερίληψη του log-BNP, n=97).

Μεταβλητή	Προσαρμοσμένο OR [95% CI]	p
Ηλικία (ανά έτος)	0,954 [0,905–1,006]	0,079
Ανδρικό φύλο	3,292 [1,254–8,641]	0,016*
Σακχαρώδης διαβήτης	1,501 [0,565–3,986]	0,415
eGFR (ανά mL/min)	1,003 [0,977–1,029]	0,848
Νάτριο (ανά mEq/L)	0,914 [0,796–1,048]	0,197
Αιμοσφαιρίνη (ανά g/dL)	1,119 [0,883–1,418]	0,354
log-BNP (ανά μονάδα)	1,78 [1,104–2,87]	0,018*

Μοντέλο complete-case (n=97) λόγω ελλειπουσών τιμών BNP.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα εργασία μελέτησε τα δημογραφικά, κλινικά, εργαστηριακά, υπερηχοκαρδιογραφικά και θεραπευτικά χαρακτηριστικά για το σύνολο των 313 ασθενών με ΧΚΑ, οι οποίοι κατηγοριοποιήθηκαν σε τρεις φαινοτύπους με βάση το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας: HFrEF, HFmrEF και HFpEF. Η επεξεργασία των δεδομένων κατέδειξε ότι οι αυτοί οι φαινότυποι δεν αποτελούν απλώς τις κατηγορίες του LVEF, αλλά συνιστούν κλινικά διακριτά υποσύνολα ασθενών με διαφοροποιήσεις σε πολλές παραμέτρους όπως η ηλικία, το φύλο, η καρδιακή αναδιαμόρφωση, οι βιοδείκτες και οι θεραπευτικές παρεμβάσεις. Η συγκεκριμένη παραδοχή είναι σύμφωνη με τη σύγχρονη προσέγγιση της ΚΑ ως ετερογενούς νόσου, στην οποία η ταξινόμηση με βάση το LVEF είναι πρωταρχικής σημασίας προκειμένου να πραγματοποιηθεί η διάγνωση, η πρόγνωση και η λήψη αποφάσεων που αφορούν τη θεραπεία (McDonagh TA *et al.*, 2022; Savarese *et al.*, 2022).

7.1 Φαινοτυπική κατανομή και επιδημιολογική σημασία

Ένας από τους τρόπους κατηγοριοποίησης της ΚΑ είναι ανάλογα με το ΚΕ της ΑΚ. Στην παρούσα μελέτη, οι συμμετέχοντες κατανεμήθηκαν σε HFrEF με ποσοστό 46.6%, σε HFmrEF με το ποσοστό να ανέρχεται στο 7.0% και σε HFpEF με ποσοστό 46.3%. Σύμφωνα με αυτά τα στοιχεία παρουσιάζεται σχεδόν παρόμοια εκπροσώπηση των πληθυσμών με HFrEF και HFpEF, γεγονός που αποτυπώνει την δυναμική εξέλιξη της επιδημιολογίας της ΚΑ στην καθημερινή ιατρική πράξη. Συγκριτικά με την μελέτη HF – PATHWAYS, το ποσοστό εκπροσώπησης των ασθενών με HFmrEF ήταν 8,1% κάτι που είναι σύμφωνο με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης (Sicras-Mainar *et al.*, 2022). Τα ποσοστά της HFrEF και της HFpEF ήταν 51.7% και 40.2% αντίστοιχα στην μελέτη HF – PATHWAYS, γεγονός που

δηλώνει μεγαλύτερη εκπροσώπηση των 2 αυτών φαινοτύπων στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης όπως παρατηρείται και στην παρούσα εργασία (Sicras-Mainar *et al.*, 2022). Ιστορικά, ο φαινότυπος HFrEF αποτελούσε την καλύτερα μελετημένη κατηγορία, κυρίως λόγω της στενής συσχέτισής του με σοβαρή συστολική δυσλειτουργία, την παρουσία ισχαιμικής καρδιοπάθειας και χρήση τεκμηριωμένων θεραπευτικών παρεμβάσεων. Ωστόσο, η HFrEF τις τελευταίες δεκαετίες παρουσιάζει συνεχώς αυξανόμενη συχνότητα, κυρίως σε εξωνοσοκομειακούς πληθυσμούς και σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας που παρουσιάζουν πολλαπλές συννοσηρότητες (Paulus and Tschöpe, 2013; McDonagh TA *et al.*, 2022). Η αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης, η αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης υπέρτασης, παχυσαρκίας, σακχαρώδους διαβήτη και κολπικής μαρμαρυγής, σε συνδυασμό και με την αύξηση των ποσοστών επιβίωσης μετά από οξεία καρδιαγγειακά επεισόδια, έχουν οδηγήσει στην καθιέρωση της HFrEF ως φαινοτύπου με διαρκώς αυξανόμενο κλινικό ενδιαφέρον. Στην περίπτωση της HFrEF, η συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας θεωρείται το κύριο παθοφυσιολογικό χαρακτηριστικό. Αντίθετα, η HFpEF θεωρείται ένα πολυσυστηματικό σύνδρομο, στο οποίο η αύξηση των πιέσεων πλήρωσης και η διαστολική δυσλειτουργία προκύπτουν λόγω της μικροαγγειακής φλεγμονής, της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, της αρτηριακής δυσκαμψίας και των συννοσηροτήτων (Paulus and Tschöpe, 2013).

Ο φαινότυπος της HFmrEF, παρουσίασε μικρή εκπροσώπηση την μελέτη της τάξης του 7,0% του συνολικού πληθυσμού. Η HFmrEF συνιστά μια ενδιάμεση κατηγορία, η οποία σύμφωνα με της κατευθυντήριες οδηγίες παρουσιάζει ομοιότητες με την HFrEF, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις που το LVEF προσεγγίζει στο κατώτερο τμήμα του εύρους 41-49% (McDonagh TA *et al.*, 2022). Η χαμηλή εκπροσώπηση της στην παρούσα μελέτη μπορεί να οφείλεται είτε στη βελτίωση του ΚΕ ασθενών από HFrEF προς υψηλότερες τάξεις ΚΕ μετά τη λήψη θεραπείας είτε, στην μετάπτωση ασθενών από HFrEF σε χαμηλότερες τάξεις ΚΕ λόγω επιδείνωσης της κατάστασης τους (Tsuji *et al.*, 2017).

7.2 Ηλικία, φύλο και φαινοτυπική διαφοροποίηση

Η ηλικία παρουσίασε στατιστικά σημαντική διαφορά συγκριτικά για τους 3 φαινότυπους. Η διάμεση ηλικία των ασθενών με HFpEF ήταν 74,5 έτη, η οποία είναι σημαντικά μεγαλύτερη σε σύγκριση με 70,0 έτη στους ασθενείς με HFrEF και 63,0 έτη στους ασθενείς με HFmrEF ($p<0,001$). Αυτό το εύρημα είναι ευθυγραμμισμένο με τη διεθνή βιβλιογραφία, όπου η υποομάδα HFpEF αντιπροσωπεύεται πιο συχνά από ασθενείς μεγάλης ηλικίας, κυρίως γυναίκες και με παρουσία υποκείμενων νοσημάτων (McDonagh TA *et al.*, 2022; Solomon *et*

al., 2022). Η θετική συσχέτιση που προέκυψε από την ανάλυση Spearman ($\rho=0,181$, $p=0,001$) μεταξύ LVEF και ηλικίας συνηγορεί υπέρ της παρατήρησης ότι οι μεγαλύτεροι ηλικιακά ασθενείς παρουσιάζουν συχνότερα διατηρημένο ΚΕ και έτσι, ανήκουν στον φαινότυπο HFpEF (McDonagh TA *et al.*, 2022).

Οι διαφορές ως προς το φύλο αποτέλεσαν σημαντικό παράγοντα διαφοροποίησης μεταξύ των φαινοτύπων. Συχνότερα τον φαινότυπο HFrEF παρουσίαζαν οι άνδρες, ενώ οι γυναίκες υπερεκπροσωπούνταν στον φαινότυπο HFpEF εξαιτίας και του υψηλότερου LVEF που εμφάνιζαν. Συγκεκριμένα, HFrEF παρατηρήθηκε στο 52,9% των ανδρών έναντι 33,9% των γυναικών ($p=0,002$), αντίθετα οι γυναίκες παρουσίασαν υψηλότερη διάμεση τιμή LVEF σε σχέση με τους άνδρες (50,0% έναντι 40,0%, $p<0,001$), όπως εκτιμήθηκε σύμφωνα με το TAPSE. Τα δεδομένα αυτά είναι σύμφωνα με μελέτες που αναφέρουν σαφείς διαφορές μεταξύ των 2 φύλων στην ΚΑ, υποστηρίζοντας ότι οι άνδρες εμφανίζουν πρωτίστως συστολική δυσλειτουργία και οι γυναίκες συχνότερα εμφανίζουν HFpEF (Lam *et al.*, 2019).

Η αυξημένη συχνότητα HFrEF στους άνδρες ενδεχομένως να αντικατοπτρίζει την αυξημένη επίπτωση ισχαιμικής καρδιοπάθειας και προηγηθέντος εμφράγματος μυοκαρδίου, τα οποία οδηγούν σε απώλεια λειτουργικού μυοκαρδίου και σε αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας (Del Buono *et al.*, 2022). Παράλληλα, οι άνδρες φαίνεται να παρουσιάζαν αυξημένες τιμές BNP και υψηλότερα επίπεδα κρεατινίνης και αιμοσφαιρίνης σύμφωνα με την ανάλυση φύλου. Η αυξημένη επικράτηση της HFpEF στις γυναίκες μπορεί να αποδοθεί σε διαφορετικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, όπως η αυξημένη αρτηριακή δυσκαμψία, η συγκεντρική υπερτροφία, οι ορμονικές μεταβολές προερχόμενες από την εμμηνόπαυση και η διαφορετική απόκριση του μυοκαρδίου σε χρόνια αιμοδυναμική επιβάρυνση (da Silva *et al.*, 2022; McDonagh TA *et al.*, 2022).

7.3 Αιτιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας και συννοσηρότητες

Αναφορικά και για τους 3 φαινοτύπου ΚΑ (HFrEF, HFmrEF, HFpEF) ως συχνότερη αιτία ΚΑ αναφέρεται η ισχαιμική ΚΑ και έπειτα ακολουθεί η διατακτική μυοκαρδιοπάθεια. Η ισχαιμική ΚΑ ως κυρίαρχη αιτία επιβεβαιώνεται από πληθώρα τεκμηριωμένων δεδομένων (Ziaeian and Fonarow, 2016; Chioncel *et al.*, 2017; Savarese *et al.*, 2022). Η υψηλή συχνότητα της ισχαιμικής αιτιολογίας στην HFrEF είναι αναμενόμενη, αφού το έμφραγμα του μυοκαρδίου και η χρόνια ισχαιμία έχουν ως αποτέλεσμα την απώλεια λειτουργικού μυοκαρδίου, σχηματισμό ουλής, διάταση της αριστερής κοιλίας και επακόλουθη συστολική δυσλειτουργία (McDonagh TA *et al.*, 2022). Σύμφωνα με την μελέτη των G-CHF investigators, την ισχαιμική

αιτιολογία διαδέχεται η υπερτασικής αιτιολογίας ΚΑ, η διατατική μυοκαρδιοπάθεια και ακολουθούν οι βαλβιδοπάθειες (G-CHF Investigators *et al.*, 2023). Στο παρόν δείγμα ασθενών, δεν έχουν καταγραφεί ασθενείς με υπερτασικής αιτιολογίας ΚΑ. Ακόμα, στους φαινότυπους HFfrEF και HFpEF, την διατατική μυοκαρδιοπάθεια ακολουθούν οι βαλβιδοπάθειες, ενώ στον φαινότυπο HFmrEF δεν έχει καταγραφεί κανένας ασθενής με βαλβιδοπάθεια. Και για τους 3 φαινότυπους η παρατηρείται μικρό ποσοστό ασθενών που παρουσιάζουν κάποια άλλη μυοκαρδιοπάθεια ως αιτιολογία ΚΑ.

Σακχαρώδιαβητική νόσος παρατηρήθηκε σε 128 ασθενείς, ποσοστό που αντιστοιχεί στο 41% του πληθυσμού. Το υψηλό αυτό ποσοστό επιβεβαιώνει τη στενή σχέση διαβήτη και ΚΑ. Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ήταν σημαντικά μεγαλύτερης ηλικίας και είχαν χαμηλότερες τιμές αιμοσφαιρίνη και φερριτίνης, ενώ λάμβαναν πιο συχνά αναστολείς SGLT2. Παρά τη υψηλή συχνότητα εμφάνισης του ΣΔ, δεν αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην κατανομή του φαινοτύπου HFfrEF μεταξύ διαβητικών ασθενών και μη και δεν συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με τους φαινότυπους HFfrEF, HFmrEF ή HFpEF στις επιμέρους αναλύσεις. Αυτό καταδεικνύει ότι ο ΣΔ αποτελεί κοινό παθοφυσιολογικό παράγοντα στο σύνολο των φαινοτύπων της ΚΑ και δεν συνιστά αποκλειστικό χαρακτηριστικό ενός φαινοτύπου. Η χρόνια υπεργλυκαιμία, η ισουλινοαντίσταση, η φλεγμονή και η μικροαγγειακή δυσλειτουργία μπορούν να συμβάλουν στην ανάπτυξη τόσο συστολικής όσο και διαστολικής δυσλειτουργίας (Seferović *et al.*, 2018).

Η κολπική μαρμαρυγή, αποτελεί ακόμη μια συννοσηρότητα που απαντάται συχνά μεταξύ των ασθενών με ΚΑ, με εντοπισμό σε περίπου 40% των ασθενών. Παρά το γεγονός ότι δεν εντοπίστηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της εμφάνισης ή του τύπου της ΚΜ με κάποιο από τους φαινότυπους, η υψηλή συχνότητα της είναι κλινικά σημαντική. Η ΚΜ και η ΚΑ παρουσιάζουν συχνά αμφίδρομη αλληλεπίδραση, εφόσον οι αυξημένες πιέσεις πλήρωσης και η κολπική διάταση προάγουν την εμφάνιση ΚΜ, ενώ η απώλεια της κολπικής συστολής και η ταχυκαρδία μπορούν να επιβαρύνουν τα συμπτώματα και την αιμοδυναμική κατάσταση των ασθενών (McDonagh TA *et al.*, 2022). Στην παρούσα μελέτη, η απουσία στατιστικά σημαντικής συσχέτισης θα μπορούσε να ερμηνευτεί από την υψηλή συχνότητα εμφάνισης ΚΜ και στους 3 φαινοτύπους και όχι ως έλλειψη κλινικής σημασίας.

Ο πληθυσμός της μελέτης παρουσιάζει επίσης υψηλό φορτίο αναιμίας, έλλειψης σιδήρου και χρόνιας νεφρικής νόσου. Συνολικά, η αναιμία ανευρέθηκε στο 32%, η έλλειψη σιδήρου στο 69% και η ΧΝΝ στο 52% των ασθενών. Αν και η ΧΝΝ και η αναιμία απαντώνται συχνότερα στους ασθενείς HFpEF, οι μεταξύ των φαινοτύπων διαφορές δεν ανέδειξαν στατιστική

σημαντικότητα. Οι συγκεκριμένες συννοσηρότητες επιβαρύνουν ομοιόμορφα όλο το φάσμα της ΧΚΑ, γεγονός που καταδεικνύει την σημασία της παρακολούθησης και πολυπαραγοντικής θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών.

7.4 Υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα και καρδιακή αναδιαμόρφωση

Η υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη ανέδειξε ουσιαστικές διαφορές μεταξύ των φαινοτύπων της ΚΑ, κυρίως στη λειτουργία της δεξιάς κοιλίας και στη βαρύτητα ανεπάρκειας των κολποκοιλιακών βαλβίδων. Το TAPSE εμφανίζεται χαμηλότερο στους ασθενείς με HFrEF, με διάμεση τιμή 1,8 cm, έναντι 2,1 cm στον φαινότυπο HFmrEF και 2,0 cm στον φαινότυπο HFpEF ($p=0,033$). Αν και η παρατηρούμενη διαφορά ήταν μικρού μεγέθους και η καταγραφή του TAPSE ήταν διαθέσιμη για περιορισμένο αριθμό ασθενών, το εύρημα αυτό ενδέχεται να υποδηλώνει μεγαλύτερη συμμετοχή της δεξιάς κοιλίας στην HFrEF. Η συσχέτιση μεταξύ LVEF και TAPSE ($\rho=0,278$, $p<0,001$) υποδηλώνει ότι η προχωρημένη δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας συχνά συνοδεύεται από αντίστοιχη επιβάρυνση της δεξιάς κοιλίας.

Εξίσου σημαντική προγνωστικά στην ΚΑ είναι και η δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας. Η δυσλειτουργία αυτή μπορεί να υποδηλώνει αύξηση των πιέσεων της πνευμονικής κυκλοφορίας, χρόνια συμφόρηση, διαταραχή της αλληλεπίδρασης μεταξύ των κοιλιών ή μεγαλύτερη έκταση της υποκείμενης μυοκαρδιακής βλάβης (Gorter *et al.*, 2018; Monitillo *et al.*, 2020). Η συσχέτιση που παρατηρήθηκε μεταξύ TAPSE και BNP ($\rho=-0,438$, $p<0,001$) συνάδει με τη σχέση μεταξύ της λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας, με την αιμοδυναμική επιβάρυνση και την νευροορμονική ενεργοποίηση. Παρά το γεγονός ότι η συσχέτιση δεν αποδεικνύει αιτιολογική σχέση, ενισχύει την άποψη ότι η συνδυασμένη αξιολόγηση LVEF, TAPSE αλλά και των νατριουρητικών πεπτιδίων μπορεί να προσφέρει πιο ολοκληρωμένη εικόνα της βαρύτητας της ΚΑ.

Οι ανεπάρκειες της μιτροειδούς και της τριγλώχινας βαλβίδας μεταξύ των φαινοτύπων, παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Ισχυρή συσχέτιση αναδείχθηκε ανάμεσα στην σοβαρότητα ανεπάρκειας της μιτροειδούς με την HFrEF ($p<0,001$), ενώ η MR με το LVEF παρουσιάζουν αντίστροφη συσχέτιση ($\rho=-0,157$, $p=0,005$). Το αποτέλεσμα αυτό είναι σύμφωνο με την παθοφυσιολογία, καθώς με τη διάταση της αριστερής κοιλίας, την αναδιαμόρφωσή της προκύπτει διαταραχή της γεωμετρίας της μιτροειδούς βαλβίδας και λειτουργική ανεπάρκειά της. Η ύπαρξη μέτριας ή σοβαρής δυσλειτουργίας της MR σε ασθενείς με HFrEF έχει συνδεθεί με αύξηση νοσηλειών και δυσμενή πρόγνωση (Stone *et al.*, 2018; Vahanian *et al.*, 2022).

Συχνή ήταν και η ανεπάρκεια της τριγλώχινας, κυρίως στους ασθενείς με HFrEF, όπου στο 74,0% αναφέρεται κάποιου βαθμού TR και στο 19,2% μέτρια ή σοβαρή TR. Επίσης, στον φαινότυπο HFpEF, το 52,4% είχαν κάποιου βαθμού TR, ενώ μέτρια, σοβαρή ή μαζική ανεπάρκεια είχαν το 11,7%. Η συσχέτιση TR με LVEF εμφάνισε στατιστική σημαντικότητα ($p=0,161$, $p=0,004$). Σε ασθενείς με ΚΑ η TR ενδέχεται να αποδίδεται σε αυξημένες πιέσεις της δεξιάς καρδιάς, σε διάταση του δεξιού κόλπου αλλά και της τριγλώχινας βαλβίδας, ενώ μπορεί αν συνυπάρχει και ΚΜ (Vahanian *et al.*, 2022). Τα ευρήματα αυτά ενισχύουν την άποψη ότι οι ανεπάρκειες των βαλβίδων στους ασθενείς με ΧΚΑ δεν είναι απλώς συνοδά στοιχεία, αλλά αναπόσπαστο κομμάτι της καρδιακής αναδιαμόρφωσης και δείκτης κλινικής βαρύτητας της νόσου (McDonagh TA *et al.*, 2022).

7.5 Εργαστηριακά ευρήματα, BNP και καρδιονεφροαναιμικός άξονας

Μέσω των εργαστηριακών ευρημάτων αναδείχθηκε σημαντική διακύμανση των επιπέδων BNP μεταξύ των φαινοτύπων ΚΑ. Υψηλότερες τιμές BNP καταγράφηκαν στους ασθενείς με HFrEF, με τη διάμεση τιμή να ανέρχεται στα 537,0 pg/mL, έναντι 205,0 pg/mL στους ασθενείς με HFpEF και 172,5 pg/mL στους ασθενείς με HFmrEF ($p=0,030$). Τα νατριουρητικά πεπτίδια συνιστούν χρήσιμους βιοδείκτες τόσο στη διάγνωση όσο και στην πρόγνωση της ΚΑ, αφού αντικατοπτρίζουν την αιμοδυναμική επιβάρυνση που προκύπτει από την αύξηση της τοιχωματικής τάσης και την αύξηση στις πιέσεις πλήρωσης των καρδιακών κοιλοτήτων (McDonagh TA *et al.*, 2022). Η υψηλότερη τιμή BNP καταγράφηκε στην HFrEF και είναι συνάδουσα με τη μεγαλύτερη έκπτωση της συστολικής λειτουργίας, τη διάταση της αριστερής κοιλίας και τη συχνότερη συνύπαρξη βαλβιδικής ανεπάρκειας.

Στα διαθέσιμα δεδομένα της παρούσας εργασίας, οι μετρήσεις BNP εμφανίζονται περιορισμένες ($n=100$), οπότε μετά τη διόρθωση Bonferroni ($p=0,058$) δεν παρατηρήθηκε στατιστική σημαντικότητα ανάμεσα στους φαινοτύπους HFrEF και HFpEF. Ακόμα, τα επίπεδα BNP διαμορφώνονται από μια πληθώρα παραγόντων, όπως είναι η ηλικία, η παχυσαρκία, η νεφρική λειτουργία, το φύλο και η κολπική μαρμαρυγή (McDonagh TA *et al.*, 2022). Και στην πολυπαραγοντική ανάλυση, ανεξάρτητή φαίνεται να είναι η συσχέτιση του log-BNP με την HFrEF.

Η ανάλυση των συσχετίσεων μεταξύ των συνεχών παραμέτρων συνδράμει στην παθοφυσιολογική ερμηνεία των ευρημάτων. Αντίστροφη συσχέτιση παρατηρήθηκε ανάμεσα στο LVEF με το BNP ($p=-0,375$, $p<0,001$) και στο BNP με το eGFR ($p=-0,370$, $p<0,00$), ενώ το BNP εμφάνισε θετική συσχέτιση με την ηλικία ($p=0,282$, $p=0,005$). Ακόμα, το eGFR

αντιστρόφως συσχετίστηκε με την ηλικία και παρουσίασε θετική συσχέτιση με την αιμοσφαιρίνη. Οι εν λόγω διαπιστώσεις είναι συμβατές με τη συμμετοχή του καρδιονεφρικού-αναιμικού άξονα που παρατηρείται συχνά σε ασθενείς με ΚΑ. Η συνύπαρξη της καρδιακής δυσλειτουργίας με την νεφρική έκπτωση, την αναιμία, τις διαταραχές του σιδήρου και την φλεγμονή ενδέχεται να συμβάλει στην επιδείνωση της λειτουργικής ικανότητας και της πρόγνωσης των ασθενών (McDonagh TA *et al.*, 2022).

Σημαντικές διαφοροποιήσεις παρατηρήθηκαν τόσο στην ALT όσο και στη φερριτίνη, αν και τα ευρήματα αυτά απαιτούν προσεκτική ερμηνεία. Η ALT εμφανίζεται υψηλότερη στον φαινότυπο HF_rEF συγκριτικά με τον HF_pEF, πιθανώς λόγω της μεγαλύτερης συστηματικής ή ηπατικής συμφόρησης που παρατηρείται σε κάποιους ασθενείς με μεγαλύτερου βαθμού αιμοδυναμική επιβάρυνση. Η φερριτίνη ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά κυρίως μεταξύ των φαινοτύπων HF_mrEF και HF_pEF, αν και η κλινική βαρύτητα αυτού του ευρήματος δεν είναι τόσο ξεκάθαρη, εξαιτίας του μικρού αριθμού συμμετεχόντων με HF_mrEF. Εν αντιθέσει, η κρεατινίνη, το eGFR, η λευκωματίνη, η AST, το νάτριο, η αιμοσφαιρίνη και τα λευκά αιμοσφαίρια δεν παρουσίασαν σημαντικές διαφοροποιήσεις μεταξύ των φαινοτύπων, γεγονός που μπορεί να ερμηνευθεί από τις πολλές συστηματικές διαταραχές που εντοπίζονται σε όλο το φάσμα της ΧΚΑ.

7.6 Φαρμακευτική αγωγή και συμμόρφωση με τις κατευθυντήριες οδηγίες

Μέσω της ανάλυσης που πραγματοποιήθηκε για τη φαρμακευτική αγωγή αναδείχθηκαν σημαντικές διαφοροποιήσεις ανάμεσα στους φαινοτύπους, οι οποίες σε μεγάλο βαθμό ευθυγραμμίζονται με τις θεραπευτικές συστάσεις των κατευθυντήριων οδηγιών. Οι ασθενείς με HF_rEF σε σύγκριση με τους ασθενείς με HF_pEF εμφάνιζαν αυξημένη συχνότητα λήψης ARNI, β-αναστολέων και MRA. Αναλυτικότερα, η χρήση ARNI στους HF_rEF ήταν 21,4% και στους HF_pEF ήταν 6,4% ($p<0,001$), η λήψη β-αναστολέων ήταν 89,7% έναντι 74,3% ($p=0,002$) και η χρήση MRA ανερχόταν στο 85,5% έναντι 56,4% ($p<0,001$). Τα ευρήματα αυτά συνάδουν με τη σύγχρονη βιβλιογραφία, καθώς η HF_rEF αποτελεί τον φαινότυπο με την πλέον ισχυρή τεκμηρίωση για τη χορήγηση νευροορμονικών αναστολέων και φαρμακευτικών παραγόντων που βελτιώνουν την πρόγνωση (McMurray *et al.*, 2014; McDonagh TA *et al.*, 2022).

Αν και οι β-αναστολείς, οι αναστολείς του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης και οι MRA χρησιμοποιούνται ευρέως, φαίνεται να υπάρχουν περιθώρια βελτίωσης της θεραπευτικής αγωγής στην HF_rEF. Το μικρό ποσοστό ασθενών που βρίσκονταν υπό πλήρη τετραπλή αγωγή

αντανακλά πιθανό θεραπευτικό κενό, που προκύπτει λόγω της περιορισμένης χορήγησης των SGLT2i. Το εύρημα αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό, καθώς οι αναστολές SGLT2 συμβάλλουν στην μείωση του κινδύνου νοσηλείας για ΚΑ και στη βελτίωση της έκβασης της νόσου και ως εκ τούτου έχουν καθιερωθεί στο βασικό σχήμα θεραπείας για όλο το φάσμα του ΚΕ (McMurray *et al.*, 2019; Packer *et al.*, 2020; Anker *et al.*, 2021; Solomon *et al.*, 2022).

Παράλληλα, στον υπό μελέτη πληθυσμό παρατηρήθηκαν παρόμοια ποσοστά χορήγησης SGLT2i μεταξύ των τριών φαινοτύπων, γεγονός που πιθανότατα οφείλεται στη σταδιακή ενσωμάτωση των SGLT2i στην καθημερινή κλινική πράξη κατά την χρονική περίοδο που πραγματοποιήθηκε η συλλογή δεδομένων. Με την ευρύτερη υιοθέτηση των κατευθυντήριων οδηγιών, θα παρουσιαστεί αξιοσημείωτη αύξηση των ποσοστών χρήσης SGLT2i στο προσεχές μέλλον. Το εν λόγω εύρημα έχει ιδιαίτερη πρακτική αξία, καθώς υπογραμμίζει τον ρόλο του εξειδικευμένου ιατρού ΚΑ ως κεντρικού πυλώνα για να οδηγήσει στη βελτιστοποίηση της θεραπείας, την αναθεώρηση των θεραπευτικών σχημάτων και την σταδιακή τιτλοποίηση των φαρμάκων.

Στους ασθενείς με ΧΚΑ, η χρήση των διουρητικών είναι σύννηθος. Στους ασθενείς με HFrEF παρατηρήθηκε συχνότερη χρήση φουροσεμίδης, ενώ στους φαινοτύπους HFpEF/HFmrEF συχνότερα χορηγούνταν η τορασεμίδα και τα θειαζιδικά διουρητικά. Αυτό το εύρημα πιθανώς να αντικατοπτρίζει την ετερογένεια της νεφρικής λειτουργίας, του βαθμού συμφόρησης, και των θεραπευτικών πρακτικών. Επιπρόσθετα, η χρήση DOAC ήταν υψηλή και δεν παρουσίασε ιδιαίτερες διαφοροποιήσεις μεταξύ των φαινοτύπων. Δεδομένου ότι η συχνότητα εμφάνισης ΚΜ στον υπό μελέτη πληθυσμό ήταν περίπου 40%, η αυξημένη χρήση DOAC πιθανόν να προκύπτει και από άλλες ενδείξεις αντιπηξίας.

7.7 Προηγμένες θεραπείες και εμφυτεύσιμες συσκευές

Στο 45,4% των συμμετεχόντων έχουν εφαρμοστεί προηγμένες θεραπείες ή εμφυτεύσιμες συσκευές. Κατά φθίνουσα σειρά, οι θεραπείες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν ICD, βηματοδότης, CRT, TAVI, M-TEER και λεβοσιμεντάνη στο σύνολο του πληθυσμού. Η κατανομή αυτή ευθυγραμμίζεται με το κλινικό προφίλ του υπό εξέταση πληθυσμού, ο οποίος χαρακτηρίζεται από μεγάλο ποσοστό HFrEF κυρίως ισχαιμικής αιτιολογίας και με παρουσία βαλβιδικών ανεπαρειών ή ηλεκτροφυσιολογικών διαταραχών.

Στους ασθενείς με HFrEF, συχνότερη ήταν η εμφύτευση ICD και η θεραπεία CRT. Πιο συγκεκριμένα, ICD έλαβε το 21,4% των HFrEF έναντι 7,5% των HFpEF ($p=0,002$), ενώ χρήση CRT παρατηρήθηκε στο 17,2% έναντι 3,4% αντίστοιχα ($p<0,001$). Τα αποτελέσματα

αυτά είναι συνάδουν με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες, στις οποίες γίνεται πρωτογενής ή δευτερογενής πρόληψη για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο με ICD και θεραπεία επανασυγχρονισμού κυρίως σε ασθενείς με μειωμένο ΚΕ αριστερής κοιλίας, κατάλληλο ηλεκτροκαρδιογραφικό προφίλ και εμμένουσα συμπτωματολογία υπό τη βέλτιστη φαρμακευτική θεραπεία (Heidenreich *et al.*, 2022; McDonagh TA *et al.*, 2022).

Στους ασθενείς με HFpEF, συχνότερη θεραπεία αποτέλεσε η TAVI. Η παρατήρηση αυτή θα μπορούσε να αποδοθεί στο γεγονός ότι η ομάδα αυτή απαρτίζεται από μεγαλύτερους ηλικιακά ασθενείς, καθώς και στην παρουσία της εκφυλιστικής αορτικής στένωσης, η οποία είναι επίσης συχνότερη στον ηλικιωμένο πληθυσμό (Vahanian *et al.*, 2022). Ακόμα, η παρουσία σημαντικού βαθμού ανεπάρκειας της μιτροειδούς ή της τριγλώχινας βαλβίδας σε υποομάδες ασθενών της μελέτης επισημαίνει την σημασία της έγκαιρης εντόπισης και συστηματικής αξιολόγησης των ασθενών, για επιλογή όσων ενδέχεται να επωφεληθούν από διακαθετηριακές βαλβιδικές παρεμβάσεις. Παρότι η M-TEER εφαρμόστηκε σε μικρό αριθμό ασθενών στην παρούσα μελέτη, η παρουσία μέτριας ή σοβαρής MR/TR σε σημαντικό ποσοστό ασθενών δείχνει ότι ένα μέρος του πληθυσμού θα μπορούσε να αξιολογηθεί για περαιτέρω εξειδικευμένη βαλβιδική παρέμβαση.

7.8 Πολυπαραγοντική ανάλυση και ανεξάρτητοι παράγοντες HFpEF

Η πολυπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση παρέχει σημαντικές πληροφορίες όσον αφορά τους παράγοντες που σχετίζονται ανεξάρτητα με τον φαινότυπο HFpEF. Το ανδρικό φύλο, στο μοντέλο πλήρους δείγματος (n=276) αναδείχθηκε ως ανεξάρτητος παράγοντας συσχετιζόμενος με την HFpEF. Αντίθετα, η ηλικία, η αιμοσφαιρίνη, ο σακχαρώδης διαβήτης, το eGFR και το νάτριο δεν ανέδειξαν ανεξάρτητη στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον φαινότυπο HFpEF στο συγκεκριμένο μοντέλο. Αυτό το εύρημα υποδηλώνει ότι η σχέση μεταξύ φύλου και HFpEF διατηρείται και έπειτα από την προσαρμογή για τις υπόλοιπες μεταβλητές που λήφθηκαν στην ανάλυση, γεγονός που τονίζει ότι το φύλο σχετίζεται με το HFpEF ως ανεξάρτητο χαρακτηριστικό.

Στο δεύτερο μοντέλο, συμπεριέλαβε και το log-BNP, ενώ βασίστηκε σε μικρότερο αριθμό ασθενών λόγω του μειωμένου αριθμού διαθέσιμων τιμών BNP (n=97). Σε αυτό το μοντέλο και το ανδρικό φύλο και το log-BNP παρουσίασαν ανεξάρτητη συσχέτιση με το HFpEF. Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζουν δύο βασικές παρατηρήσεις της παρούσας εργασίας: τη στενή σχέση του ανδρικού φύλου με το HFpEF (συστολική δυσλειτουργία) και ότι η αύξηση των

επιπέδων των BNP υποδηλώνει μεγαλύτερη καρδιακή επιβάρυνση και γενικά βαρύτερο κλινικό προφίλ στα άτομα με HF_rEF.

Εξαιτίας του περιορισμένου αριθμού συμμετεχόντων με διαθέσιμες τιμές BNP, η ερμηνεία του δεύτερου μοντέλου πολυπαραγοντικής ανάλυσης θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Παράλληλα, οι ασθενείς στους οποίους έγινε προσδιορισμός του BNP ενδέχεται να διέφεραν από εκείνους που δεν έγινε προσδιορισμός BNP ως προς την κλινική βαρύτητα ή τον βαθμό αιμοδυναμικής επιβάρυνσης. Το γεγονός ότι πραγματοποιήθηκε μόνο συμπερίληψη των ασθενών που είχαν διαθέσιμες τιμές BNP είναι πιθανό να καθιστά το δείγμα μη αντιπροσωπευτικό του πλήρους πληθυσμού. Παρόλα αυτά, η στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του log-BNP και του HF_rEF είναι βιολογικά εύλογη, αφού το BNP αντιπροσωπεύει την αυξημένη τοιχωματική τάση και την συνολική αιμοδυναμική επιβάρυνση της καρδιάς (McDonagh TA *et al.*, 2022). Αυτή η ερμηνεία ενισχύεται περαιτέρω και από την συσχέτιση του BNP με το LVEF και το TAPSE, που αποτελούν δείκτες καρδιακής λειτουργίας.

7.9 Κλινικές προεκτάσεις

Τα ευρήματα της παρούσας εργασίας αναδεικνύουν σημαντικές κλινικές προεκτάσεις. Αρχικά, επισημαίνεται η σημασία της απλής καταγραφής του LVEF, καθώς με βάση αυτό ορίζονται οι φαινότυποι, οι οποίοι παρουσιάζουν διαφορετικά δημογραφικά, απεικονιστικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά. Όσον αφορά τους ασθενείς με HF_rEF, τα ευρήματα αναδεικνύουν ότι αποτελούν ένα μεγάλο και διαρκώς αυξανόμενο τμήμα του πληθυσμού με ΧΚΑ, με χαρακτηριστικά το υψηλό ηλικιακό προφίλ και το βαρύ ιστορικό συννοσηροτήτων. Επιπλέον, ο φαινότυπος HF_rEF σχετίζεται με αυξημένη αιμοδυναμική επιβάρυνση, υψηλότερες τιμές BNP, συχνότερη συμμετοχή της δεξιάς κοιλίας και σοβαρότερες λειτουργικές ανεπάρκειες των κολποκοιλιακών βαλβίδων.

Ιδιαίτερη σημασία έχει η ανάδειξη του θεραπευτικού κενού που παρατηρήθηκε στον φαινότυπο HF_rEF, παρότι ο συγκεκριμένος φαινότυπος διαθέτει την ισχυρότερη τεκμηρίωση ως προς την χρήση της νοσοτροποποιητικής αγωγής. Παρά το γεγονός ότι οι β-αναστολείς και οι MRA χρησιμοποιούνται συχνά, η ένταξη των SGLT2i και η υιοθέτηση της πλήρους τετραπλής θεραπείας παραμένει περιορισμένη. Η καθιέρωσή τους όπως συνίσταται από τις κατευθυντήριες οδηγίες συμβάλλει στη μείωση των νοσηλειών και στη βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών (McDonagh TA *et al.*, 2022; McDonagh *et al.*, 2023).

Επιπλέον, η αυξημένη συχνότητα MR και TR, ιδίως σε περιπτώσεις μέτριας και σοβαρής ανεπάρκειας, επισημαίνει την ανάγκη συστηματικής υπερηχοκαρδιογραφικής και βαλβιδικής

αξιολόγησης. Τέλος, η σύγχρονη διαχείριση της ΚΑ δεν περιορίζεται πλέον μόνο στη φαρμακευτική αγωγή, αλλά προϋποθέτει μια ολοκληρωμένη και εξατομικευμένη προσέγγιση που περιλαμβάνει απεικονιστική αξιολόγηση, έλεγχο για διαταραχές ρυθμού, βαλβιδική παρέμβαση, εμφύτευση συσκευών, αντιμετώπιση συννοσηροτήτων και στενή παρακολούθηση.

7.10 Περιορισμοί της μελέτης.

Πρόκειται για αναδρομική, μονοκεντρική, συγχρονική ανάλυση, ενώ δεν υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα παρακολούθησης/έκβασης στο σύνολο δεδομένων που αναλύθηκε, επομένως δεν πραγματοποιήθηκε ανάλυση επιβίωσης. Ορισμένες παράμετροι (ιδίως το BNP) είχαν σημαντικό ποσοστό τιμών που έλειπαν, γεγονός που περιορίζει την ισχύ των αντίστοιχων αναλύσεων και των πολυπαραγοντικών μοντέλων. Η αντιστοίχιση της υποομάδας προηγμένων θεραπειών με τον κύριο πληθυσμό βασίστηκε στα αρχικά του ονόματος, την ηλικία και το φύλο (135/142 ασθενείς).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Anker, S.D. *et al.* (2009) ‘Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency’, *The New England Journal of Medicine*, 361(25), pp. 2436–2448. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908355>.

Anker, S.D. *et al.* (2021) ‘Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction’, *The New England Journal of Medicine*, 385(16), pp. 1451–1461. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>.

Arrigo, M. *et al.* (2017) ‘Precipitating factors and 90-day outcome of acute heart failure: a report from the intercontinental GREAT registry’, *European Journal of Heart Failure*, 19(2), pp. 201–208. Available at: <https://doi.org/10.1002/ejhf.682>.

Barasa, A. *et al.* (2014) ‘Heart failure in young adults: 20-year trends in hospitalization, aetiology, and case fatality in Sweden’, *European Heart Journal*, 35(1), pp. 25–32. Available at: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu278>.

Bardy, G.H. *et al.* (2005) ‘Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure’, *The New England Journal of Medicine*, 352(3), pp. 225–237. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043399>.

Barker, W.H., Mullooly, J.P. and Getchell, W. (2006) ‘Changing incidence and survival for heart failure in a well-defined older population, 1970-1974 and 1990-1994’, *Circulation*, 113(6), pp. 799–805. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.492033>.

Biegus, J. *et al.* (2021) ‘Pathophysiology of Advanced Heart Failure: What Knowledge Is Needed for Clinical Management?’, *Heart Failure Clinics*, 17(4), pp. 519–531. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2021.06.001>.

Bragazzi, N.L. *et al.* (2021) ‘Burden of heart failure and underlying causes in 195 countries and territories from 1990 to 2017’, *European Journal of Preventive Cardiology*, 28(15), pp. 1682–1690. Available at: <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa147>.

Bristow, M.R. *et al.* (2004) ‘Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure’, *The New England Journal of Medicine*, 350(21), pp. 2140–2150. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032423>.

Caraballo, C. *et al.* (2019) 'Clinical Implications of the New York Heart Association Classification', *Journal of the American Heart Association*, 8(23), p. e014240. Available at: <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014240>.

Chioncel, O. *et al.* (2017) 'Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry', *European Journal of Heart Failure*, 19(12), pp. 1574–1585. Available at: <https://doi.org/10.1002/ejhf.813>.

Cleland, J.G.F. *et al.* (2005) 'The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure', *The New England Journal of Medicine*, 352(15), pp. 1539–1549. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050496>.

Conrad, N. *et al.* (2018) 'Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals', *Lancet (London, England)*, 391(10120), pp. 572–580. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32520-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32520-5).

Cowie, M.R. *et al.* (1997) 'The epidemiology of heart failure', *European Heart Journal*, 18(2), pp. 208–225. Available at: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015223>.

Curtis, L.H. *et al.* (2008) 'Incidence and prevalence of heart failure in elderly persons, 1994–2003', *Archives of Internal Medicine*, 168(4), pp. 418–424. Available at: <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2007.80>.

Del Buono, M.G. *et al.* (2022) 'Ischemic Cardiomyopathy and Heart Failure After Acute Myocardial Infarction', *Current Cardiology Reports*, 24(10), pp. 1505–1515. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11886-022-01766-6>.

Devroey, D. and Van Casteren, V. (2010) 'The incidence and first-year mortality of heart failure in Belgium: a 2-year nationwide prospective registration', *International Journal of Clinical Practice*, 64(3), pp. 330–335. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2009.02212.x>.

Dunlay, S.M. *et al.* (2012) 'Longitudinal Changes in Ejection Fraction in Heart Failure Patients with Preserved and Reduced Ejection Fraction', *Circulation. Heart failure*, 5(6), pp. 720–726. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.966366>.

Dunlay, S.M. and Roger, V.L. (2014) 'Understanding the Epidemic of Heart Failure: Past, Present, and Future', *Current heart failure reports*, 11(4), pp. 404–415. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11897-014-0220-x>.

Ferreira, V.M. *et al.* (2018) 'Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations', *Journal of the American College of Cardiology*, 72(24), pp. 3158–3176. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.072>.

Flori, L. *et al.* (2024) 'The isoproterenol-induced myocardial fibrosis: A biochemical and histological investigation', *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, 174, p. 116534. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116534>.

Fonarow, G.C. *et al.* (2008) 'Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: findings from OPTIMIZE-HF', *Archives of Internal Medicine*, 168(8), pp. 847–854. Available at: <https://doi.org/10.1001/archinte.168.8.847>.

Fröhlich, H. *et al.* (2019) 'Epidemiology and long-term outcome in outpatients with chronic heart failure in Northwestern Europe', *Heart*, 105(16), pp. 1252–1259. Available at: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-314256>.

Galderisi, M. *et al.* (2017) 'Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging', *European Heart Journal. Cardiovascular Imaging*, 18(12), pp. 1301–1310. Available at: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex244>.

G-CHF Investigators *et al.* (2023) 'Global Variations in Heart Failure Etiology, Management, and Outcomes', *JAMA*, 329(19), pp. 1650–1661. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.2023.5942>.

Gerber, Y. *et al.* (2015) 'A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010', *JAMA internal medicine*, 175(6), pp. 996–1004. Available at: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.0924>.

Gohar, A. *et al.* (2019) 'Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide for the early detection of non-acute heart failure', *European Journal of Heart Failure*, 21(10), pp. 1219–1227. Available at: <https://doi.org/10.1002/ehf.1495>.

Gorter, T.M. *et al.* (2018) 'Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology', *European Journal of Heart Failure*, 20(1), pp. 16–37. Available at: <https://doi.org/10.1002/ehf.1029>.

von Haehling, S. *et al.* (2019) 'Iron Deficiency in Heart Failure: An Overview', *JACC. Heart failure*, 7(1), pp. 36–46. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.07.015>.

Hajar, R. (2016) 'Framingham Contribution to Cardiovascular Disease', *Heart Views: The Official Journal of the Gulf Heart Association*, 17(2), pp. 78–81. Available at: <https://doi.org/10.4103/1995-705X.185130>.

Halliday, B.P. *et al.* (2019) 'Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial', *Lancet (London, England)*, 393(10166), pp. 61–73. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32484-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32484-X).

Hawkins, N.M. *et al.* (2009) 'Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology', *European Journal of Heart Failure*, 11(2), pp. 130–139. Available at: <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfn013>.

Heiat, A., Gross, C.P. and Krumholz, H.M. (2002) 'Representation of the elderly, women, and minorities in heart failure clinical trials', *Archives of Internal Medicine*, 162(15), pp. 1682–1688. Available at: <https://doi.org/10.1001/archinte.162.15.1682>.

Heidenreich, P.A. *et al.* (2022) '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*, 145(18), pp. e895–e1032. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063>.

Hjalmarson, A. *et al.* (2000) 'Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group', *JAMA*, 283(10), pp. 1295–1302. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.283.10.1295>.

Kapur, N.K. (2011) 'Transforming growth factor- β : governing the transition from inflammation to fibrosis in heart failure with preserved left ventricular function', *Circulation. Heart Failure*, 4(1), pp. 5–7. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.960054>.

Kelder, J.C. *et al.* (2011) 'The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure', *Circulation*, 124(25), pp. 2865–2873. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019216>.

Kemp, C.D. and Conte, J.V. (2012) 'The pathophysiology of heart failure', *Cardiovascular Pathology: The Official Journal of the Society for Cardiovascular Pathology*, 21(5), pp. 365–371. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2011.11.007>.

King, J. and Lowery, D.R. (2026) 'Physiology, Cardiac Output', *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470455/> (Accessed: 6 July 2026).

Kitzman, D.W. *et al.* (2016) 'Effect of Caloric Restriction or Aerobic Exercise Training on Peak Oxygen Consumption and Quality of Life in Obese Older Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial', *JAMA*, 315(1), pp. 36–46. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.2015.17346>.

Lam, C.S.P. *et al.* (2019) 'Sex differences in heart failure', *European Heart Journal*, 40(47), pp. 3859–3868c. Available at: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz835>.

Lancellotti, P. *et al.* (2017) 'Echo-Doppler estimation of left ventricular filling pressure: results of the multicentre EACVI Euro-Filling study', *European Heart Journal. Cardiovascular Imaging*, 18(9), pp. 961–968. Available at: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex067>.

Levy, D. *et al.* (2002) 'Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure', *The New England Journal of Medicine*, 347(18), pp. 1397–1402. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020265>.

Liu, H. *et al.* (2024) 'Heart failure with preserved ejection fraction: The role of inflammation', *European Journal of Pharmacology*, 980, p. 176858. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2024.176858>.

Lund, L.H. *et al.* (2012) 'Association between use of renin-angiotensin system antagonists and mortality in patients with heart failure and preserved ejection fraction', *JAMA*, 308(20), pp. 2108–2117. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.2012.14785>.

Lund, L.H. *et al.* (2014) ‘Association between use of β -blockers and outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction’, *JAMA*, 312(19), pp. 2008–2018. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.2014.15241>.

Madamanchi, C. *et al.* (2014) ‘Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure’, *International Journal of Cardiology*, 176(3), pp. 611–617. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.08.007>.

Maisel, A. *et al.* (2008) ‘State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice’, *European Journal of Heart Failure*, 10(9), pp. 824–839. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2008.07.014>.

Mant, J. *et al.* (2009) ‘Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care’, *Health Technology Assessment*, 13(32), pp. 1–207, iii. Available at: <https://doi.org/10.3310/hta13320>.

Massie, B.M. *et al.* (2008) ‘Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction’, *The New England Journal of Medicine*, 359(23), pp. 2456–2467. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805450>.

McBeath, K. and Cowie, M.R. (2022) ‘Heart failure: classification and pathophysiology’, *Medicine*, 50(8), pp. 471–478. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.mpmmed.2022.05.001>.

McDonagh TA *et al.* (2022) ‘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’, *European Journal of Heart Failure*, 24(1), pp. 4–131. Available at: <https://doi.org/10.1002/ejhf.2333>.

McDonagh, T.A. *et al.* (2023) ‘2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure’, *European Heart Journal*, 44(37), pp. 3627–3639. Available at: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>.

McMurray, J.J.V. *et al.* (2014) ‘Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure’, *The New England Journal of Medicine*, 371(11), pp. 993–1004. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>.

McMurray, J.J.V. *et al.* (2019) ‘Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction’, *The New England Journal of Medicine*, 381(21), pp. 1995–2008. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>.

Mele, D., Nardoza, M. and Ferrari, R. (2018) ‘Left ventricular ejection fraction and heart failure: an indissoluble marriage?’, *European Journal of Heart Failure*, 20(3), pp. 427–430. Available at: <https://doi.org/10.1002/ejhf.1071>.

Monitillo, F. *et al.* (2020) ‘Right Ventricular Function in Chronic Heart Failure: From the Diagnosis to the Therapeutic Approach’, *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, 7(2), p. 12. Available at: <https://doi.org/10.3390/jcdd7020012>.

Mueller, C. *et al.* (2019) 'Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations', *European Journal of Heart Failure*, 21(6), pp. 715–731. Available at: <https://doi.org/10.1002/ejhf.1494>.

Murphy, S.P. *et al.* (2020) 'Inflammation in Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review', *Journal of the American College of Cardiology*, 75(11), pp. 1324–1340. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.01.014>.

Nagueh, S.F. *et al.* (2016) 'Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging', *Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography*, 29(4), pp. 277–314. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>.

Ning, D. *et al.* (2021) 'Atorvastatin treatment ameliorates cardiac function and remodeling induced by isoproterenol attack through mitigation of ferroptosis', *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 574, pp. 39–47. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.08.017>.

Noll, N.A., Lal, H. and Merryman, W.D. (2020) 'Mouse Models of Heart Failure with Preserved or Reduced Ejection Fraction', *The American Journal of Pathology*, 190(8), pp. 1596–1608. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.04.006>.

Ohlmeier, C. *et al.* (2015) 'Incidence, prevalence and 1-year all-cause mortality of heart failure in Germany: a study based on electronic healthcare data of more than six million persons', *Clinical Research in Cardiology: Official Journal of the German Cardiac Society*, 104(8), pp. 688–696. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00392-015-0841-4>.

Orso, F., Fabbri, G. and Maggioni, A.P. (2017) 'Epidemiology of Heart Failure', *Handbook of Experimental Pharmacology*, 243, pp. 15–33. Available at: https://doi.org/10.1007/164_2016_74.

Packer, M. *et al.* (2020) 'Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure', *The New England Journal of Medicine*, 383(15), pp. 1413–1424. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>.

Pandey, A. *et al.* (2015) 'Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: meta-analysis of randomized control trials', *Circulation. Heart Failure*, 8(1), pp. 33–40. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001615>.

Parichatikanond, W. *et al.* (2020) 'Therapeutic Targets for the Treatment of Cardiac Fibrosis and Cancer: Focusing on TGF- β Signaling', *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 7, p. 34. Available at: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00034>.

Paulus, W.J. and Tschope, C. (2013) 'A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation', *Journal of the American College of Cardiology*, 62(4), pp. 263–271. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.092>.

Pitt, B. *et al.* (1999) 'The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators', *The New England*

Journal of Medicine, 341(10), pp. 709–717. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJM199909023411001>.

Ponikowski, P. *et al.* (2016) ‘2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC’, *European Heart Journal*, 37(27), pp. 2129–2200. Available at: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>.

Ponzoni, M., Coles, J.G. and Maynes, J.T. (2023) ‘Rodent Models of Dilated Cardiomyopathy and Heart Failure for Translational Investigations and Therapeutic Discovery’, *International Journal of Molecular Sciences*, 24(4), p. 3162. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms24043162>.

Potter, L.R. *et al.* (2009) ‘Natriuretic Peptides: Their Structures, Receptors, Physiologic Functions and Therapeutic Applications’, *Handbook of experimental pharmacology*, (191), pp. 341–366. Available at: https://doi.org/10.1007/978-3-540-68964-5_15.

Profire, B.-Ștefania *et al.* (2025) ‘Heart Failure Biomarkers—Pathophysiology, Diagnosis, Prognosis and Clinical Relevance’, *International Journal of Molecular Sciences*, 26(19), p. 9740. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms26199740>.

Ravassa, S. *et al.* (2023) ‘Cardiac Fibrosis in heart failure: Focus on non-invasive diagnosis and emerging therapeutic strategies’, *Molecular Aspects of Medicine*, 93, p. 101194. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.mam.2023.101194>.

Rich, J.D. *et al.* (2018) ‘Meta-Analysis Global Group in Chronic (MAGGIC) Heart Failure Risk Score: Validation of a Simple Tool for the Prediction of Morbidity and Mortality in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction’, *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*, 7(20), p. e009594. Available at: <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009594>.

Roger, V.L. *et al.* (2004) ‘Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population’, *JAMA*, 292(3), pp. 344–350. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.292.3.344>.

Sandefur, C.C. and Jialal, I. (2026) ‘Atrial Natriuretic Peptide’, *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562257/> (Accessed: 6 July 2026).

Savarese, G. *et al.* (2022) ‘Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction’, *Nature Reviews. Cardiology*, 19(2), pp. 100–116. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00605-5>.

Savarese, G. and D’Amario, D. (2018) ‘Sex Differences in Heart Failure’, *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1065, pp. 529–544. Available at: https://doi.org/10.1007/978-3-319-77932-4_32.

Savarese, G. and Lund, L.H. (2017) ‘Global Public Health Burden of Heart Failure’, *Cardiac Failure Review*, 3(1), pp. 7–11. Available at: <https://doi.org/10.15420/cfr.2016:25:2>.

- Schulz-Menger, J. *et al.* (2020) ‘Standardized image interpretation and post-processing in cardiovascular magnetic resonance - 2020 update: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR): Board of Trustees Task Force on Standardized Post-Processing’, *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance: Official Journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*, 22(1), p. 19. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12968-020-00610-6>.
- Schwinger, R.H.G. (2021) ‘Pathophysiology of heart failure’, *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, 11(1), pp. 263–276. Available at: <https://doi.org/10.21037/cdt-20-302>.
- Seferovic, P.M. *et al.* (2013) ‘Organization of heart failure management in European Society of Cardiology member countries: survey of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the Heart Failure National Societies/Working Groups’, *European Journal of Heart Failure*, 15(9), pp. 947–959. Available at: <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft092>.
- Seferović, P.M. *et al.* (2018) ‘Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology’, *European Journal of Heart Failure*, 20(5), pp. 853–872. Available at: <https://doi.org/10.1002/ejhf.1170>.
- Shah, R.U., Klein, L. and Lloyd-Jones, D.M. (2009) ‘Heart Failure in Women: Epidemiology, Biology and Treatment’, *Women’s Health*, 5(5), pp. 517–527. Available at: <https://doi.org/10.2217/WHE.09.50>.
- Sicras-Mainar, A. *et al.* (2022) ‘Epidemiology and treatment of heart failure in Spain: the HF-PATHWAYS study’, *Revista Espanola De Cardiologia*, 75(1), pp. 31–38. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.rec.2020.09.033>.
- da Silva, J.S. *et al.* (2022) ‘Heart Failure in Menopause: Treatment and New Approaches’, *International Journal of Molecular Sciences*, 23(23), p. 15140. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms232315140>.
- Solomon, S.D. *et al.* (2016) ‘Efficacy of Sacubitril/Valsartan Relative to a Prior Decompensation: The PARADIGM-HF Trial’, *JACC: Heart Failure*, 4(10), pp. 816–822. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.05.002>.
- Solomon, S.D. *et al.* (2022) ‘Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction’, *The New England Journal of Medicine*, 387(12), pp. 1089–1098. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206286>.
- Stone, G.W. *et al.* (2018) ‘Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure’, *The New England Journal of Medicine*, 379(24), pp. 2307–2318. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806640>.
- Swedberg, K. *et al.* (2010) ‘Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study’, *Lancet*, 376(9744), pp. 875–885. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61198-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61198-1).
- Teo, K.K. and Rafiq, T. (2021) ‘Cardiovascular Risk Factors and Prevention: A Perspective From Developing Countries’, *The Canadian Journal of Cardiology*, 37(5), pp. 733–743. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.02.009>.

Tsao, C.W. *et al.* (2018) ‘Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction’, *JACC. Heart failure*, 6(8), pp. 678–685. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.03.006>.

Tsuji, K. *et al.* (2017) ‘Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction-a report from the CHART-2 Study’, *European Journal of Heart Failure*, 19(10), pp. 1258–1269. Available at: <https://doi.org/10.1002/ejhf.807>.

Vader, J.M. and Drazner, M.H. (2009) ‘Clinical assessment of heart failure: utility of symptoms, signs, and daily weights’, *Heart Failure Clinics*, 5(2), pp. 149–160. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2008.11.001>.

Vahanian, A. *et al.* (2022) ‘2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease’, *European Heart Journal*, 43(7), pp. 561–632. Available at: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395>.

Vedin, O. *et al.* (2017) ‘Significance of Ischemic Heart Disease in Patients With Heart Failure and Preserved, Midrange, and Reduced Ejection Fraction: A Nationwide Cohort Study’, *Circulation. Heart Failure*, 10(6), p. e003875. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003875>.

Vos, T. *et al.* (2012) ‘Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010’, *Lancet*, 380(9859), pp. 2163–2196. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61729-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61729-2).

Wang, X., Liu, R. and Liu, D. (2025) ‘The Role of the MAPK Signaling Pathway in Cardiovascular Disease: Pathophysiological Mechanisms and Clinical Therapy’, *International Journal of Molecular Sciences*, 26(6), p. 2667. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms26062667>.

Yeung, D.F. *et al.* (2012) ‘Trends in the incidence and outcomes of heart failure in Ontario, Canada: 1997 to 2007’, *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 184(14), pp. E765-773. Available at: <https://doi.org/10.1503/cmaj.111958>.

Yusuf, S. *et al.* (2004) ‘Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study’, *Lancet*, 364(9438), pp. 937–952. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9).

Zannad, F. *et al.* (2011) ‘Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms’, *The New England Journal of Medicine*, 364(1), pp. 11–21. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009492>.

Ziaeian, B. and Fonarow, G.C. (2016) ‘Epidemiology and aetiology of heart failure’, *Nature reviews. Cardiology*, 13(6), pp. 368–378. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.25>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α΄

Στο Παράρτημα παρατίθεται το ηλεκτρονικό αρχείο συλλογής και καταγραφής δεδομένων της μελέτης. Το αρχείο είχε μορφή υπολογιστικού φύλλου και συμπεριλάμβανε δημογραφικά, κλινικά, υπερηχοκαρδιογραφικά και εργαστηριακά δεδομένα, καθώς και πληροφορίες που αφορούσαν τη φαρμακευτική αγωγή, τις συννοσηρότητες και προηγμένες θεραπείες, στις οποίες είχαν υποβληθεί οι ασθενείς.

Το αρχείο παρατίθεται στην αρχική του μορφή, πριν από την καταγραφή δεδομένων που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε ταυτοποίηση των ασθενών, για λόγους προστασίας των προσωπικών δεδομένων. Σκοπός του παρατήματος είναι η παρουσίαση της δομής του φύλλου καταγραφής δεδομένων και της κωδικοποίησης των βασικών μεταβλητών που είχαν χρησιμοποιηθεί για τη στατιστική ανάλυση.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N
1	A/A	DOB (6DIGITS)	Surname	Name	Age	Sex	ΑΙΤΙΟ	ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ	ΚΛΑΣΜΑ ΕΞΩΘΗΣΗΣ	MR	TR	AF	TAPSE	TV SV'
2														
3														
4														
5														
6														
7														
8														
9														
10														
11														
12														
13														
14														

Εικόνα ΠΑ.1. Πρότυπο φύλλο συλλογής δεδομένων της μελέτης, στο οποίο απεικονίζονται οι βασικές στήλες καταγραφής δημογραφικών, κλινικών και υπερηχοκαρδιογραφικών δεδομένων.

	A	B
1	ΑΙΤΙΟ	0= ΑΓΝΩΣΤΟ, 1= ΙΣΧΑΙΜΙΚΗ, 2= ΔΙΑΤΑΤΙΚΗ, 3= ΒΑΛΒΙΔΟΠΑΘΕΙΑ, 4= ΆΛΛΗ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ, 5= ΤΑΧΥΜΥΟΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ, 6= ΚΑΡΔΙΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ
2	ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ	0= ΌΧΙ, 1= ΝΑΙ
3	ΚΛΑΣΜΑ ΕΞΩΘΗΣΗΣ	ΑΡΙΘΜΟΣ
4	MR	0= ΌΧΙ, 1= ΗΠΙΑ, 2= ΜΕΤΡΙΑ, 3= ΣΟΒΑΡΗ
5	TR	0= ΌΧΙ, 1= ΗΠΙΑ, 2= ΜΕΤΡΙΑ, 3= ΣΟΒΑΡΗ, 4= ΜΑΖΙΚΗ
6	AF	0= ΌΧΙ, 1= ΜΟΝΙΜΗ, 2= ΠΑΡΙΕΥΣΜΙΚΗ
7	TAPSE	ΑΡΙΘΜΟΣ
8	TV SV'	ΑΡΙΘΜΟΣ
9		
10		
11		

Εικόνα ΠΑ.2. Κωδικοποίηση μεταβλητών: αιτιολογία ΚΑ, παρουσία σακχαρώδη διαβήτη, κλάσμα εξώθησης, ανεπάρκεια μιτροειδούς, ανεπάρκεια τριγλώχινας, κολπική μαρμαρυγή, TAPSE και TV SV'.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA	AB	AC	AD
1	A/A	DOB (DDMMYY)	Surname	Name	Age	Sex	ARNI	Dose	ACE/ARB	Name	DAILY	B-Blocker	Name	Dose	MRA	Name	Dose	SGLT 2	Dose	Ivabradine	Dose	Furosemide	Dose	Torsemide	Dose	HCTZ πη Diuren	Dose	Amiloride	Metolazone	NOAC
2																														
3																														
4																														
5																														
6																														
7																														
8																														
9																														
10																														
11																														
12																														
13																														
14																														
15																														
16																														

Εικόνα ΠΑ.3. Πρότυπο φύλλο συλλογής δεδομένων που περιλαμβάνει τη φαρμακευτική αγωγή των ασθενών, στο οποίο απεικονίζονται οι βασικές θεραπευτικές κατηγορίες που καταγράφηκαν, όπως ARNI, ACE-I/ARB, β-αναστολείς, MRA, αναστολείς SGLT2, ivabradine, διουρητικά και αντιπηκτική αγωγή.

	A	B
1	Surname	Επίθετο
2	Name	Όνομα
3	Age	Ηλικία
4	Sex	0=Female, 1=Male
5	ARNI	0=Yes, 1=No
6	Dose	Δοσολογία Φαρμάκου ΣΕ ΟΛΗ ΤΗΝ ΗΜΕΡΑ
7	ACE/ARB	0=Yes, 1=No
8	Name	Ονομασία Φαρμάκου
9	Dose	Δοσολογία Φαρμάκου
10	B-Blocker	0=Yes, 1=No
11	Name	Ονομασία Φαρμάκου
12	Dose	Δοσολογία Φαρμάκου
13	MRA	0=Yes, 1=No
14	Name	Ονομασία Φαρμάκου
15	Dose	Δοσολογία Φαρμάκου
16	SGLT 2	0=Yes, 1=No
17	Dose	Δοσολογία Φαρμάκου
18	Ivabradine	0=Yes, 1=No
19	Dose	Δοσολογία Φαρμάκου
20	Furosemide	0=Yes, 1=No
21	Dose	Δοσολογία Φαρμάκου
22	Torsemide	0=Yes, 1=No
23	Dose	Δοσολογία Φαρμάκου
24	Diuren	0=Yes, 1=No
25	Dose	Δοσολογία Φαρμάκου
26	Amiloride	0=Yes, 1=No
27	HCT	0=Yes, 1=No
28		

Εικόνα ΠΑ.4. Κωδικοποίηση των μεταβλητών που αφορούν τη φαρμακευτική αγωγή, συμπεριλαμβανομένης της λήψης ή μη κάθε θεραπευτικής κατηγορίας, της ονομασίας του φαρμάκου και της ημερήσιας δοσολογίας.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O
1	A/A	DOB (6DIG)	Age	Sex	BNP	CRE	GFR	NA	TBIL	ALT	AST	ALB	HB	WBC	FER
2															
3															
4															
5															
6															
7															
8															
9															
10															
11															
12															

Εικόνα ΠΑ.5. Πρότυπο φύλλο συλλογής εργαστηριακών δεδομένων της μελέτης, το οποίο περιλαμβάνει τις βασικές εργαστηριακές παράμετρους που καταγράφηκαν, όπως το BNP, η κρεατινίνη, ο eGFR, το νάτριο, η ολική χολερυθρίνη, οι τρανσαμινάσες, η λευκωματίνη, η αιμοσφαιρίνη, τα λευκά αιμοσφαίρια και η φερριτίνη.

	A	B
1	Surname	Επίθετο
2	Name	Όνομα
3	Age	Ηλικία
4	Sex	0=Female, 1=Male
5	BNP	Νατριουρητικό πεπτίδιο εγκεφάλου (pg/ml)
6	CREA	Κρεατινίνη ορού (mmol/L)
7	GFR	Ρυθμός Σπειραματικής Διήθησης (mL/min per 1.73 m2)
8		

Εικόνα ΠΑ.6. Επεξήγηση κάποιων εργαστηριακών μεταβλητών του αρχείου συλλογής δεδομένων, μεταξύ των οποίων του BNP, της κρεατινίνης ορού και του ρυθμού σπειραματικής διήθησης.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
1	A/A	DOB (6DIG)	Age	Sex	ICD	CRT	ΒΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣ	TAVI	MitraClip	levosimendan	preHTX	
2												
3												
4												
5												
6												
7												
8												

Εικόνα ΠΑ.7. Πρότυπο φύλλο συλλογής δεδομένων σχετικά με τις προηγμένες θεραπείες, τις εμφυτεύσιμες συσκευές και τις διακαθετηριακές παρεμβάσεις σε ασθενείς με ΚΑ, όπως ICD, CRT, βηματοδότης, TAVI, MitraClip, χορήγηση levosimendan και προμεταμοσχευτικός έλεγχος.

	A	B
1	Surname	Επίθετο
2	Name	Όνομα
3	Age	Ηλικία
4	Sex	0=Female, 1=Male
5	ICD	(Εμφυτεύσιμος απινιδωτής) 0=Yes, 1=No
6	CRT	(Θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού) 0=Yes, 1=No
7	TAVI	(Αντικατάσταση διακαθετηριακής αορτικής βαλβίδας) 0=Yes, 1=No
8	MitraClip	(Αντικατάσταση διακαθετηριακής μίτροειδούς βαλβίδας) 0=Yes, 1=No
9	preHTX	ΠΡΟΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ
10		

Εικόνα ΠΑ.8. Κωδικοποίηση μεταβλητών που αφορούν προηγμένες θεραπευτικές παρεμβάσεις και συσκευές, συμπεριλαμβανομένων του εμφυτεύσιμου απινιδωτή, της θεραπείας καρδιακού επανασυγχρονισμού, της TAVI, του MitraClip και του προμεταμοσχευτικού ελέγχου.