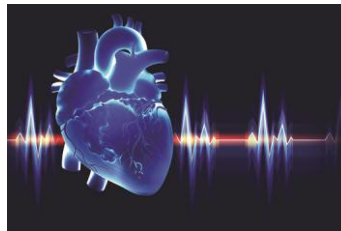




ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»
(MSc in Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

*«Επιπολασμός και επίπτωση κολπικής μαρμαρυγής στη καρδιακή ανεπάρκεια: Ο
ρόλος των Εμφυτεύσιμων Καταγραφέων»*

υπό

Ανθής Σ. Μπίζα

Ειδικευόμενης Καρδιολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

«Καρδιακή ανεπάρκεια – Καρδιο-ογκολογία – Καρδιαγγειακή αποκατάσταση»

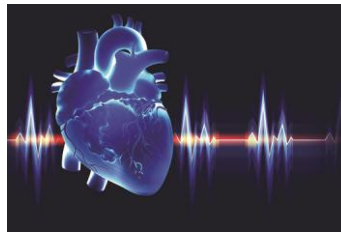
Λάρισα, Ιανουάριος 2024



**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»
(MSc in Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)**



***« Prevalence and Incidence of Atrial Fibrillation in Heart Failure: Value of
Implantable Loop Recorders»***

«Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας».

Ανθή Σ. Μπίζα

ΑΝΘΗ Σ. ΜΠΙΖΑ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2024

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΚΟΥΛΑΡΙΓΚΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Επιβλέπων:

Σκουλαρίγκης Ιωάννης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Σκουλαρίγκης Ιωάννης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας- (Επιβλέπων),
2. Πάντσιος Χρήστος, Επιμελητής Β' Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας- (Σύμβουλος)
3. Ξανθόπουλος Ανδρέας, Επιμελητής Β' Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας

Αναπληρωματικό μέλος: Ανυφαντάκης Αλέξανδρος, Επιμελητής Α' Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: Prevalence and Incidence of Atrial Fibrillation in Heart Failure: Value of Implantable Loop Recorders

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η κολπική μαρμαρυγή αποτελεί την πιο συχνή αρρυθμία στην κλινική πράξη με υψηλή επίπτωση στον γενικό πληθυσμό και ακόμη μεγαλύτερη σε ασθενείς με καρδιολογικό υπόβαθρο. Σε σημαντικό ποσοστό η κολπική μαρμαρυγή χαρακτηρίζεται από παροξυσμικά επεισόδια που παραμένουν επίσης ασυμπτωματικά καθυστερώντας την προσέλευση των ασθενών στο ιατρείο και ως εκ τούτου την έναρξη αντιπηκτικής αγωγής στις περιπτώσεις που κρίνεται απαραίτητο. Συχνά συνυπάρχει με την καρδιακή ανεπάρκεια και δύναται να επιδεινώσει τα συμπτώματα αυτής και ως εκ τούτου την ποιότητα ζωής των ασθενών, αυξάνοντας σημαντικά τα ποσοστά νοσηλειών και από τις δύο νόσους. Η κάθε μία μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει την άλλη αυξάνοντας τα ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας. Λόγω των παραπάνω δυσμενών επιπτώσεων της στην καρδιακή ανεπάρκεια και δεδομένου ότι η κολπική μαρμαρυγή συχνά παραμένει ασυμπτωματική, αναζητούνται συνεχώς νέες μέθοδοι ανίχνευσης της νόσου με τους εμφυτεύσιμους καταγραφείς να αποτελούν χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο τα τελευταία έτη. Οι εμφυτεύσιμοι καταγραφείς προσφέρουν τη δυνατότητα συνεχούς ηλεκτροκαρδιογραφικής παρακολούθησης των ασθενών από τους θεράποντες ιατρούς ακόμα και από απόσταση, διαγιγνώσκοντας ασυμπτωματικά επεισόδια κολπικής μαρμαρυγής. Σκοπό της βιβλιογραφικής αυτής ανασκόπησης αποτελεί η αναζήτηση του επιπολασμού και της επίπτωσης της κολπικής μαρμαρυγής στην καρδιακή ανεπάρκεια όπως και ο ρόλος που κατέχουν οι εμφυτεύσιμοι καταγραφείς στην ανίχνευσή της ιδιαίτερα στους ασθενείς αυτούς. Επιπροσθέτως, γίνεται αναφορά στην παθοφυσιολογική σχέση των δύο προαναφερθέντων οντοτήτων και τους παράγοντες κινδύνου που μοιράζονται. Τέλος αναζητούνται πιθανές εφαρμογές των εμφυτεύσιμων καταγραφέων στο μέλλον, με τη δυνατότητα τηλεπαρακολούθησης που διαθέτουν να αποτελεί προεξάρχον πλεονέκτημα των συσκευών αυτών.

Λέξεις- Κλειδιά: κολπική μαρμαρυγή, καρδιακή ανεπάρκεια, επιπολασμός, επίπτωση, εμφυτεύσιμοι καταγραφείς

ABSTRACT

Atrial fibrillation is the most common arrhythmia in clinical practice with high prevalence in general population and even higher in heart failure patients. A significant proportion of atrial fibrillation episodes is characterized by paroxysmal ones that also remain asymptomatic, delaying the initiation of anticoagulation therapy in cases where it is necessary. It often coexists with heart failure and can exacerbate heart failure symptoms and therefore the quality of life of patients, by increasing hospitalization rates. Each of them can predispose or aggravate the other resulting in high morbidity and mortality rates. Due to the adverse impact of atrial fibrillation on heart failure patients and since atrial fibrillation often remains asymptomatic new methods of detection such as implantable loop recorders have evolved into an important diagnostic tool in recent years. Implantable loop recorders offer continuous and distant electrocardiographic monitoring and are capable to detect atrial fibrillation episodes without any symptoms. The purpose of this review is to investigate the prevalence and incidence of atrial fibrillation in heart failure and the role of implantable loop recorders in detection of this type of arrhythmia especially in heart failure patients. Furthermore reference is made to the pathophysiological relationship between the two aforementioned diseases and the risk factors they share. Finally possible future perspectives of implantable loop recorders are discussed with remote monitoring capability of these devices remaining their main advantage.

Key words: atrial fibrillation, heart failure, prevalence, incidence, implantable loop recorders

Πίνακας Περιεχομένων

Περίληψη.....	5	
Abstract.....	6	
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ		
Εισαγωγή.....	8	
Κεφάλαιο 1 –ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ		
1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ.....	9	
1.2. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ.....	10	
Κεφάλαιο 2 –ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ		
2.1 ΟΡΙΣΜΟΣ	11	
2.2 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ	12	
2.3 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ	14	
Κεφάλαιο 3 – ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ		
3.1 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ.....	15	
3.2 ΚΟΙΝΟΙ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	19	
ΚΥΡΙΟ ΜΕΡΟΣ		
Κεφάλαιο 4 – ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ.....		24
Κεφάλαιο 5 –ΕΜΦΥΤΕΥΣΙΜΟΙ ΚΑΤΑΓΡΑΦΕΙΣ		
5.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΙΔΗ.....	26	
5.2 ILR ΚΑΙ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ.....	29	
5.3 ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ILR.....	31	
Κεφάλαιο 6- ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ.....		33
ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΙΣ.....		34
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....		35

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) είναι η πιο κοινή αρρυθμία στον γενικό πληθυσμό με μεγαλύτερη συχνότητα στις αναπτυγμένες χώρες, τους ηλικιωμένους ασθενείς και τους ασθενείς με διάφορες συννοσηρότητες όπως είναι η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ)(1). Η ΚΜ και η ΚΑ συχνά συνυπάρχουν(2) και συνδέονται με μία αμφίδρομη παθοφυσιολογική σύνδεση, που περιλαμβάνει νευροορμονική υπερδιέγερση, ίνωση και ηλεκτροφυσιολογική αναδιαμόρφωση, ενώ παράλληλα οι δύο αυτές οντότητες μοιράζονται κοινούς παράγοντες κινδύνου(3). Η κάθε μία μπορεί να προκαλέσει, να διατηρήσει και να επιδεινώσει την άλλη(4). Η παρουσία της ΚΑ αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης ΚΜ και αντίστροφα(3) με την οξεία καρδιακή ανεπάρκεια (ΟΚΑ) να αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΚΜ(5). Σύμφωνα μάλιστα με μεγάλες μελέτες καρδιακής ανεπάρκειας, η πιθανότητα εμφάνισης ΚΜ αυξάνεται με τη σοβαρότητα της ΚΑ και κυμαίνεται από 10% σε ΚΑ NYHA I και II έως και 50% σε ΚΑ NYHA IV(1). Παράλληλα, η παρουσία ΚΜ αυξάνει στο πενταπλάσιο τον κίνδυνο για εμφάνιση ΚΑ(2).

Η ταυτόχρονη παρουσία ΚΑ και ΚΜ έχει ουσιώδη επίδραση στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα(6) και έχει συσχετιστεί με φτωχότερη πρόγνωση(1) και επίπεδα θνητότητας υψηλότερα από εκείνα που έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με μόνο μία από τις δύο οντότητες ή καμία από αυτές(7). Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν παράλληλα υψηλότερα ποσοστά νοσηλείας λόγω ΚΑ(4). Έχει φανεί ότι η επίδραση της ΚΜ και της ΚΑ στη θνητότητα διαφέρει ανάλογα με τη χρονική έναρξη της ΚΜ(6) και είναι μεγαλύτερη όταν εκείνη είναι νεοεμφανιζόμενη(2) και συμβαίνει σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ΚΑ(6), καθώς προδιαθέτει σε εμβολικά επεισόδια, επιδείνωση της ΚΑ(8), κίνδυνο αιφνιδίου καρδιακού θανάτου και θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια(9) και επομένως φτωχότερη πρόγνωση(2) και χειρότερη ποιότητα ζωής των ασθενών(9). Μεταξύ μάλιστα των ασθενών με ΚΑ και ιστορικό ΚΜ, εκείνοι που εμφάνισαν παροξυσμική ΚΜ είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο νοσηλείας για ΚΑ, εγκεφαλικό επεισόδιο ή θάνατο από καρδιαγγειακές αιτίες σε σχέση με την μόνιμη ή την εμμένουσα ΚΜ(10).

Λόγω των παραπάνω δυσμενών επιπτώσεων της ΚΜ, ιδιαίτερα της παροξυσμικής, στους ασθενείς με ΚΑ και δεδομένου ότι η ΚΜ είναι συχνά παροξυσμική, η διαγνωστική προσέγγιση για την ανίχνευσή της στους ασθενείς αυτούς, θα πρέπει να βασίζεται στη διάρκεια παρακολούθησης και καταγραφής

ηλεκτροκαρδιογραφήματος(ΗΚΓ)(11). Ιδιαίτερα χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο για τη συνεχόμενη καταγραφή ΗΚΓ για μεγάλο χρονικό διάστημα και την πρόωπη ανίχνευση ταχυ-αρρυθμιών θα μπορούσαν να αποτελούν οι εμφυτεύσιμοι καταγραφείς (Implantable Loop Recorders-ILR)(8), των οποίων η χρήση αυξάνεται όλο και περισσότερο στην καθημερινή πρακτική, με βελτιωμένα τεχνολογικά χαρακτηριστικά που περιλαμβάνουν μείωση του μεγέθους των καταγραφών, ευκολότερη εμφύτευση και απομακρυσμένη παρακολούθηση(12). Πρόσφατη μελέτη ανέδειξε ότι οι ILR διαθέτουν ευαισθησία 95,4% στην ανίχνευση κολπικής μαρμαρυγής(13). Ιδιαίτερο κλινικό ενδιαφέρον παρουσιάζει η ικανότητά τους να διαγιγνώσκουν ΚΜ πριν την εμφάνιση συμπτωμάτων(13), γεγονός που καθορίζει την έναρξη χορήγησης αντιπηκτικής και αντιαρρυθμικής αγωγής στους ασθενείς με ΚΑ και επεισόδια ΚΜ, ειδικά σε εκείνους με αυξημένο θρομβοεμβολικό ή αιμορραγικό κίνδυνο(13). Η δυνατότητα τηλε-παρακολούθησης που προσφέρουν οι ILR φαίνεται να αποτελεί πολύτιμο χαρακτηριστικό στο μέλλον, καθώς πολλαπλές μελέτες έχουν ερευνήσει την επίδρασή της στη μείωση του ποσοστού νοσηλειών και θνητότητας(8).

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

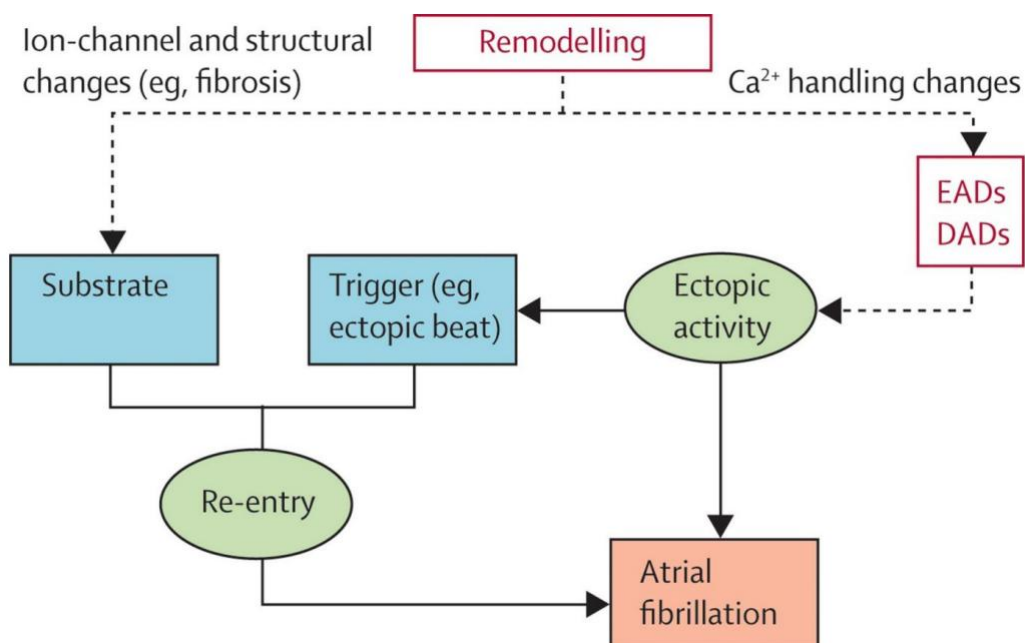
Κεφάλαιο 1 –ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ

1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ

Η ΚΜ αποτελεί την πιο συχνά παρατηρούμενη αρρυθμία στην κλινική πράξη(9) και χαρακτηρίζεται από ταχεία και ασυνγχρόνιστη κολπική δραστηριότητα που οδηγεί σε ακανόνιστη κοιλιακή απόκριση(14). Κατηγοριοποιείται σε τέσσερις κύριες ομάδες που περιλαμβάνουν την παροξυσμική, την εμμένουσα, τη μακροχρόνια εμμένουσα και την μόνιμη ΚΜ, ανάλογα με τη διάρκειά της(2). Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας, ως παροξυσμική ορίζεται η ΚΜ που ανατάσσεται αυτόματα ή με παρέμβαση μέσα σε 7 ημέρες από την έναρξή της. Εμμένουσα εκείνη με συνεχόμενη διάρκεια πέραν των 7 ημερών, συμπεριλαμβανομένων των επεισοδίων που ανατάσσονται φαρμακευτικά ή με ηλεκτρική καρδιομετατροπή έπειτα από ≥ 7 ημέρες, μακροχρόνια εμμένουσα εκείνη με συνεχόμενη διάρκεια άνω του 1 έτους και ως μόνιμη χαρακτηρίζεται εκείνη για την οποία έχει αποφασιστεί από τους ιατρούς και τους ασθενείς να μην πραγματοποιηθούν άλλες προσπάθειες ανάταξης σε φλεβοκομβικό ρυθμό(15).

1.2 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Για την πρόκληση κολπικής μαρμαρυγής απαραίτητη είναι η παρουσία κάποιου πυροδότη. Πρόκειται για μία έκτοπη εστία ταχείας πυροδότησης του ερεθίσματος που μπορεί να προκαλέσει την έναρξη της αρρυθμίας(14). Οι κύριοι μηχανισμοί πρόκλησης κολπικής μαρμαρυγής περιλαμβάνουν, μηχανισμούς πυροδοτούμενης δραστηριότητας και κυκλώματα επανεισόδου(2, 16). Οι μηχανισμοί πυροδοτούμενης δραστηριότητας περιλαμβάνουν πρώιμες μετεκπολώσεις (early after depolarizations - EAD) και όψιμες μετεκπολώσεις (delayed after depolarizations - DAD). Τα EAD προκύπτουν ως αποτέλεσμα παρατεταμένης επαναπόλωσης στο εσωτερικό των κυττάρων και εξαρτώνται από την εισροή ιόντων ασβεστίου στο εσωτερικό αυτών (Ca^{2+}), ενώ τα DAD επάγονται από την έξοδο Ca^{2+} από τα κύτταρα στη φάση της διαστολής(2, 16). Η δημιουργία των κυκλωμάτων επανεισόδου, στηρίζεται στην ύπαρξη δύο ηλεκτρικών οδών με διαφορετικά ηλεκτρικά χαρακτηριστικά, που αναπτύσσονται σε ευάλωτο υπόστρωμα(14). Ο τελευταίος όρος αφορά το ηλεκτροφυσιολογικά, μηχανικά και ανατομικά χαρακτηριστικά του κόλπου (κολπική αναδιαμόρφωση) αλλά και δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος (5) που διατηρούν την αρρυθμία(14). Η ηλεκτρική αναδιαμόρφωση περιλαμβάνει αλλαγές στις ιδιότητες των ιοντικών διαύλων, που επηρεάζουν τη δραστηριότητα και την αγωγιμότητα του κολπικού μυοκαρδίου, ενώ η δομική αναφέρεται σε αλλαγές στην αρχιτεκτονική του μυοκαρδιακού ιστού τόσο σε μικροσκοπικό επίπεδο όπως είναι η ίνωση, όσο και σε μακροσκοπικό επίπεδο όπως είναι η κολπική διάταση(14). Τα υποστρώματα που διατηρούν την ΚΜ θεωρείται ότι πηγάζουν από αλλαγές στην έκφραση κοννεξινών και τη μείωση των ιόντων νατρίου. Η παραπάνω διαδικασία προκαλεί καθυστέρηση αγωγιμότητας και προωθεί την ίνωση του μυοκαρδίου(2). Συγκεκριμένα η ίνωση αποτελεί το σημαντικότερο χαρακτηριστικό της δομικής αναδιαμόρφωσης, , λόγω αύξησης της ετερογένειας στην κολπική αγωγιμότητα, συνθήκες που ευνοούν το σχηματισμό κυκλωμάτων επανεισόδου. Η κολπική ίνωση περιλαμβάνει πολλαπλασιασμό ινοβλαστών και εναπόθεση εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας ως απάντηση σε διάφορους παράγοντες και κατέχει προεξάρχοντα ρόλο στην παθογένεση της ΚΜ(2).



Εικόνα 1. Μηχανισμοί πρόκλησης και διατήρησης ΚΜ.(Ανατύπωση από «Mechanisms of atrial fibrillation» Heart. 2019,105(24):1860-7)

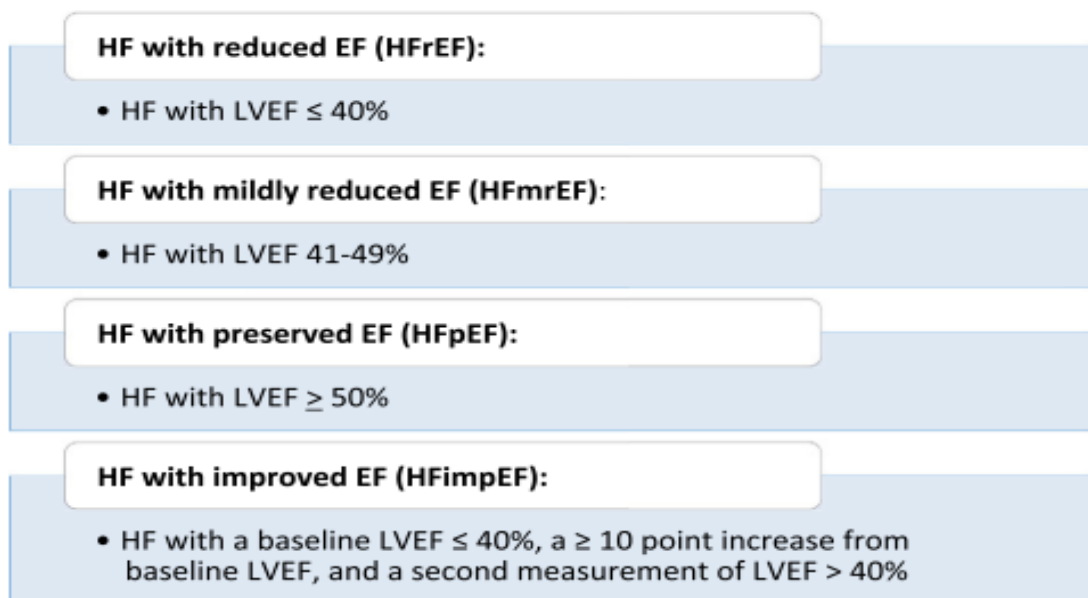
Κεφάλαιο 2 –ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

2.1 ΟΡΙΣΜΟΣ

Καρδιακή ανεπάρκεια ορίζεται το κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από αδυναμία της καρδιάς να διακινήσει την απαραίτητη ποσότητα οξυγόνου στους περιφερειακούς ιστούς, ώστε να καλύψει τις ανάγκες τους ή το καταφέρνει με κόστος τις υψηλότερες τελοδιαστολικές πιέσεις. Χαρακτηρίζεται από συμπτώματα και σημεία που προκαλούνται από δομικές ή και λειτουργικές διαταραχές της καρδιακής λειτουργίας, με απότοκο τις αυξημένες πιέσεις πλήρωσης της αριστερής κοιλίας και σε ορισμένες περιπτώσεις τη μειωμένη καρδιακή παροχή(17) σε ηρεμία ή κατά την κόπωση(18). Παράλληλα, συνυπάρχουν αυξημένα επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων και/ή αντικειμενικά ευρήματα καρδιογενούς πνευμονικής ή συστηματικής συμφόρησης που αναδεικνύονται μέσω διαγνωστικών εργαλείων (απεικονιστικά όπως η ακτινογραφία θώρακος και το διαθωρακικό υπερηχογράφημα καρδιάς ή με αιμοδυναμικές μετρήσεις)(17).

2.2 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας για το 2021, η ταξινόμηση της ΚΑ ορίζεται με βάση το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (left ventricular ejection fraction- LVEF), που καθορίζει και την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας των ασθενών αυτών. Σύμφωνα με την παραπάνω ταξινόμηση ορίζουμε τις εξής κατηγορίες: την ΚΑ με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (ΚΕ) της αριστερής κοιλίας (ΚΕ χαμηλότερο ή ίσο του 40%) που περιλαμβάνει ασθενείς με σοβαρή συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας(ΚΑμΚΕ), την ΚΑ με μετρίως ελαττωμένο ΚΕ (ΚΑμεΚΕ) που κυμαίνεται μεταξύ του 41% και του 49% και την ΚΑ με διατηρημένο ΚΕ (ΚΑδΚΕ) μεγαλύτερο ή ίσο του 50%(19). Μία νέα κατηγορία στην ταξινόμηση της ΚΑ με βάση το ΚΕ περιλαμβάνει την ΚΑ με βελτιωμένο ΚΕ. Πρόκειται για ασθενείς που εμφανίζουν αρχικά ελαττωμένο ΚΕ (μικρότερο ή ίσο του 40%), το οποίο όμως με τη θεραπεία αυξάνεται κατά 10 μονάδες και σε δεύτερη μέτρηση υπολογίζεται σε τιμές άνω του 40%(17).



Εικόνα 2. Ταξινόμηση της καρδιακής ανεπάρκειας με βάση το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας.(Ανατύπωση από «Universal Definition and Classification of Heart Failure» J Card Fail. 2021 Mar 1:S1071-9164(21)00050-6.)

Η ΚΑ κατηγοριοποιείται επίσης σύμφωνα με το σύστημα ταξινόμησης της New York Heart Association (NYHA). Σύμφωνα με το παραπάνω σύστημα οι ασθενείς ταξινομούνται σε 4 κατηγορίες αναλόγως των συμπτωμάτων και της λειτουργικής τους ικανότητας, όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα(19). Οι ασθενείς με καρδιακή

ανεπάρκεια και λειτουργική ταξινόμηση κλάσης I κατά NYHA, δεν εμφανίζουν συμπτώματα ή περιορισμό στην συνήθη φυσική δραστηριότητα. Οι κλάσης II κατά NYHA ασθενείς παρουσιάζουν ήπιο περιορισμό στη φυσική τους δραστηριότητα: είναι ασυμπτωματικοί στην ηρεμία, αλλά η συνήθης φυσική δραστηριότητα οδηγεί σε συμπτώματα όπως εύκολη κόπωση, αίσθημα παλμών, δύσπνοια ή στηθάγχη. Συνήθως οι ασθενείς αυτοί ταξινομούνται σε δύο υποκατηγορίες, IIa όπου εμφανίζουν δύσπνοια μετά από τρέξιμο ή ανέβασμα >2 ορόφων και στους IIb οι οποίοι εμφανίζουν δύσπνοια μετά από γρήγορο περπάτημα ή ανέβασμα 2 ορόφων. Οι ασθενείς κλάσης III κατά NYHA δεν παρουσιάζουν συμπτώματα στην ηρεμία, αλλά εμφανίζουν εκσεσημασμένο περιορισμό στην άσκηση, με τα συμπτώματα να παρουσιάζονται σε μικρότερη από τη συνήθη φυσική δραστηριότητα. Τέλος, οι ασθενείς κλάσης IV κατά NYHA, μπορεί να εμφανίζουν συμπτώματα όπως δύσπνοια και αίσθημα παλμών ακόμα και στην ηρεμία, ενώ αδυνατούν να επιτελέσουν οποιαδήποτε φυσική δραστηριότητα χωρίς την παρουσία συμπτωμάτων(20).

Πίνακας 1. Ταξινόμηση κατά NYHA της καρδιακής ανεπάρκειας	
Κλάση	Συμπτωματολογία του ασθενούς
I	<i>Χωρίς περιορισμό στη φυσική δραστηριότητα.</i> Η συνήθης φυσική δραστηριότητα δεν προκαλεί κόπωση, αίσθημα παλμών, δύσπνοια.
II	<i>Ήπιο περιορισμό στη φυσική δραστηριότητα.</i> Χωρίς συμπτώματα στην ηρεμία. Η συνήθης φυσική δραστηριότητα προκαλεί κόπωση, αίσθημα παλμών, δύσπνοια.
IIa:	εμφάνιση δύσπνοιας μετά από τρέξιμο ή ανέβασμα >2 κλιμάκων
IIb:	εμφάνιση δύσπνοιας μετά από γρήγορο περπάτημα ή ανέβασμα 2 κλιμάκων
III	<i>Εκσεσημασμένο περιορισμό στη φυσική δραστηριότητα.</i> Χωρίς συμπτώματα στην ηρεμία. Μικρότερη από τη συνήθη φυσική δραστηριότητα προκαλεί κόπωση, αίσθημα παλμών, δύσπνοια.
IV	<i>Αδυναμία να εκτελέσουν οποιαδήποτε φυσική δραστηριότητα χωρίς την εμφάνιση συμπτωμάτων.</i> Συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας ακόμα και στην ηρεμία. Οποιαδήποτε φυσική δραστηριότητα επιδεινώνει περαιτέρω τα συμπτώματα.

Πίνακας 1. Ταξινόμηση της ΚΑ κατά NYHA (Ανατύπωση από «Cardiovascular Physiology Concepts» 2nd Edition ed. Philadelphia 2012, 243 p.

2.3 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η ΚΑ συνήθως σχετίζεται με κάποια δομική βλάβη της καρδιάς, που προκαλείται από τη δράση διαφόρων παραγόντων όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, οι βαλβιδικές νόσοι, οι εμμένουσες αρρυθμίες και διάφορες καρδιομυοπάθειες(19, 21). Αίτια μυοκαρδιακής βλάβης αποτελούν επιπλέον οι λοιμώξεις (όπως η ιογενής μυοκαρδίτιδα, η νόσος HIV, η νόσος Chagas και άλλα) όπως και μεταβολικά αίτια (αλκοόλ ή διάφορα κυτταροτοξικά φάρμακα). Πιο σπάνια αίτια αποτελούν η αμυλοείδωση, η σαρκοείδωση, η νόσος Fabry και οι νευρομυοπάθειες (19, 21). Άλλες περιπτώσεις όπως η ιδιοπαθής διατακτική μυοκαρδιοπάθεια αποδίδεται σε γενετικές μεταλλάξεις. Ως απάντηση στη βλάβη του μυοκαρδίου από τη δράση κάποιου από τους παραπάνω παράγοντες, ξεκινά η ενεργοποίηση μίας σειράς αντισταθμιστικών μηχανισμών για την διατήρηση της καρδιακής παροχής(21). Οι μηχανισμοί που ενεργοποιούνται στην ΚΑ περιλαμβάνουν τον μηχανισμό Frank-Starling, την ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, την ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και την απελευθέρωση των νατριουρητικών πεπτιδίων στην κυκλοφορία με απότοκο την αναδιαμόρφωση στην αρχιτεκτονική του μυοκαρδίου(21).

Στα αρχικά στάδια της καρδιακής ανεπάρκειας, για τη διατήρηση της καρδιακής παροχής που μειώνεται, προκαλείται αύξηση του όγκου παλμού της καρδιάς, αφού η καρδιακή παροχή ισούται με το γινόμενο της καρδιακής συχνότητας επί τον όγκο παλμού(22). Συγκεκριμένα, η αύξηση του όγκου πλήρωσης της αριστερής κοιλίας με αίμα κατά τη φάση της τελοδιαστολής (αύξηση τελοδιαστολικού όγκου), προκαλεί την αντιρροπιστική διάταση των μυοκυττάρων. Απότοκος των παραπάνω αποτελεί η αύξηση της τάσης στα τοιχώματα της κοιλίας, που επιφέρει τη μεγαλύτερη διάταση αυτής κατά τη διαστολή, με επακόλουθη αύξηση στη δύναμη της καρδιακής συστολής και επομένως και του όγκου παλμού της(21, 22). Η παραπάνω ικανότητα της καρδιάς να αυξάνει τη δύναμη συστολής και τον όγκο παλμού της σε απάντηση του αυξημένου προφόρτιου της αριστερής κοιλίας αποτελεί τον μηχανισμό Frank Starling(22).

Η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης πυροδοτείται από την υποάρδευση των νεφρών και προκαλεί περιφερική αγγειοσύσπαση ώστε να διατηρηθεί η αιμάτωση αρχικά στα ζωτικά όργανα. Επιπροσθέτως, η ενεργοποίηση αλδοστερόνης προκαλεί κατακράτηση νατρίου και νερού από τους νεφρούς με σκοπό την αύξηση του ενδαγγειακού όγκου(21, 22).

Η μείωση της δραστηρικής πίεσης για την αιμάτωση των ζωτικών οργάνων, απότοκος της μειωμένης συσταλτικότητας της καρδιάς, επιφέρει την ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος από τον υποθάλαμο μέσω αρτηριακών τασεοϋποδοχέων. Η απελευθέρωση επινεφρίνης και νορεπινεφρίνης αυξάνει την καρδιακή συχνότητα, προκαλεί περιφερική αγγειοσύσπαση και αύξηση της ινοτροπίας του μυοκαρδίου(21-23).

Η απελευθέρωση νατριουρητικών πεπτιδίων από τα κοκκία των μυοκαρδιακών κυττάρων προκαλείται αντιροπιστικά ως απάντηση στην υπέρμετρη αύξηση του ενδαγγειακού όγκου, με σκοπό την αποβολή νατρίου και νερού. Σημαντικές δράσεις των νατριουρητικών πεπτιδίων περιλαμβάνουν επιπλέον την αγγειοδιαστολή, τη μείωση του συμπαθητικού τόνου, της αρτηριακής πίεσης και της πιθανότητας ίνωσης και υπερτροφίας του μυοκαρδίου(24).

Ωστόσο, η μακροχρόνια ενεργοποίηση των συστημάτων αυτών αυξάνει την κατανάλωση ενέργειας από την καρδιά και οδηγεί σε ενεργειακή εξάντληση. Επιπλέον, οδηγεί σε δομική και μορφολογική αναδιαμόρφωση της καρδιάς που τελικά επιδεινώνουν την προϋπάρχουσα ΚΑ. Η δυσπροσαρμοστική διαδικασία περιλαμβάνει αρχικά την υπερτροφία και ίνωση των κυττάρων, τα οποία καταλήγουν σε προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (απόπτωση) αλλά και αλλαγές στη σύνθεση του εξωκυττάριου στρώματος και την έκφραση των ιοντικών διαύλων(2, 21-23, 25).

Κεφάλαιο 3 – ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

3.1 Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Η ΚΜ δύναται να προκαλέσει ή να επιδεινώσει την ΚΑ μέσω λειτουργικών αλλαγών που περιλαμβάνουν απώλεια της κολπικής συστολής και ασύγχρονη κολπική και κατά συνέπεια και κοιλιακή δραστηριότητα(2), άρρυθμη καρδιακή συχνότητα, ταχυκαρδία (συνήθως εμμένουσα), καθώς και νευροορμονική ενεργοποίηση(4). Δομικές αλλαγές όπως η βαθμιαία αναδιαμόρφωση των κυττάρων και του εξωκυττάριου στρώματος μπορεί επίσης να συμβούν στους κόλπους και τις κοιλίες(2) με προεξάρχουσα τη διάχυτη ίνωση(18). Επιπροσθέτως, η διάταση του αριστερού κόλπου και η μείωση των επιπέδων νατριουρητικών πεπτιδίων που συμβαίνουν στην ΚΜ μπορούν να επιδεινώσουν τόσο την ΚΑμΚΕ όσο και την ΚΑδΚΕ(26-30).

Απώλεια κολπικής συστολής: Στον φυσιολογικό φλεβοκομβικό ρυθμό, η κολπική συστολή συνεισφέρει κατά 20-25 % στον συνολικό όγκο παλμού της αριστερής κοιλίας. Στις περιπτώσεις διαστολικής δυσλειτουργίας, η συνεισφορά αυτή είναι ακόμη σημαντικότερη λόγω της μειωμένης πλήρωσης της αριστερής κοιλίας(4). Η ξαφνική απώλεια της κολπικής συστολής κατά τη διάρκεια των επεισοδίων κολπικής μαρμαρυγής σε συνδυασμό με την αντίστοιχη μείωση στον όγκο παλμού, μειώνει την καρδιακή παροχή σε ποσοστό πάνω από 25 %(1) σύμφωνα με τον νόμο Frank-Starling(31) και με αυτό τον τρόπο συνεισφέρει στην εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας, ιδιαίτερα στους ασθενείς με προϋπάρχουσα διαστολική δυσλειτουργία(4).

Άρρυθμη καρδιακή συχνότητα: Η άρρυθμη καρδιακή συχνότητα κατά την ΚΜ μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τη συστολική και διαστολική λειτουργία της καρδιάς ακόμα και σε περιπτώσεις που ρυθμίζεται ικανοποιητικά φαρμακευτικά(4, 31). Η ακανόνιστη διάρκεια μεταξύ των καρδιακών κύκλων επιφέρει αλλαγές στον φυσιολογικό χρόνο πλήρωσης και εξώθησης του αίματος με αποτέλεσμα την αναδιαμόρφωση των κοιλιών και την επηρεασμένη συστολική λειτουργία(1). Η βραχύτερη διάρκεια κύκλων, επηρεάζει την απελευθέρωση ασβεστίου από το σαρκοπλασματικό δίκτυο προκαλώντας μείωση των επιπέδων αυτού όπως και μείωση της πρωτεϊνικής έκφρασης της ΑΤΡάσης που σηματοδοτούν τις δυσμενείς κυτταρικές επιπτώσεις της ακανόνιστης συστολής στο μυοκάρδιο(18). Επομένως, η συσταλτικότητα του μυοκαρδίου και η συνολική καρδιακή παροχή στην ΚΜ είναι μειωμένες σε σχέση με τον φλεβοκομβικό ρυθμό στην ίδια συχνότητα(4).

Καρδιομυοπάθεια οφειλόμενη σε αρρυθμία (Arrhythmia-induced cardiomyopathy- AIC) : Η εμμένουσα ΚΜ μπορεί να προκαλέσει AIC. Πρόκειται για διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, αφού χαρακτηρίζεται από αυξημένες τελοδιαστολικές διαστάσεις της αριστερής κοιλίας(1). Ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας μπορεί να υπάρχει λόγω διάτασης της αριστερής κοιλίας και του μιτροειδικού δακτυλίου χωρίς βλάβη των γλωχίνων. Ο κίνδυνος ανάπτυξης AIC εξαρτάται όχι μόνο από τον τύπο αλλά και από τη διάρκεια και τη συχνότητα της ταχυκαρδίας και θα πρέπει να τίθεται η υποψία σε ασθενείς με μέση καρδιακή συχνότητα >100/λεπτό, ΚΜ και/ή πρώιμες κοιλιακές συστολές $\geq 10\%$ (1).

Ταχυκαρδία: Η ΚΜ συχνά συνοδεύεται από υψηλή καρδιακή συχνότητα(4). Η ταχυκαρδία επηρεάζει τόσο τη συστολική όσο και τη διαστολική λειτουργία της

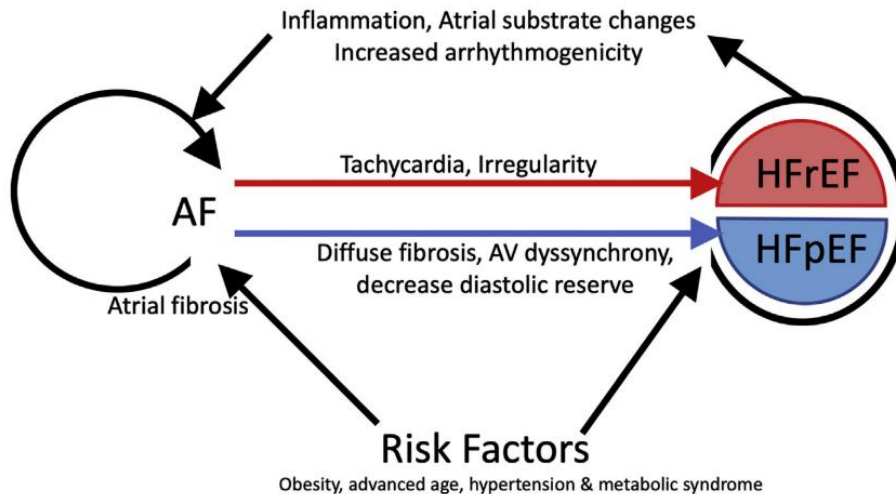
αριστερής κοιλίας επιδεινώνοντας τα συμπτώματα της ΚΑ(31) ακόμη και σε ασθενείς με φυσιολογική συστολική λειτουργία(5). Η εμμένουσα ταχυκαρδία προκαλεί αυξημένη τοιχωματική τάση, αυξημένες πιέσεις πλήρωσης της αριστερής κοιλίας και αυξημένο μεταφόρτιο λόγω των αυξημένων συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων(31). Η μείωση του διαστολικού χρόνου και του χρόνου πλήρωσης και εξώθησης της αριστερής κοιλίας που επισυμβαίνουν στην ταχεία ΚΜ επιφέρουν ελάττωση στον όγκο παλμού της καρδιάς(18). Η ταχυκαρδία δύναται να οδηγήσει σε μη φυσιολογική διαχείριση ιόντων ασβεστίου μεταξύ της μεμβράνης των μυοκαρδιακών κυττάρων και του σαρκοπλασματικού τους δικτύου, σε μειωμένα επίπεδα ασβεστίου στο σαρκοπλασματικό δίκτυο και τελικά σε απόπτωση των κυττάρων(4, 18). Η διαταραχή στη σύζευξη διέγερσης-σύσπασης του μυοκαρδιακού κυττάρου, απότοκος των παραπάνω, επιφέρει μειωμένη μυοκαρδιακή συσπαστικότητα, επιπλέον ελάττωση στον όγκο παλμού και διάταση της αριστερής κοιλίας, κατάσταση που αναφέρεται και ως ταχυκαρδιομυοπάθεια(TMC)(1, 2, 4, 23, 26, 27, 32, 33). Ο όρος TMC αναφέρεται στην αντιστρεπτή συστολική δυσλειτουργία που δημιουργείται έπειτα από εβδομάδες εμμένουσας ταχυκαρδίας(2, 31) από οποιαδήποτε ταχυ-αρρυθμία και ιδιαίτερα από την ΚΜ(34). Επιφέρει με την πάροδο του χρόνου εναπόθεση κολλαγόνου, υπενδοκάρδια ίνωση, επηρεασμένη μυοκαρδιακή αιμάτωση, διαταραχές στη λειτουργία των μιτοχονδρίων και του εξωκυττάριου χώρου(2) και τελικά μειωμένη συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας και επηρεασμένη διαστολική λειτουργία, ενώ χαρακτηριστική είναι η αποκατάσταση του κλάσματος εξώθησης με την αποκατάσταση σε φλεβοκομβικό ρυθμό έπειτα από την πάροδο εβδομάδων(31). Παρόλα αυτά, νεότερες μελέτες αναδεικνύουν τις επιπτώσεις της καρδιακής αναδιαμόρφωσης στην TMC ακόμα και έπειτα από αποκατάσταση του κλάσματος εξώθησης(34).

Νευροορμονική ενεργοποίηση: Η μείωση στην καρδιακή παροχή, απότοκος της απώλειας της κολπικής σύσπασης, του ακανόνιστου ρυθμού και της ταχυκαρδίας κατά την ΚΜ(4) προκαλεί ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, του συμπαθητικού νευρικού συστήματος όπως και απελευθέρωση ενδοθηλίνης και φλεγμονωδών κυτταροκινών, που δημιουργούν προφλεγμονώδεις συνθήκες και επιτείνουν τη διαδικασία της ίνωσης(1). Η διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στην ΚΜ επιφέρει αύξηση στην καρδιακή συχνότητα και συσταλτικότητα και προκαλεί ή επιδεινώνει την ΚΑ μακροχρόνια, λόγω αύξησης του μεταφόρτιου της αριστερής κοιλίας(2, 4). Τα αυξημένα επίπεδα αγγειοτενσίνης και

αλδοστερόνης προκαλούν αγγειοσύσπαση για τη διατήρηση του ενδαγγειακού δραστικού όγκου αρχικά και σε μακροχρόνια ενεργοποίηση κατακράτηση υγρών, αυξημένη αρτηριακή πίεση και δομική αναδιαμόρφωση στο μυοκάρδιο, που περιλαμβάνει υπερτροφία και απόπτωση των κυττάρων και τελικά συστολική και διαστολική δυσλειτουργία της καρδιάς(4, 5, 18, 26, 27, 32, 33).

Δομικές μυοκαρδιακές αλλαγές και ίνωση των κοιλιών: Η ΚΜ δύναται να προκαλέσει μόνιμη βλάβη στη δομική ακεραιότητα του μυοκαρδίου των κόλπων και των κοιλιών(4) και έχει συσχετιστεί με διάχυτη, διάμεση κοιλιακή ίνωση(18). Μελέτες μαγνητικής καρδιάς έχουν εντοπίσει διάχυτη ίνωση των κοιλιών σε ασθενείς με ΚΜ απουσία οποιασδήποτε άλλης αιτίας ακόμη και σε ασθενείς με φυσιολογική συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας(31). Η συμπαθητική και νευροορμονική ενεργοποίηση θεωρούνται υπεύθυνες για την αύξηση της φλεγμονής και τη διάχυτη ίνωση λόγω αύξησης στη σύνθεση του κολλαγόνου από τους μυοϊνοβλάστες(18). Το εξωκυττάριο στρώμα είναι ιδιαίτερα ευπαθές στις μακροχρόνιες αλλαγές που εγκαθίστανται στους ασθενείς με χρόνια ΚΜ όπως η διάμεση ίνωση, η αυξημένη δραστηριότητα των ινοβλαστών και η εναπόθεση κολλαγόνου και ελαστικών ινών(4). Οι παραπάνω προσαρμογές αναπτύσσονται κατά κύριο λόγο στις φάσεις ανάρρωσης μεταξύ των επεισοδίων ταχείας ΚΜ και όχι κατά τη διάρκεια της αυξημένης καρδιακής συχνότητας και μπορεί να προκαλέσουν μειωμένα συσπαστικότητα της αριστερής κοιλίας και διαστολική δυσλειτουργία(4).

Επιπροσθέτως, η κολποκοιλιακή αναδιαμόρφωση με προοδευτική ανεπάρκεια μιτροειδούς και τριγλώχινας βαλβίδας θεωρείται ότι μπορεί να αποτελεί έναν ακόμα μηχανισμό με τον οποίο η εμμένουσα ΚΜ προκαλεί ΚΑ λόγω της χρόνιας υπερφόρτισης όγκου(2).



Εικόνα 3. Σχηματική απεικόνιση της παθοφυσιολογικής συσχέτισης ΚΜ και ΚΑ.(Ανατύπωση από «Pathophysiology of Atrial Fibrillation and Heart Failure: Dangerous Interactions» Cardiol Clin. 2019;37(2):131-8)

3.2 ΚΟΙΝΟΙ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Η ΚΜ και η ΚΑ μοιράζονται αμοιβαίες συννοσηρότητες και κοινούς παράγοντες κινδύνου. Συγκεκριμένα, κοινούς παράγοντες για την ανάπτυξη των δύο οντοτήτων αποτελούν η ηλικία, η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ), ο σακχαρώδης διαβήτης(ΣΔ), η παχυσαρκία, η καρδιακή νόσος(ισχαιμική ή βαλβιδική)(3, 35, 36), το φύλο, το κάπνισμα, η δυσλιπιδαιμία και η αποφρακτική υπνική άπνοια(2). Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια(COPD)(37), η κατάχρηση αλκοόλ και η γενετική προδιάθεση έχουν επίσης ενοχοποιηθεί(6, 26). Οι παραπάνω παράγοντες είναι ικανοί να προκαλέσουν μία σειρά από μηχανικές, νευροορμονικές και ηλεκτροφυσιολογικές αλλαγές, δημιουργώντας ευνοϊκό περιβάλλον για την ανάπτυξη ΚΜ και ΚΑ(6, 31) με κοινό προεξάρχον χαρακτηριστικό την χρόνια φλεγμονή(3, 34).

Ηλικία: Στη σημερινή εποχή, η ηλικία αποτελεί τον πιο σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΚΜ στον γενικό πληθυσμό(2). Με την ηλικία, τα μυϊκά καρδιακά κύτταρα μειώνονται σε αριθμό και η διαδικασία της ίνωσης αυξάνεται. Η ίνωση των κόλπων χαρακτηρίζεται από ανομοιόμορφη κατανομή, προάγοντας πιο αργή αγωγιμότητα και δημιουργώντας έτσι συνθήκες ευνοϊκές για τη δημιουργία κυκλωμάτων επανεισόδου. Η παραπάνω διαδικασία ονομάζεται καρδιακή δομική αναδιαμόρφωση και οδηγεί σε μείωση της ενδοτικότητας της καρδιάς, συστολική δυσλειτουργία, αλλαγές στην κυτταρική σύνδεση και μη φυσιολογική αρρυθμογενή

απόκριση σε πρώιμα ερεθίσματα. Η σχετιζόμενη με την ηλικία καρδιακή αναδιαμόρφωση περιλαμβάνει επίσης διαταραχές στη λειτουργία των ιοντικών διαύλων και στις ιδιότητες του δυναμικού δράσης των κυττάρων και αλλαγές στην ομοιοστάση των ιόντων ασβεστίου, συνθήκες που ευνοούν την ανάπτυξη τόσο της ΚΑ όσο και της ΚΜ. Οι διαταραχές στην διακίνηση των ιόντων ασβεστίου χαρακτηρίζονται επίσης από αυξημένη απελευθέρωση ασβεστίου από το σαρκοπλασματικό δίκτυο κατά τη διαστολή που οδηγεί σε DAD και έκτοπη κολπική δραστηριότητα, ενώ παράλληλα κατέχει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη ΚΑ. Επιπροσθέτως, το μέγεθος του αριστερού κόλπου αυξάνεται με την ηλικία, γεγονός που προδιαθέτει στην εμφάνιση ΚΜ(2).

ΑΥ: Η υπέρταση οδηγεί σε υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, διαστολική δυσλειτουργία και ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης που αποτελούν τα κύρια αίτια ανάπτυξης ΚΑ. Επιπλέον, προκαλεί κολπική διάταση λόγω της υπερφόρτισης όγκου και της αναδιαμόρφωσης των κόλπων. Η τελευταία χαρακτηρίζεται από αυξημένη ετερογένεια στην αγωγιμότητα του ερεθίσματος, κολπική ίνωση και απόπτωση κυττάρων που αποτελούν αιτίες ανάπτυξης ΚΜ(2, 4, 6).

ΣΔ: Ο ΣΔ επιδεινώνει την κολπική διάμεση ίνωση, μειώνει τη συσπαστικότητα της αριστερής κοιλίας και προκαλεί νευροπάθεια και διαταραχές στη στεφανιαία μικροκυκλοφορία που οδηγούν σε δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Επιπλέον, διευκολύνει την αθηρογένεση και οδηγεί σε υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, δημιουργώντας κατάλληλο υπόστρωμα για την ανάπτυξη ΚΑ. Οι παραπάνω συνθήκες ευνοούν την δομική αναδιαμόρφωση των κόλπων και την πρόκληση ΚΜ(2).

Παχυσαρκία: Η παχυσαρκία δημιουργεί προφλεγμονώδεις συνθήκες, κατάλληλες για την ανάπτυξη και των δύο οντοτήτων(4). Ο κύριος μηχανισμός περιλαμβάνει υψηλή καρδιακή παροχή και υπερτροφία αριστερής κοιλίας, με αποτέλεσμα τη διαστολική της δυσλειτουργία και τις υψηλές πιέσεις πλήρωσης του αριστερού κόλπου. Το επικαρδιακό λίπος, το οποίο βρίσκεται κοντά στους κόλπους, αποτελεί σημαντική πηγή μεσολαβητών της φλεγμονής και δύναται να προκαλέσει τοπική φλεγμονή και να προάγει την ίνωση. Επιπροσθέτως ρυθμίζει τη λειτουργία των αυτόνομων γαγγλίων και οδηγεί σε μείωση της διάρκειας της ανερέθιστης περιόδου των κυττάρων, προάγοντας την εμφάνιση ΚΜ. Το περικαρδιακό λίπος, το οποίο είναι επίσης αρκετά ενεργό κατέχει εξίσου σημαντικό ρόλο(2). Παρά τον αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση ΚΜ και

ΚΑ υπάρχουν ενδείξεις που υποστηρίζουν ότι η παχυσαρκία μειώνει τη θνησιμότητα από την ΚΑ και την ΚΜ (παράδοξο της παχυσαρκίας)(31).

Στεφανιαία και βαλβιδική νόσος: Η στεφανιαία νόσος αποτελεί ισχαιμική νόσο και θεωρείται σημαντικός παράγοντας για την ανάπτυξη ΚΑ αλλά και ΚΜ. Η χρόνια ισχαιμία προάγει την φλεγμονή, την υπερτροφία και την ίνωση και αυξάνει την παθητική ακαμψία των μυοκαρδιακών ινών με αποτέλεσμα την επηρεασμένη μυοκαρδιακή χάλαση και την υπερφόρτιση πίεσης της αριστερής κοιλίας. Οι παραπάνω λειτουργικές και δομικές αλλαγές αποτελούν κατάλληλο υπόστρωμα για την ανάπτυξη των δύο προαναφερθέντων οντοτήτων. Ο σχηματισμός ανευρύσματος της αριστερής κοιλίας που οφείλεται στην επέκταση του εμφράγματος μαζί με δυσανάλογη διαστολή και λέπτυνση του τοιχώματος, μειώνει τη μηχανική απόδοση της αριστερής κοιλίας για να πραγματοποιηθεί η διαστολή του παράδοξου ανευρυσματικού τμήματος και αυξάνει την τοιχωματική τάση λόγω του αυξημένου όγκου παλμού. Μπορεί να οδηγήσει επίσης σε κολπική διάταση λόγω πίεσης της κοιλίας, υπερφόρτιση όγκου και μειωμένη κολπική αιμάτωση λόγω μειωμένης καρδιακής παροχής, η οποία σχετίζεται με ΚΜ(2). Οι βαλβιδικές καρδιακές νόσοι προκαλούν νευροορμονική ενεργοποίηση, κυτταρικές και εξωκυττάρειες μεταβολές του μυοκαρδίου και ηλεκτροφυσιολογικές διαταραχές, δηλαδή μηχανισμούς ανάπτυξης ΚΑ που συνδυάζονται και δημιουργούν ένα περιβάλλον κατάλληλο για την εμφάνιση ΚΜ(35).

Φύλο: Το ανδρικό φύλο έχει συσχετιστεί με υψηλότερη επίπτωση ΚΑ και ΚΜ. Τα ορμονικά επίπεδα μπορεί να ευθύνονται για τις διαφορές στις καρδιαγγειακές παθήσεις που οφείλονται στο φύλο. Τα οιστρογόνα οδηγούν σε αγγειοδιαστολή μέσω της αύξησης της δραστηριότητας της NO-συνθάσης και της μείωσης της επαγόμενης από κατεχολαμίνη αγγειοσυσπασσης. Μπορεί επίσης να αυξήσουν τις αποκρίσεις του β2-αδρενεργικού υποδοχέα και να μειώσουν την ίνωση του μυοκαρδίου αναστέλλοντας τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών και τη σύνθεση του κολλαγόνου και ρυθμίζοντας το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Προάγουν τη μιτοχονδριακή βιογένεση, ενισχύουν τη δραστηριότητα της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων για τη σύνθεση ATP και τα μονοπάτια σηματοδότησης για την προστασία από το οξειδωτικό στρες. Έρευνες έχουν αναδείξει ότι οι γυναίκες αναπτύσσουν ΚΑ και ΚΜ σε μεγαλύτερη ηλικία. Το μεγαλύτερο προσδόκιμο ζωής στις γυναίκες, σε συνδυασμό με την υψηλότερη επίπτωση των παραπάνω οντοτήτων στους ηλικιωμένους, δικαιολογεί τον υψηλότερο επιπολασμό τους σε αυτή την ομάδα-στόχο. Τα οιστρογόνα μπορεί να

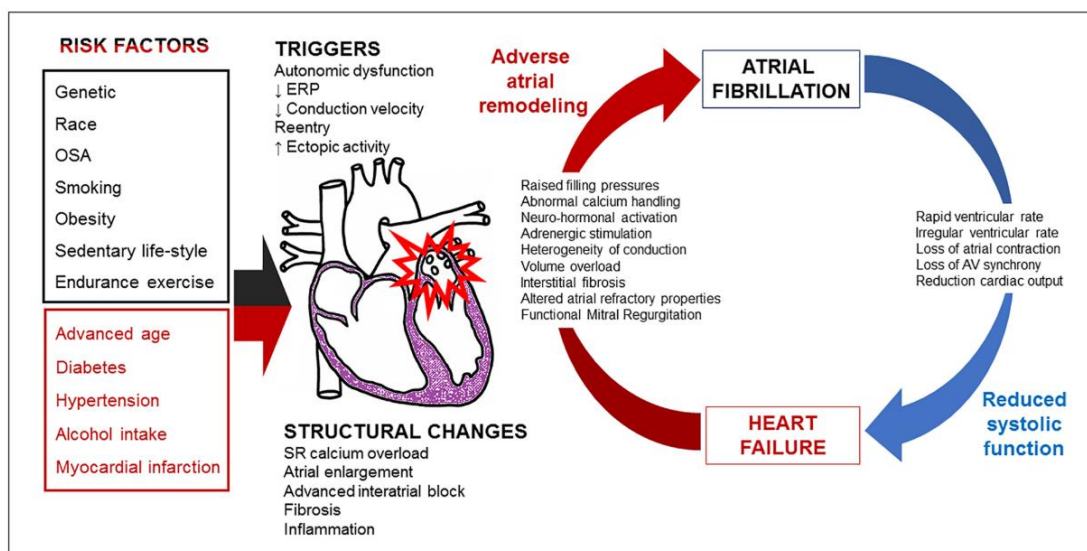
οδηγήσουν σε παράταση διαστήματος QT και μεγαλύτερη διάρκεια δυναμικού δράσης, παρέχοντας χαμηλότερο κίνδυνο για ΚΜ. Η στεφανιαία νόσος και το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με την υψηλότερη επίπτωσή τους στους άνδρες έχουν προταθεί ως ένα σημαντικό υποκείμενο υπόστρωμα για την ανάπτυξη της ΚΑ σε αυτή την πληθυσμιακή ομάδα(2).

Κάπνισμα: Το κάπνισμα δημιουργεί προφλεγμονώδεις καταστάσεις, ευνοϊκές για την ανάπτυξη ΚΑ και ΚΜ. Η νικοτίνη διεγείρει τη συμπαθητική νευροδιαβίβαση και την απελευθέρωση κατεχολαμινών , γεγονός που προκαλεί καρδιοτοξικότητα και αύξηση καρδιακής συχνότητας. Η νικοτίνη μπορεί να προκαλέσει δομική αναδιαμόρφωση των κόλπων μέσω της ρύθμισης του αυξητικού παράγοντα (TGF)-β1, παρέχοντας ένα υπόστρωμα για την ανάπτυξη της ΚΜ. Η έκθεση σε μονοξείδιο του άνθρακα φαίνεται να μειώνει την καρδιακή συσταλτικότητα μέσω διαταραχών των ιόντων Ca^{2+} και να προάγει την υπερτροφία λόγω αυξημένης σηματοδότησης του αυξητικού παράγοντα, η οποία προάγει την ανάπτυξη της ΚΑ(2). Η έρευνα CHARGE-AF (Cohorts for Aging and Research in Genomic Epidemiology)(38) ανέδειξε 44% αυξημένη επίπτωση της ΚΜ σε άτομα που ανέφεραν περιστασιακό κάπνισμα, ενώ η έρευνα NHANES(39) 49% αυξημένο κίνδυνο ΚΑ που σχετίζεται με το περιστασιακό κάπνισμα(6).

Λυσλιπιδαιμία: Στη μελέτη Framingham Heart Study(40), ο αυξημένος λόγος ολικής χοληστερόλης/λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL) συσχετίστηκε με την ανάπτυξη ΚΑ. Η υπερβολική συσσώρευση λιπιδίων μπορεί να προκαλέσει δομική βλάβη, απόπτωση, μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και αυξημένη ίνωση, τα οποία οδηγούν σε καρδιακή δυσλειτουργία και αποτελούν υπόστρωμα για ΚΜ και ΚΑ. Επιπλέον, η σταθεροποιητική επίδραση της χοληστερόλης στη μεμβράνη μπορεί να είναι μια πιθανή εξήγηση. Είναι γνωστό ότι η κυτταρική μεμβράνη είναι μια ρευστή διπλοστοιβάδα με ομοιογενή κατανομή λιπιδίων. Τα φωσφολιπίδια με σχετικά μεγάλες κορεσμένες ακυλικές αλυσίδες και η χοληστερόλη συσσωρεύονται μεταξύ τους για να δημιουργήσουν μικροτομές, που ονομάζονται λιπιδικές σχεδίες. Οι διαταραχές των λιπιδίων και οι επακόλουθες διαταραχές στις κυτταρικές μεμβράνες προκαλούν καρδιακή εκφύλιση, ίνωση και έκπτωση της καρδιακής λειτουργίας. Οι παθολογικές τροποποιήσεις στις δομές των λιπιδικών σχεδίων προκαλούν δυσλειτουργία στους διαύλους ιόντων που εντοπίζονται σε αυτές. Οι παραπάνω επιδράσεις σχετίζονται με την ανάπτυξη ΚΑ αλλά και ΚΜ(2).

Αποφρακτική υπνική άπνοια και αποφρακτικές πνευμονικές νόσοι: Η αποφρακτική υπνική άπνοια συμβάλλει στην ανάπτυξη της ΚΑ και της ΚΜ με άμεσες επιδράσεις που προκαλούνται από τα διαλείποντα επεισόδια άπνοιας και διέγερσης. Τα επεισόδια αυτά μπορεί να οδηγήσουν σε ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, αύξηση της αρτηριακής πίεσης, αύξηση του καρδιακού ρυθμού, αρνητική ενδοθωρακική πίεση, ισχαιμία, οξειδωτικό στρες και συστηματική φλεγμονή που προκαλούν αύξηση του καρδιακού μεταφόρτιου και προφόρτιου και δυσλειτουργία του μυοκαρδίου. Επιπλέον μπορούν να προκαλέσουν διαταραχές στη λειτουργία των κωννεξινών, γεγονός που οδηγεί σε μείωση της κολπικής αγωγιμότητας, υπόστρωμα ευνοϊκό για την ανάπτυξη ΚΜ. Η υποξία και η υπερκαπνία, απότοκος των αποφρακτικών πνευμονικών παθήσεων προκαλούν ανισορροπία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, οδηγώντας σε ηλεκτρικές μεταβολές στους κόλπους και διακυμάνσεις της ενδοθωρακικής πίεσης, οι οποίες με τη σειρά τους οδηγούν σε δομική αναδιαμόρφωση της καρδιάς, διάταση του αριστερού κόλπου και ίνωση(2, 4, 6, 26).

Αλκοόλ: Η υψηλή πρόσληψη αλκοόλ μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια μυοκυττάρων, δυσλειτουργία των ενδοκυτταρικών οργανιδίων, αρνητικές ινότροπες επιδράσεις και τροποποιημένη ομοιόσταση ασβεστίου, οι οποίες οδηγούν στην ανάπτυξη ΚΑ και ΚΜ. Το αλκοόλ μπορεί να βραχύνει την κολπική ανερέθιστη περίοδο, να επιβραδύνει την ενδοκολπική και μεσοκολπική αγωγιμότητα και να ενισχύσει την αγωγιμότητα του κολποκοιλιακού κόμβου που αποτελούν πιθανά εκλυτικά αίτια της ΚΜ. Επιπροσθέτως, δύναται να προκαλέσει κολπική φλεγμονή και να ενεργοποιήσει το οξειδωτικό στρες, το οποίο προάγει την κολπική ίνωση. Επιδεινώνει τις επιδράσεις της υπέρτασης στην αναδιαμόρφωση των κόλπων και προκαλεί αυξημένη πίεση του αριστερού κόλπου, αυξάνοντας τον κίνδυνο για ΚΜ(2).



Εικόνα 4. Παράγοντες κινδύνου για την ΚΜ και την ΚΑ.(Ανατύπωση από «Atrial fibrillation in acute heart failure: A position statement from the Acute Cardiovascular Care Association and European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology» Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2020;9(4):348-57)

ΚΥΡΙΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 4- ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΚΟΛΠΙΚΗΣ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Η ΚΜ είναι η πιο συχνή παρατεταμένη αρρυθμία που συναντάται στην ΚΑ, με μέσο επιπολασμό 25%(34). Συγκεκριμένα, η ΚΜ είναι παρούσα σε περίπου 35% των ασθενών με οξεία ΚΑ(5), ενώ ο επιπολασμός της σε ασθενείς με ΚΑ κυμαίνεται από 10 έως 50%, ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου. Όσο πιο σοβαρή είναι η ΚΑ, τόσο πιο πιθανό είναι να εμφανιστεί η ΚΜ(3). Ενδεικτικά, οι ασθενείς με συμπτώματα λειτουργικής τάξης I κατά New York Heart Association (NYHA) παρουσίασαν επιπολασμό κολπικής μαρμαρυγής 5%, ενώ οι ασθενείς με συμπτώματα της τάξης IV κατά NYHA εμφάνισαν περίπου 50%(2).

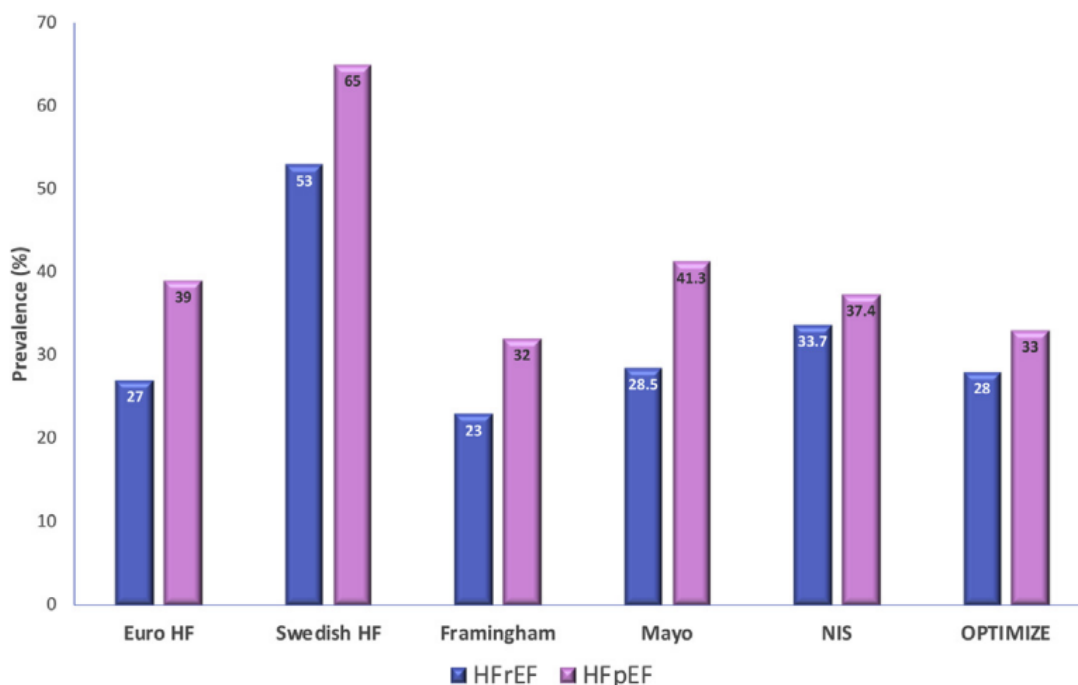
Έχει παρατηρηθεί σταθερά υψηλότερος επιπολασμός της ΚΜ στους ασθενείς με ΚΑδΚΕ σε σύγκριση με ασθενείς με ΚΑμΚΕ(18, 31, 34). Συγκεκριμένα, η ΚΜ αποτελεί την πιο συχνή αρρυθμία στη νόσο αυτή, με επιπολασμό 20% έως 40% και εμφανίζεται στα δύο τρίτα των ασθενών κάποια στιγμή κατά τη διάρκεια της πορείας της(1, 6, 37). Στην μελέτη κοόρτης της πληθυσμιακής ομάδας του Olmsted County(41),

το 32% των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με ΚΑδΚΕ ανέπτυξαν ΚΜ κατά τη διάρκεια παρακολούθησης 3,7 ετών(15). Ο επιπολασμός της ΚΜ στην ΚΑμεΚΕ και ο κίνδυνος θνησιμότητας από όλα τα αίτια που σχετίζονται με τις δύο οντότητες φαίνεται να βρίσκεται κάπου μεταξύ του επιπολασμού και της θνησιμότητας σε ΚΑμεΚΕ και ΚΑδΚΕ(31). Σε ασθενείς με ΚΑμεΚΕ ο επιπολασμός της ΚΜ αυξάνεται με την επιδείνωση της κατηγορίας NYHA, κυμαινόμενος από 4,2% για την κατηγορία I έως 49,8% για την κατηγορία IV(6).

Τόσο η ΚΜ όσο και η ΚΑ είχαν τις ίδιες τάσεις αυξανόμενου επιπολασμού με τη γήρανση και μια σχεδόν εκθετική αύξηση της επίπτωσης μετά την ηλικία των 60 ετών(2). Ο επιπολασμός και των δύο καταστάσεων είναι αυξημένος στους άνδρες και στις μεγαλύτερες ηλικίες καθώς ο επιπολασμός της ΚΑ σε άτομα ηλικίας άνω των 75 ετών είναι 8,4% και εκείνος της ΚΜ είναι 9% σε άτομα ηλικίας άνω των 80 ετών(2, 31). Ο επιπολασμός της ΚΑ αυξήθηκε από 0,7% σε άτομα μεταξύ 45 και 54 ετών σε 8,4% σε άτομα ηλικίας 75 ετών και άνω(2). Αντίστοιχα στη μελέτη ATRIA(42) μια διατομεακή μελέτη 1,89 εκατομμυρίων κατοίκων των ΗΠΑ ηλικίας 20 ετών και άνω, ο επιπολασμός της ΚΜ αυξήθηκε από 0,1% στους ενήλικες κάτω των 55 ετών σε 9,0% στους συμμετέχοντες 80 ετών και άνω(2).

Ο επιπολασμός και των δύο ασθενειών αναμένεται να αυξηθεί ακόμη περισσότερο τα επόμενα χρόνια ως αποτέλεσμα της αύξησης του προσδόκιμου ζωής και της αυξανόμενης επικράτησης των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου και των υποκείμενων ασθενειών, μια ανησυχητική τάση, δεδομένου ότι τόσο η ΚΜ όσο και η ΚΑ συνοδεύονται από σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα(4).

Στη μελέτη Framingham Heart Study(40), η επίπτωση της ΚΜ σε ασθενείς με ΚΑ ήταν 5,4% ετησίως(2) και αναπτύσσεται στο ένα τρίτο των ατόμων με προϋπάρχουσα ΚΑ(18). Η εμμένουσα ΚΜ φαίνεται να είναι ο πιο διαδεδομένος τύπος ΚΜ που απαντάται τόσο στο γενικό πληθυσμό όσο και στον πληθυσμό με ΚΑ(34).



Εικόνα 5. Επιπολασμός ΚΜ στην ΚΑμΚΕ (HFrEF) και την ΚΑδΚΕ (HFpEF) όπως προκύπτει από μεγάλες μελέτες ΚΑ.(Ανατύπωση από «Atrial Fibrillation and Heart Failure: Epidemiology, Pathophysiology, Prognosis, and Management» Card Electrophysiol Clin. 2021;13(1):47-62.)

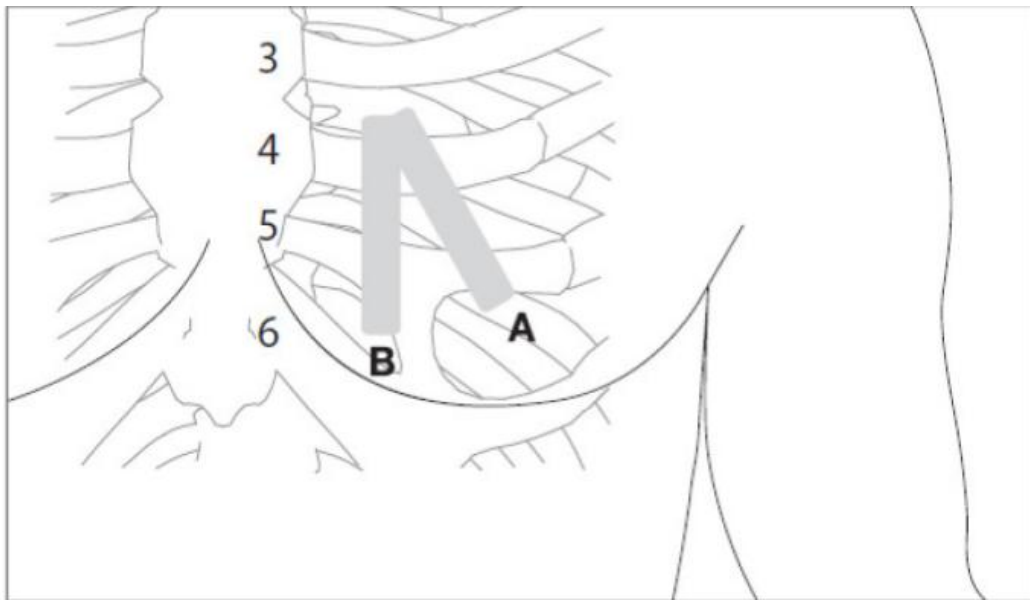
Κεφάλαιο 5 –ΕΜΦΥΤΕΥΣΙΜΟΙ ΚΑΤΑΓΡΑΦΕΙΣ

5.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΙΔΗ

Οι εμφυτεύσιμοι καταγραφείς(implantable loop recorders-ILR), αποτελούν υποδόριες συσκευές συνεχούς παρακολούθησης του καρδιακού ρυθμού που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση των διαταραχών αυτού. Μπορούν να καταγράφουν και να αποθηκεύουν στιγμιότυπα του ΗΚΓ σε περίπτωση βραδυκαρδίας ή ταχυαρρυθμίας είτε από τον ίδιο τον ασθενή είτε από έναν αυτοματοποιημένο αλγόριθμο. Επιτρέπουν τη διερεύνηση ανεξήγητων επαναλαμβανόμενων συγκοπτικών επεισοδίων με αβέβαιη διάγνωση, αποκαλύπτοντας πιθανή τους σχέση με καρδιακές αρρυθμίες, οι οποίες μπορεί να είναι και ασυμπτωματικές σε ορισμένους πληθυσμούς ασθενών(12, 13, 43-47). Η συνολική περίοδος παρακολούθησης περιορίζεται μόνο από τη διάρκεια ζωής της μπαταρίας, περίπου 2-5 έτη(44) ενώ, πρόσφατα εξοπλίστηκαν με εξελιγμένους αλγορίθμους ικανούς να ανιχνεύουν επεισόδια κολπικής μαρμαρυγής(13). Όλα τα συστήματα περιλαμβάνουν σύνεργα εμφύτευσης, ενώ απαιτείται ελάχιστη διάνοιξη του δέρματος

για την τοποθέτηση της συσκευής σε υποδόριο θύλακα που είναι ελαφρώς στενότερος από το πλάτος της συσκευής και δεν πρέπει να είναι βαθύτερος από 4 cm(12, 47). Συνήθως χρησιμοποιούνται αντιβιοτικά ανά επέμβαση περίπου στις μισές περιπτώσεις με πιο συχνές μεθόδους σύγκλεισης τα ράμματα ή τις αυτοκόλλητες ταινίες(12).

Τυπική θέση εμφύτευσης αποτελεί η περιοχή του θώρακα μεταξύ της αριστερής παραστερνικής γραμμής και της μεσοκλειδικής γραμμής πάνω από το τέταρτο-πέμπτο μεσοπλεύριο διάστημα, με την κεφαλή της συσκευής να απέχει περίπου 2,5 cm από το κατώτερο στήρνο και περίπου 1 cm προς τα αριστερά του ασθενούς προσανατολισμένη κατακόρυφα(12). Υπάρχουν δύο συνιστώμενες κλίσεις: συσκευή παράλληλη προς το στήρνο και συσκευή υπό γωνία 45° προς το στήρνο. Αυτή η δεύτερη θέση θα πρέπει να είναι παράλληλη τόσο με το διάνυσμα κοιλιακής όσο και με το διάνυσμα κολπικής εκπόλωσης ώστε να μεγιστοποιείται το σήμα του ILR(12, 47). Εναλλακτική θέση είναι η προσθιοπλάγια, υπομαστικά μεταξύ της 5ης και της 6ης πλευράς. Η χαρτογράφηση με επιφανειακά ηλεκτρόδια των πιθανών θέσεων του εμφυτεύματος μπορεί να καθορίσει την καλύτερη θέση με βάση τις παρατηρούμενες μετρήσεις των κυμάτων R πριν από τη διαμόρφωση ενός θύλακα(47).



Εικόνα 6. Τυπική θέση εμφύτευσης ILR παράλληλα προς το στήρνο(B) και υπό γωνία 45 μοιρών με το στήρνο(A)(Ανατύπωση από «The Role of Implantable Cardiac Monitors in Atrial Fibrillation Management. J Atr Fibrillation. 2017,10(2):1590.)

Ο πρώτος ILR, που παρουσιάστηκε το 1990, βασίστηκε σε μια πλατφόρμα βηματοδότη με πόλους για την ανίχνευση ηλεκτροκαρδιογραφικού σήματος τοποθετημένους στο περίβλημα της γεννήτριας. Σήμερα, τα διαθέσιμα μοντέλα ILR είναι τα ακόλουθα(13):

- Το μοντέλο Reveal XT είναι το πρώτο που κυκλοφόρησε στην αγορά και το πρώτο που ήταν εξοπλισμένο με ξεχωριστή μνήμη μεταξύ αυτόματων εγγραφών και ενεργοποίησης από τον ασθενή. Η συσκευή αυτή δεν κυκλοφορεί πλέον στην ιαπωνική αγορά(13).
- Το μοντέλο Confirm Rx™ (St Jude Medical, Minnesota, USA) είναι ένα δίπολο βάρους 3 g με τη μικρότερη διάρκεια ζωής, αφού η διάρκεια της μπαταρίας είναι 2 χρόνια. Δεν διαθέτει ξεχωριστή μνήμη μεταξύ των αυτόματων καταγραφών και της ενεργοποίησης από τον ασθενή και είναι εξοπλισμένο με την απομακρυσμένη παρακολούθηση Merlyn που παρέχεται με εφαρμογή για Smartphone(13).
- Το μοντέλο BioMonitor2 (Biotronik SE & Co, Berlin, Germany) έχει το μακρύτερο δίπολο (88 mm) και διάρκεια μπαταρίας 4 ετών. Η διαχείριση της μνήμης βασίζεται στον αλγόριθμο SMART, ο οποίος επιτρέπει την αποθήκευση του πρώτου, του μεγαλύτερου και του τελευταίου επεισοδίου κάθε αυτόματης ανίχνευσης αρρυθμίας (κολπική μαρμαρυγή, ασυστολία, βραδυκαρδία και υψηλός κοιλιακός ρυθμός) σε περίπτωση που η μνήμη είναι πλήρης. Η συσκευή είναι εξοπλισμένη με το σύστημα Home Monitoring™ για απομακρυσμένη παρακολούθηση(13).
- Το μοντέλο Reveal LINQ (Medtronic, Minneapolis, USA) είναι ο τελευταίος ILR που κυκλοφόρησε στην αγορά με δίπολο βάρους 2,5 g. Είναι ο μικρότερος ILR, με διάρκεια μπαταρίας 3 ετών, διαχείριση μνήμης με βάση τον αλγόριθμο first in-first out ανά επεισόδιο και βελτιωμένα φίλτρα κυμάτων P για την ενίσχυση των αλγορίθμων ανίχνευσης KM και 20% μεγαλύτερη χωρητικότητα αποθήκευσης. Η συσκευή είναι εξοπλισμένη με απομακρυσμένη παρακολούθηση CARELINK(13, 46).

Τα τελευταία μοντέλα που προτείνονται είναι τόσο μικροσκοπικά που μπορούν να οριστούν ως "ενέσιμα" και χάρη στον σχεδόν αμελητέο όγκο τους, σχεδόν εξαφανίζονται στον υποδόριο ιστό του ασθενούς, αφήνοντας την αισθητική

αναλλοίωτη. Εξίσου σημαντική είναι η μακροζωία της συσκευής η οποία είναι συνήθως περίπου 3 έτη(13).

Η συνεχώς αυξανόμενη χρήση των ILR σχετίζεται κυρίως με τις πρόσφατες τεχνολογικές βελτιώσεις, όπως η σμίκρυνση, οι ευκολότερες διαδικασίες εμφύτευσης και η εξ αποστάσεως παρακολούθηση, οι οποίες καθιστούν τη στρατηγική αυτή συνεχώς πιο ελκυστική και πολλά υποσχόμενη(12).

5.2 ILR ΚΑΙ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ

Η ΚΜ είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη στην ΚΑ, με αρνητικό αντίκτυπο στην έκβασή της και είναι παρούσα είτε κατά την έναρξη της νόσου είτε διαγιγνώσκεται μετά την 2ετή παρακολούθηση στο 79% όλων των ασθενών. Ως εκ τούτου, κρίνεται σημαντική η ανάπτυξη στρατηγικών για την έγκαιρη διάγνωση της ΚΜ στους ασθενείς αυτούς(9, 15). Η ΚΜ και ιδιαίτερα η παροξυσμική διαδράμει συχνά ασυμπτωματικά, γεγονός που μπορεί να καθυστερήσει τη διάγνωση και να εκθέσει τον ασθενή στις δυσμενείς επιπλοκές της, με τον επιπολασμό της μη διαγνωσμένης νόσου να φτάνει περίπου το 1,5% για ασθενείς > 65 ετών. Τα κλασικά επιδημιολογικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι ο έγκαιρος εντοπισμός της ΚΜ έχει τη δυνατότητα να βελτιώσει τη νοσηρότητα και ενδεχομένως τη θνησιμότητα των ασθενών, υπογραμμίζοντας τη σημασία της έγκαιρης διάγνωσης και του ελέγχου της υποκλινικής ΚΜ(44, 45, 48, 49).

Τα παραδοσιακά συστήματα διαλείπουσας παρακολούθησης συχνά δεν καταγράφουν τις υποτροπές της ΚΜ, καθώς η νόσος όπως αναφέρθηκε παρουσιάζεται συχνά διαλείπουσα και ασυμπτωματική(44). Οι ILR παρέχουν μακροχρόνια, συνεχή παρακολούθηση που δεν εξαρτάται από την ικανότητα καταγραφής του ασθενούς και μπορούν να εντοπίσουν ασυμπτωματικά επεισόδια με υψηλή ευαισθησία, γεγονός που αυξάνει την πιθανότητα ανίχνευσης της ΚΜ(11-13, 15, 26, 46, 50-53). Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESC του 2014, οι ILR μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς με συχνά επεισόδια αισθήματος παλμών στους οποίους δεν εντοπίζεται αιτία μετά από παρατεταμένη παρακολούθηση του ΗΚΓ (Class IIb)(54). Οι νέες συσκευές μάλιστα διαθέτουν εξελιγμένους αλγόριθμους που έχουν βελτιώσει την απόδοση ανίχνευσης της ΚΜ με πρόσφατη μελέτη να αναδεικνύει ευαισθησία των ILR στο 95,4% στην ανίχνευση της νόσου και θετική προγνωστική αξία 76,3%(13, 54). Ως εκ τούτου, ορισμένοι συγγραφείς έχουν προτείνει τη χρήση των ILR σε ασθενείς με ΚΑ

για τη διαστρωμάτωση του κινδύνου αρρυθμίας(48). Η μελέτη των Kort et al ανέδειξε ότι η συνεχής παρακολούθηση των ασθενών με ΚΑ με τους ILR ανιχνεύει περισσότερα αρρυθμολογικά συμβάντα από ό,τι η συνήθης παρακολούθηση και οδήγησε σε θεραπευτικές αλλαγές σε κάποιους ασθενείς, με το πιο συχνά καταγεγραμμένο συμβάν να αποτελεί η υποκλινική ΚΜ, που ανιχνεύθηκε στο 27% των ασθενών(8, 15). Η διαπίστωση αυτή αντιστοιχεί επίσης στο συμπέρασμα της δοκιμής INTIME(53), στην οποία οι κολπικές ταχυαρρυθμίες οδηγούσαν συχνότερα σε απρογραμματίστες επισκέψεις ασθενών(8). Όπως φάνηκε στη μελέτη VIP(55), η εμφύτευση του ILR κατέδειξε την ικανότητα αποκάλυψης της ΚΜ και των βραδυαρρυθμιών, που έχουν αντίκτυπο στην πρόγνωση των ασθενών με ΚΑ, με χαμηλή συχνότητα ανεπιθύμητων συμβάντων από τη διαδικασία εμφύτευσης(8, 48). Ως εκ τούτου οι ILR μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο ή έχουν τεκμηριωμένη ΚΜ για τη βελτίωση της διάγνωσης της νόσου και ιδιαίτερα της παροξυσμικής και την πρόληψη από τις επιπλοκές της(13, 44, 54). Είναι σαφές ότι η έγκαιρη ανίχνευση της ΚΜ κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης των ασθενών με ΚΑ μπορεί να αποτελέσει αποτελεσματική στρατηγική για την πρόληψη της καρδιογενούς εμβολής αλλά και όλων των επιπλοκών της νόσου(12, 48), καθώς όσο νωρίτερα ανιχνεύεται η ΚΜ, τόσο νωρίτερα μπορεί να ξεκινήσει η αντιπηκτική θεραπεία(9). Το γεγονός αυτό προσδίδει μία ακόμη σημαντική κλινική εφαρμογή στους ILR για τους ασθενείς υψηλού θρομβοεμβολικού ή αιμορραγικού κινδύνου(13). Εκτός από την αντιπηκτική αγωγή, η χρήση συνεχούς παρακολούθησης με τους ILR θα μπορούσε να μειώσει τον χρόνο έναρξης θεραπείας για τον έλεγχο του ρυθμού των ασθενών αυτών, προσδίδοντας ακόμη ένα πλεονέκτημα στη χρήση των συσκευών, καθώς το 2019 οι Kelly et al. έδειξαν ότι μια στρατηγική ελέγχου του ρυθμού σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας των ασθενών με ΚΜ(48, 56). Επιπλέον, η τηλεπαρακολούθηση που σχετίζεται με την εμφύτευση ILR εξακολουθεί να παραμένει η λιγότερο επεμβατική και ταχύτερη επιλογή για την παρακολούθηση και τον ποσοτικό προσδιορισμό των συμβάντων ΚΜ, καθώς έχει αποδειχθεί ότι ανιχνεύει κλινικά σημαντικά συμβάντα πολύ νωρίτερα(8, 13). Οι συσκευές αυτές είναι σε θέση να μεταδίδουν καθημερινά διαγνωστικά δεδομένα και στιγμιότυπα επεισοδίων αρρυθμίας μέσω ενός ασύρματου δέκτη χωρίς καμία ενεργή αλληλεπίδραση ασθενούς και ιατρού. Οι διαβιβάσεις αυτές εξετάζονται από το προσωπικό του νοσοκομείου, το οποίο ενημερώνεται αυτόματα σε περίπτωση προκαθορισμένων κλινικών συναγερμών αποφεύγοντας έτσι τις συχνές επισκέψεις στο νοσοκομείο με συντόμευση του χρόνου που απαιτείται για τη λήψη των

σχετικών πληροφοριών και των κατάλληλων θεραπευτικών μέτρων(12). Στη μελέτη των Winkler et al. 2021 αποδείχθηκε μάλιστα ότι η τηλεπαρακολούθηση μείωσε τη νοσηλεία σε ασθενείς με ΚΑ, γεγονός με ιδιαίτερη κλινική σημασία ειδικά κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19. Ως εκ τούτου, η χρήση τέτοιων συσκευών συνιστάται στους εν λόγω ασθενείς από τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας του 2022(57). Επομένως είναι έκδηλο ότι η δυνατότητα απομακρυσμένης παρακολούθησης με τους ILR βελτιώνει το διαγνωστικό χρονοδιάγραμμα και τη στρατηγική παρακολούθησης με πιθανή μείωση του κόστους της υγειονομικής περίθαλψης(13). Οι συσκευές αυτές επιτρέπουν τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών και θα μπορούσαν να προσφέρουν δεδομένα για την παθοφυσιολογία της ΚΜ και της ΚΑ διευκολύνοντας την κατανόηση της μεταξύ τους σχέσης και την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου(44).

5.3 ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ILR

Ακόμη και με τους διάφορους αυτόματους αλγόριθμους που διαθέτουν, οι διαγνωστικές επιδόσεις των ILR μπορεί να παρεμποδίζονται από ψευδώς θετικές καταγραφές ή υποανίχνευση πραγματικών αρρυθμιών. Η αδυναμία λήψης σαφούς και ακριβούς σήματος οφείλεται στην υποδόρια θέση τους, ιδιαίτερα σε ασθενείς με πλούσιο υποδόριο λιπώδη ιστό με αποτέλεσμα το σήμα να επηρεάζεται περισσότερο από παρεμβολές και ηλεκτρικό θόρυβο. Τα παράσιτα είναι συχνά παρόντα και μπορούν να παρεμποδίσουν την κλινική αξία αυτών των συσκευών, επηρεάζοντας ιδιαίτερα την ανίχνευση της ΚΜ λόγω ψευδώς υψηλής μεταβλητότητας του διαστήματος RR. Ως εκ τούτου, είναι ζωτικής σημασίας να αποφευχθεί τόσο το φαινόμενο της υποανίχνευσης λόγω της μείωσης του πλάτους του σήματος, όσο και η υπερανίχνευση που προκαλείται από τα μυοδυναμικά σήματα(12, 13). Η σημαντικότερη ενέργεια για την αποφυγή ενός τέτοιου προβλήματος βασίζεται στην τεχνική εμφύτευσης (επιλογή της θέσης εμφύτευσης, δημιουργία στενού υποδόριου θύλακα), προκειμένου να επιτευχθεί υψηλότερη και σταθερότερη ανίχνευση των κυμάτων R. Οι συσκευές διαθέτουν δυναμικό κατώφλι ανίχνευσης, το οποίο ρυθμίζεται αυτόματα μετά από κάθε ανιχνευόμενο κύμα R, όμως εξακολουθούν να απαιτούνται βελτιώσεις όσον αφορά τον αυτόματο αλγόριθμο για την αποφυγή λανθασμένης ανίχνευσης επεισοδίων ΚΜ, χωρίς να επηρεαστεί η ευαισθησία της συσκευής(12).

Η έλλειψη σταθεροποίησης της συσκευής αποτελεί ιδιαίτερο πρόβλημα για ασθενείς με άφθονο υποδόριο λίπος, στους οποίους μια πιθανή μετανάστευση του ILR μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλότερη ποιότητα σήματος κατά την παρακολούθηση σε σύγκριση με την καταγραφή κατά τη στιγμή της εμφύτευσης. Ωστόσο, η συχνότητα εμφάνισης τέτοιων συμβάντων φαίνεται να είναι πολύ χαμηλή, καθώς αναφέρεται περίπου στο 1% των περιπτώσεων(12).

Επιπροσθέτως, οι ILR καταγράφουν δεδομένα μόνο σύμφωνα με τις ρυθμίσεις της συσκευής ή επί συμπτωματικού επεισοδίου που ενεργοποιείται από τον ασθενή(50), ενώ η ανάλυση του ρυθμού μπορεί να είναι δύσκολη σε νεαρούς ασθενείς που είναι σωματικά δραστήριοι από υποτροπιάζουσες φλεβοκομβικές ταχυκαρδίες που προκαλούνται από τη σωματική άσκηση(57).

Ένα ακόμη μειονέκτημα αποτελεί η χωρητικότητα αποθήκευσης κάθε συσκευής, καθώς η παρουσία πολλών ψευδών επεισοδίων μπορεί να μειώσει τη διαγνωστική ακρίβεια, λόγω περιορισμένης μνήμης των ILR. Οι νεότερες συσκευές με καθημερινή απομακρυσμένη παρακολούθηση μπορούν να ξεπεράσουν αυτό το πρόβλημα, παρέχοντας τη δυνατότητα καθημερινής και αυτόματης διαβίβασης δεδομένων, επιτρέποντας την πλήρη διαθεσιμότητα όλων των επεισοδίων σε απομακρυσμένο αρχείο, ακόμη και όταν ο αριθμός των συμβάντων υπερβαίνει την χωρητικότητα αποθήκευσης(12, 13).

Επιπλέον, ακόμη και αν η εμφύτευση του ILR είναι μια ελάχιστα επεμβατική διαδικασία, ενέχει τον κίνδυνο μικροεπιποκών που απαιτούν εξαγωγή όπως πόνος στο σημείο εισαγωγής, μικρή αιμορραγία και λοίμωξη του τραύματος. Μάλιστα, τα ποσοστά μόλυνσης που σχετίζονται με τον Reveal ILR δεν είναι ασήμαντα φτάνοντας το 6% σε πρόσφατες μελέτες(46), ενώ το δερματικό τραύμα κατά την εξαγωγή, μπορεί να είναι μεγαλύτερο σε σύγκριση με εκείνο που έγινε για την εμφύτευση, εγείροντας ένα αισθητικό ζήτημα ιδιαίτερα στις γυναίκες(12, 43).

Οι ILR χαρακτηρίζονται από υψηλότερο κόστος σε σχέση με τη συμβατική παρακολούθηση με Holter ρυθμού, ενώ παράλληλα αυξάνουν το χρόνο επεξεργασίας που αφιερώνουν οι επαγγελματίες υγείας και την αβεβαιότητα που βιώνουν οι οικογένειες ενώ αναλύονται οι αρρυθμίες(44, 50).

Εκτός από τα παραπάνω, υπάρχουν επίσης ηθικά ζητήματα που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την εφαρμογή της τηλεϊατρικής, όπως το απόρρητο των δεδομένων και η υποχρέωση συνέχισης της φροντίδας του ασθενούς παρά την απόσταση(57).

Κεφάλαιο 6- ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Η χρήση ενός ILR με την ενσωμάτωση νέων παραμέτρων (π.χ. ανίχνευση τρίτου καρδιακού ήχου, παρακολούθηση του αναπνευστικού ρυθμού) στο μέλλον, θα μπορούσε να επηρεάσει περαιτέρω τη διαχείριση των ασθενών, ιδιαίτερα εκείνων με ΚΑ όπως αναφέρθηκε πρόσφατα στη μελέτη MultiSENSE(58, 59). Επιπλέον, η δυνατότητα τηλεπαρακολούθησης που προσφέρουν αναμένεται να γίνει όλο και περισσότερο μέρος της συνήθους φροντίδας των ασθενών με ΚΑ και ΚΜ στις επόμενες δεκαετίες, αφού σύμφωνα με τη μελέτη IN-TIME οι ασθενείς με ιστορικό κολπικής αρρυθμίας επωφελήθηκαν περισσότερο από την τηλεπαρακολούθηση από ό,τι οι ασθενείς χωρίς τέτοιο ιστορικό(8, 53). Στο μέλλον, οι συσκευές επόμενης γενιάς μπορεί επίσης να συνδεθούν σε smartphones, επιτρέποντας την αυτοπαρακολούθηση με ένα φορητό ηλεκτροκαρδιογράφημα(12). Οι τεχνολογίες αυτές επιτρέπουν τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών και θα μπορούσαν να προσφέρουν δεδομένα για την παθοφυσιολογία της ΚΜ και της ΚΑ, την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου και την καλύτερη κατανόηση της πορείας των ασθενών με την πάροδο του χρόνου, να δώσουν πληροφορίες για πιθανές μελλοντικές παρεμβάσεις και να επιτρέψουν νέους σχεδιασμούς κλινικών δοκιμών(26, 44).

ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΙΣ

KM: Κολπική Μαρμαρυγή

EAD: Early after depolarizations

DAD: Delayed after depolarizations

ΚΑ: Καρδιακή Ανεπάρκεια

ΗΚΓ: Ηλεκτροκαρδιογράφημα

ΚΕ: Κλάσμα Εξώθησης

LVEF: Left ventricular ejection fraction

ΚΑμΚΕ: Καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης

ΚΑδΚΕ: Καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης

ΚΑμεΚΕ: Καρδιακή ανεπάρκεια με μετρίως ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης

NYHA: New York Heart Association

AIC: Arrhythmia-induced cardiomyopathy

TMC: Ταχυκαρδιομυοπάθεια

ΑΥ: Αρτηριακή Υπέρταση

ΣΔ: Σακχαρώδης Διαβήτης

COPD: Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

HDL: Λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας

ILR: Implantable loop recorders

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sarullo FM, Schembri G, Nugara C, Sarullo S, Vitale G, Corrao S. Mutual relationship between heart failure and atrial fibrillation. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2020;90(4).
2. Pan Y, Xu L, Yang X, Chen M, Gao Y. The common characteristics and mutual effects of heart failure and atrial fibrillation: initiation, progression, and outcome of the two aging-related heart diseases. *Heart Fail Rev.* 2022;27(3):837-47.
3. Tsigkas G, Apostolos A, Despotopoulos S, Vasilagkos G, Kallergis E, Leventopoulos G, et al. Heart failure and atrial fibrillation: new concepts in pathophysiology, management, and future directions. *Heart Fail Rev.* 2022;27(4):1201-10.
4. Verhaert DVM, Brunner-La Rocca HP, van Veldhuisen DJ, Vernooy K. The bidirectional interaction between atrial fibrillation and heart failure: consequences for the management of both diseases. *Europace.* 2021;23(23 Suppl 2):ii40-ii5.
5. Gorenek B, Halvorsen S, Kudaiberdieva G, Bueno H, Van Gelder IC, Lettino M, et al. Atrial fibrillation in acute heart failure: A position statement from the Acute Cardiovascular Care Association and European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2020;9(4):348-57.
6. Karnik AA, Gopal DM, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Epidemiology of Atrial Fibrillation and Heart Failure: A Growing and Important Problem. *Cardiol Clin.* 2019;37(2):119-29.
7. Fumagalli S, Pelagalli G, Migliorini M, Boni S, Nigro F, Marozzi I, et al. The complex interaction between atrial fibrillation and heart failure in elderly patients. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2019;89(2).
8. Kort RSS, Tuininga YS, Bosker HA, Janssen M, Tukkie R. Telemonitoring with an implantable loop recorder in outpatient heart failure care : One year follow-up report from a prospective observational Dutch multicentre study. *Neth Heart J.* 2019;27(1):46-51.
9. Sugiura J, Kasama S, Ueda T, Nishida T, Kawata H, Horii M, et al. Rationale and design of the NEO-NORMAL-AF study examination of the usefulness of implantable loop recorder for arrhythmia detection including atrial fibrillation in heart failure with non-reduced ejection fraction cases: a pilot study. *Open Heart.* 2023;10(2).
10. Mogensen UM, Jhund PS, Abraham WT, Desai AS, Dickstein K, Packer M, et al. Type of Atrial Fibrillation and Outcomes in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(20):2490-500.
11. Diederichsen SZH, K.J.; Kronborg, C.; Graff, C.; Højberg, S.; Køber, L.; Krieger, D.; Holst, A.G.; Nielsen, J.B.; Brandes, A.; et al. . Comprehensive Evaluation of Rhythm Monitoring Strategies in Screening for Atrial Fibrillation: Insights from Patients at Risk Monitored Long Term with an Implantable Loop Recorder. *Circulation.* 2020(141):1510–22.
12. Ciconte G, Giacomelli D, Pappone C. The Role of Implantable Cardiac Monitors in Atrial Fibrillation Management. *J Atr Fibrillation.* 2017;10(2):1590.
13. Bisignani A, De Bonis S, Mancuso L, Ceravolo G, Bisignani G. Implantable loop recorder in clinical practice. *J Arrhythm.* 2019;35(1):25-32.
14. Wanahita N MF, Bangalore S, et al. Atrial fibrillation and obesity—results of a meta-analysis. *Am Heart J* 2008;155(2):310–5.
15. Gorter TM, van Veldhuisen DJ, Mulder BA, Artola Arita VA, van Empel VPM, Manintveld OC, et al. Prevalence and Incidence of Atrial Fibrillation in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: (Additive) Value of Implantable Loop Recorders. *J Clin Med.* 2023;12(11).
16. Wijesurendra RS, Casadei B. Mechanisms of atrial fibrillation. *Heart.* 2019;105(24):1860-7.
17. Bozkurt B, Coats A, Tsutsui H. Universal Definition and Classification of Heart Failure. *J Card Fail.* 2021(Mar 1):S1071-9164(21)00050-6.

18. Sugumar H, Nanayakkara S, Prabhu S, Voskoboinik A, Kaye DM, Ling LH, Kistler PM. Pathophysiology of Atrial Fibrillation and Heart Failure: Dangerous Interactions. *Cardiol Clin*. 2019;37(2):131-8.
19. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726.
20. R. E. Klabunde, Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer. "Cardiovascular Physiology Concepts,". 2nd Edition ed. Philadelphia 2012. 243 p. p.
21. Krum H, Abraham WT. Heart failure. *Lancet*. 2009;373(9667):941-55.
22. Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of Heart Failure. *Compr Physiol*. 2015;6(1):187-214.
23. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(19):1747-62.
24. Kuwahara K. The natriuretic peptide system in heart failure: Diagnostic and therapeutic implications. *Pharmacol Ther*. 2021;227:107863.
25. Filippatos G, Leche C, Sunga R, Tsoukas A, Anthopoulos P, Joshi I, et al. Expression of FAS adjacent to fibrotic foci in the failing human heart is not associated with increased apoptosis. *Am J Physiol*. 1999;277(2):H445-51.
26. Al-Khatib SM, Benjamin EJ, Albert CM, Alonso A, Chauhan C, Chen PS, et al. Advancing Research on the Complex Interrelations Between Atrial Fibrillation and Heart Failure: A Report From a US National Heart, Lung, and Blood Institute Virtual Workshop. *Circulation*. 2020;141(23):1915-26.
27. Triposkiadis F PB, Butler J, Parissis J, Giamouzis G, Skoularigis J, Brutsaert D and Boudoulas H. Global left atrial failure in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:1307–1320. [PubMed: 27813305].
28. Smith ML HM, Wasmund SL, Kneip CF, Joglar JA and Page RL. High-frequency ventricular ectopy can increase sympathetic neural activity in humans. *Heart Rhythm*. 2010;7:497– 503. [PubMed: 20184979].
29. Ikeda T MH, Kaneko S, Usui S, Kobayashi D, Nakano M, Ikeda K, Takashima S, Kato T, Okajima M, Furusho H and Takamura M. . Augmented single-unit muscle sympathetic nerve activity in heart failure with chronic atrial fibrillation. *J Physiol*. 2012;590:509–518. [PubMed: 22144576].
30. Maslov PZ BT, Brewer DN, Shoemaker JK and Dujic Z. . Recruitment pattern of sympathetic muscle neurons during premature ventricular contractions in heart failure patients and controls. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2012;303:R1157–R1164. [PubMed: 23054172].
31. Ariyaratnam JP, Lau DH, Sanders P, Kalman JM. Atrial Fibrillation and Heart Failure: Epidemiology, Pathophysiology, Prognosis, and Management. *Card Electrophysiol Clin*. 2021;13(1):47-62.
32. Yancy CW JM, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr., , Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai. EJ and Wilkoff BL 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128:1810–1852. [PubMed: 23741057].
33. Grogan M SH, Gersh BJ and Wood DL. Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1992;69:1570–1573. [PubMed: 1598871].
34. Carlisle MA, Fudim M, DeVore AD, Piccini JP. Heart Failure and Atrial Fibrillation, Like Fire and Fury. *JACC Heart Fail*. 2019;7(6):447-56.

35. Kareti KR, Chiong JR, Hsu SS, Miller AB. Congestive heart failure and atrial fibrillation: rhythm versus rate control. *J Card Fail.* 2005;11(3):164-72.
36. Gopinathannair R, Etheridge SP, Marchlinski FE, Spinale FG, Lakkireddy D, Olshansky B. Arrhythmia-Induced Cardiomyopathies: Mechanisms, Recognition, and Management. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(15):1714-28.
37. Schonbauer R, Duca F, Kammerlander AA, Aschauer S, Binder C, Zotter-Tufaro C, et al. Persistent atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction: Prognostic relevance and association with clinical, imaging and invasive haemodynamic parameters. *Eur J Clin Invest.* 2020;50(2):e13184.
38. Alonso A KB, Aspelund T, et al. Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium. *J Am Heart Assoc* 2013;2(2):e000102.
39. He J OL, Bazzano LA, et al. . Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med* 2001;161(7):996–1002.
40. Jefferson AL HJ, Beiser AS, et al. . Cardiac index is associated with brain aging: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2010;122:690-7.
41. Zakeri RC, A.M.; Roger, V.L.; Redfield, M.M. . Temporal relationship and prognostic significance of atrial fibrillation in heart failure patients with preserved ejection fraction: A community-based study. . *Circulation*
42. Go AS HE, Phillips KA, et al. . Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285(18): 2370–5.
43. Huntgeburth M, Hohmann C, Ewert P, Freilinger S, Nagdyman N, Neidenbach R, et al. Implantable loop recorder for monitoring patients with congenital heart disease. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2021;11(6):1334-43.
44. Varma N, Cygankiewicz I, Turakhia M, Heidbuchel H, Hu Y, Chen LY, et al. 2021 ISHNE / HRS / EHRA / APhRS Collaborative Statement on mHealth in Arrhythmia Management: Digital Medical Tools for Heart Rhythm Professionals: From the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology / Heart Rhythm Society / European Heart Rhythm Association / Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Eur Heart J Digit Health.* 2021;2(1):7-48.
45. Xing LY, Diederichsen SZ, Hojberg S, Krieger DW, Graff C, Olesen MS, et al. Electrocardiographic markers of subclinical atrial fibrillation detected by implantable loop recorder: insights from the LOOP Study. *Europace.* 2023;25(5).
46. Wong GR, Lau DH, Middeldorp ME, Harrington JA, Stolcman S, Wilson L, et al. Feasibility and safety of Reveal LINQ insertion in a sterile procedure room versus electrophysiology laboratory. *Int J Cardiol.* 2016;223:13-7.
47. Nolker G, Mayer J, Boldt LH, Seidl K, V VAND, Massa T, et al. Performance of an Implantable Cardiac Monitor to Detect Atrial Fibrillation: Results of the DETECT AF Study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2016;27(12):1403-10.
48. Cicogna F, Lanza O, Monzo L, Tota C, Cice G, De Ruvo E, Calo L. The implantable cardiac monitor in heart failure patient: a possible new indication? *Eur Heart J Suppl.* 2023;25(Suppl C):C344-C8.
49. Svendsen JH, Diederichsen SZ, Hojberg S, Krieger DW, Graff C, Kronborg C, et al. Implantable loop recorder detection of atrial fibrillation to prevent stroke (The LOOP Study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2021;398(10310):1507-16.
50. Jefferies JL, Spar DS, Chaouki AS, Khoury PR, Casson P, Czosek RJ. Continuous Arrhythmia Monitoring in Pediatric and Adult Patients With Left Ventricular Noncompaction. *Tex Heart Inst J.* 2022;49(2).
51. Du D, Li COY, Ong K, Parsa A, Weissler-Snir A, Geske JB, Laksman Z. Arrhythmia Monitoring for Risk Stratification in Hypertrophic Cardiomyopathy. *CJC Open.* 2022;4(4):406-15.

52. Sandgren E, Wickbom A, Kalm T, Ahlsson A, Edvardsson N, Engdahl J. The contribution of intermittent handheld electrocardiogram and continuous electrocardiogram monitoring with an implantable loop recorder to detect incident and recurrent atrial fibrillation during 1 year after coronary artery bypass graft surgery: A prospective cohort study. *Heart Rhythm* 2021;2(3):247-54.
53. Hindricks G, Taborsky M, Glikson M, Heinrich U, Schumacher B, Katz A, et al. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2014;384(9943):583-90.
54. Giulio Falasconi¹, Luigi Pannone^{1,2}, Massimo Slavich¹, Alberto Margonato^{2,3}, Gabriele Fragasso⁴, Roberto Spoladore⁵. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis and management. *Am J Cardiovasc Dis*. (10(4)):409-18.
55. van Veldhuisen DJ, van Woerden G, Gorter TM, van Empel VPM, Manintveld OC, Tieleman RG, et al. Ventricular tachyarrhythmia detection by implantable loop recording in patients with heart failure and preserved ejection fraction: the VIP-HF study. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(10):1923-9.
56. Kelly JP DA, Wu J, Hammill B, Sharma A, Cooper LB et al. Rhythm control versus rate control in patients with atrial fibrillation and heart failure with preserved ejection fraction: insights from get with the guidelines-heart failure. *J Am Heart Assoc* 2019;8: e011560.
57. Westphal DS, Federle D, Steger A, Vodermeier T, Scheiper-Welling S, Jenewein T, et al. Telemedical monitoring in patients with inborn cardiac disease - experience of a tertiary care centre. *Mamm Genome*. 2023;34(2):323-30.
58. Boehmer JP H, Devecchi FG, et al. . A Multisensor Algorithm Predicts Heart Failure Events in Patients With Implanted Devices. . *JaccHeartFail*. (5):216–25.
59. Boehmer JP, Hariharan R, Devecchi FG, Smith AL, Molon G, Capucci A, et al. A Multisensor Algorithm Predicts Heart Failure Events in Patients With Implanted Devices: Results From the MultiSENSE Study. *JACC Heart Fail*. 2017;5(3):216-25.

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»

<https://www.med.uth.gr/msc.cardio>