



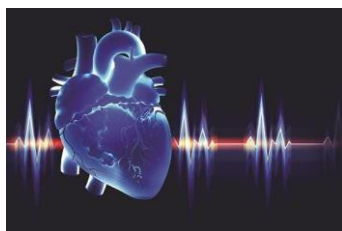
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

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

«ΟΞΕΙΑ ΑΠΟΡΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ:
Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΤΡΟΠΟΝΙΝΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ NT-proBNP»

(“ACUTE DECOMPENSATION OF CHRONIC HEART FAILURE:
THE ROLE OF TROPONIN AND NT-proBNP”)

υπό

Παναγιώτα Πάντου

Ειδικευόμενη Καρδιολογίας

(Α Καρδιολογική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου Νίκαιας «Άγιος Παντελεήμων»)

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

«Καρδιακή ανεπάρκεια – Καρδιο-ογκολογία – Καρδιαγγειακή αποκατάσταση»

Λάρισα, Ιανουάριος 2024

«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».

Υπογραφή: Παναγιώτα Πάντου

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΦΙΛΙΠΠΟΣ Κ. ΤΡΥΠΟΣΚΙΑΔΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Μεταπτυχιακή φοιτήτρια:

Πάντου Παναγιώτα

Επιβλέπων μέλος ΔΕΠ:

Τρυποσκιάδης Φίλιππος, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Φ. Τρυποσκιάδης
2. Α. Ξανθόπουλος
3. Αικ. Χαμαϊδή

Αναπληρωματικό μέλος:

Ν. Ιακωβής

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

“ACUTE DECOMPENSATION OF CHRONIC HEART FAILURE:
THE ROLE OF TROPONIN AND NT-proBNP”

Ευχαριστίες

«Δε γερνάει η ομορφιά, μα η καρδιά γερνάει
Το φεγγάρι ντύνει σύννεφα και χλόη με ασημοφώς
Και αιώνια το τραγούδι του ο γρύλλος τραγουδάει.
Μα έχω εγώ σιγήσει. Άκουσε. Του κλαψοπουλιού είν' η φωνή
Ω, καρδιά μου, πόση απόσταση έχεις διανύσει
Από τότε που άκουσες τη στριγγιά αυτή φωνή
Για στερνή φορά στ' αυτί σου να ηχήσει.»

Απόσπασμα από Γουίλιαμ Γέητς, «Γερνάει η καρδιά»

Το γήρας, η ανεπάρκεια, η ιατρική.
Όλα είναι ποίηση αν ακούς -μέσα από τους ασθενείς- το τραγούδι των αιώνων: το
τραγούδι της καρδιάς.

Θερμές ευχαριστίες σε όσους ακούνε το τραγούδι αυτό μαζί μου, στον αγώνα για
βαθύτερη κατανόηση και βελτίωση της ζωής των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια:

το συνάδελφο Καρδιολόγο κοΧαράλαμπο Λιάκο

τον επιβλέποντα καθηγητή κο Τρυποσκιάδη Φίλιππο

Παναγιώτα Πάντου

Βιογραφικό Σημείωμα

Αποφοίτησα από την Ιατρική Σχολή του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών το 2019.

Υπηρέτησα ως Ειδικευόμενη Ιατρός Παθολογίας στην Α Παθολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Νίκαιας «Άγιος Παντελεήμων» την περίοδο 2020-2021.

Υπηρετώ ως ειδικευόμενη ιατρός Καρδιολογίας στην Α Καρδιολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Νίκαιας «Άγιος Παντελεήμων» από τον Ιούνιο του 2021.

Ανακοινώσεις σε Συνέδρια

1. 42^οΕτήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο (Αθήνα, 11-14 Μαΐου 2016):
εργασία με τίτλο «Η ποιότητα ζωής σε ηλικιωμένα άτομα που ζουν μόνα τους σε αστικές περιοχές της Αττικής».

Δημοσιεύσεις

1. Δελάκης Ι, Στεφανίδης Α, Ρουτσάκου Ε, Τσούρας Η, **Πάντου Π**, Αϊβαλιώτη Ε, Κοκοτός Γ, Κωστόπουλος Κ. Υπερηχογραφική εκτίμηση στένωσης αορτικής βαλβίδας. Αποπήματα, μυστικές πληροφορίες και τεχνάσματα (TipsandTricks). *Ελλ Καρδιολ Επιθ.* 2023; 64: 84-89.

Περίληψη

Εισαγωγή - Σκοπός: Η Καρδιακή Ανεπάρκεια (ΚΑ) αποτελεί, κατά βάση, μια χρόνια σταθερή κατάσταση η οποία, ωστόσο, υπό συγκεκριμένες συνθήκες (π.χ. οξεία ισχαιμία), είναι «επιρρεπής» σε απορρύθμιση με την Οξεία εμφάνιση-επιδείνωση συμπτωμάτων ΚΑ (ΟΚΑ). Η διάγνωση και διαχείριση της ΟΚΑ καθώς και των αιτιών που συνέτειναν στην εκδήλωσή της περιλαμβάνει, μεταξύ άλλων, τη χρήση βιοδεικτών όπως το νατριουρητικό πεπτίδιο NT-proBNP και την καρδιακή τροπονίνη (cTn). Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η εκτίμηση του ρόλου του NT-proBNP και της υψηλής ευαισθησίας cTn (hs-cTn) ως βιοδεικτών στην ΟΚΑ. Πιο συγκεκριμένα, η συσχέτιση των βιοδεικτών αυτών τόσο μεταξύ τους όσο και με τους κλασσικούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου και άλλες συννοσηρότητες που παρατηρούνται στους ασθενείς με ΟΚΑ καθώς και με βασικούς υπερηχοκαρδιογραφικούς δείκτες.

Υλικό - Μέθοδοι: Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 89 διαδοχικοί ασθενείς της Ά Καρδιολογικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Νίκαιας «Άγιος Παντελεήμων» που νοσηλεύτηκαν με πρωτοδιαγνωσθείσα ΚΑ ή απορρύθμιση γνωστής χρόνιας ΚΑ. Κατά την εισαγωγή των ασθενών στο Νοσοκομείο έγινε μέτρηση του NT-proBNP και της hs-cTnI και διενεργήθηκε υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη.

Αποτελέσματα: Διαπιστώθηκαν λίαν αυξημένα επίπεδα NT-proBNP [3131 (1414-6735) pg/ml] και ήπια αυξημένα επίπεδα hs-cTnI [41 (19-94) ng/l]. Η αυξημένη ηλικία και η παρουσία χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας συσχετίστηκαν με υψηλότερα επίπεδα NT-proBNP ενώ η παρουσία αρτηριακής υπέρτασης και χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας με υψηλότερα επίπεδα hs-cTn. Το NT-proBNP παρουσίασε σημαντική αρνητική συσχέτιση με το κλάσμα εξώθησης ($r=-0.247$, $p=0.049$) και θετική συσχέτιση με την τελοδιαστολική διάμετρο ($r=+0.267$, $p=0.033$) της αριστερής κοιλίας. Η hs-cTn δε συσχετίστηκε σημαντικά με τους υπερηχοκαρδιογραφικούς δείκτες. Οι δυο βιοδείκτες δε συσχετίστηκαν σημαντικά μεταξύ τους ούτε με το φύλο.

Συμπεράσματα: Το NT-proBNP αποτελεί το βασικό βιοδείκτη στην ΟΚΑ σχετιζόμενο με την ηλικία, την παρουσία χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας και με υπερηχοκαρδιογραφικούς δείκτες της αριστερής κοιλίας. Η hs-cTn αποτελεί επικουρικό βιοδείκτη στην ΟΚΑ σχετιζόμενο με την παρουσία αρτηριακής υπέρτασης και χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας.

Λέξεις κλειδιά: NT-proBNP, hs-cTn, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, αρτηριακή υπέρταση, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας

Abstract

Background - Purpose: Heart Failure (HF) is basically a chronic stable condition which, however, under specific conditions (e.g. acute ischemia), is “susceptible” to decompensation with Acute onset-exacerbation of HF symptoms (AHF). The diagnosis and management of AHF and its contributing causes include, among others, the use of biomarkers such as the natriuretic peptide NT-proBNP and cardiac troponin (cTn). The aim of the present study was to evaluate the role of NT-proBNP and high-sensitivity cTn (hs-cTn) as biomarkers in AHF. More specifically, the correlation of these biomarkers both with each other and with classic cardiovascular risk factors and other comorbidities observed in patients with AHF as well as with basic echocardiographic markers.

Material - Methods: The study included 89 consecutive patients of the First Cardiology Clinic of the General Hospital of Nikaia "Agios Panteleimon" who were hospitalized with newly diagnosed HF or decompensation of known chronic HF. NT-proBNP and hs-cTnI were measured and an echocardiographic study was performed at patients' admission to the hospital.

Results: Highly elevated levels of NT-proBNP [3131 (1414-6735) pg/ml] and mildly elevated levels of hs-cTnI [41 (19-94) ng/l] were found. Higher age and the presence of chronic kidney disease were associated with higher levels of NT-proBNP while the presence of arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease with higher levels of hs-cTn. NT-proBNP showed a significant negative correlation with left ventricular ejection fraction ($r=-0.247$, $p=0.049$) and a positive correlation with left ventricular end-diastolic diameter ($r=+0.267$, $p=0.033$). Hs-cTn was not significantly correlated with echocardiographic markers. The two biomarkers were not significantly correlated with each other or with gender.

Conclusions: NT-proBNP is the key biomarker in AHF related to age, the presence of chronic kidney disease and left ventricular echocardiographic markers. Hs-cTn is a secondary biomarker in AHF related to the presence of arterial hypertension and chronic renal failure.

Key words: NT-proBNP, hs-cTn, acute heart failure, chronic kidney disease, arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, left ventricular ejection fraction, left ventricular end-diastolic diameter

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Ευχαριστίες	3
Βιογραφικό Σημείωμα	4
Περίληψη	5
Abstract	6

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή	10
Κεφάλαιο 1 - Βιοδείκτες στην καρδιακή ανεπάρκεια	11
1.1 Καρδιακή Ανεπάρκεια και Οξεία Απορρύθμιση Καρδιακής Ανεπάρκειας	11
1.2 Βιοδείκτες και προγνωστική αξία στην Οξεία Απορρύθμιση Καρδιακής Ανεπάρκειας	15
1.3 Βιολογικός ρόλος και προγνωστική αξία νατριουρητικών πεπτιδίων	17
1.4 Τροπονίνη και Καρδιακή Ανεπάρκεια	24
1.5 Αλγόριθμος Προσέγγισης της Οξείας Απορρύθμισης της Καρδιακής Ανεπάρκειας στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών	30

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2 - Στόχος / Μεθοδολογία της μελέτης	34
2.1 Στόχος μελέτης	34
2.2 Πληθυσμός Μελέτης - Κριτήρια Ένταξης / Αποκλεισμού	34
2.3 Μελετώμενοι Βιοδείκτες, Συννοσηρότητες της ΚΑ και Υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες	34
2.4 Στατιστική ανάλυση	35
Κεφάλαιο 3 - Αποτελέσματα	37
3.1 Βασικά κλινικά χαρακτηριστικά, καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου και συννοσηρότητες του πληθυσμού της μελέτης	37
3.2 Βιοδείκτες & υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες του πληθυσμού της μελέτης	38
3.3 Συσχετίσεις	39
Κεφάλαιο 4 - Συζήτηση	46
Κεφάλαιο 5 - Συμπεράσματα / Μελλοντικές προοπτικές	52
5.1 Παρουσίαση κυρίων συμπερασμάτων	52
5.2 Προτάσεις για περαιτέρω έρευνα	53
Βιβλιογραφία	54

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

Η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) ορίζεται ως η δυσλειτουργία του καρδιακού μυός που οδηγεί σε αδυναμία της καρδιάς να ικανοποιήσει τις μεταβολικές απαιτήσεις των περιφερικών οργάνων και ιστών. Η οξεία καρδιακή ανεπάρκεια (ΟΚΑ) ορίζεται ως η ταχεία εμφάνιση ή η μεταβολή σημείων και συμπτωμάτων συμφόρησης και / ή χαμηλής παροχής που απαιτεί άμεση ιατρική φροντίδα. Αποτελεί συχνότερα επιδείνωση παλαιότερα διαγνωσμένης καρδιακής ανεπάρκειας ή λιγότερα συχνά πρώτη εκδήλωση του συνδρόμου. Οι ασθενείς με ΟΚΑ παρουσιάζουν συχνά συννοσηρότητες οι οποίες μπορούν να διαχωριστούν σε καρδιαγγειακές (π.χ. αρτηριακή υπέρταση, στεφανιαία νόσος, κολπική μαρμαρυγή) και σε μη-καρδιαγγειακές (π.χ. εμπύρετο λοίμωξη, αναιμία, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, σακχαρώδης διαβήτης, νεφρική ανεπάρκεια), οι οποίες σπάνια αποτελούν την αιτία της ΟΚΑ αλλά συχνά αποτελούν εκλυτικό παράγοντα απορρύθμισης και επηρεάζουν σημαντικά την πρόγνωση του συνδρόμου.

Η ΚΑ αποτελεί παγκόσμιο πρόβλημα υγείας η δε ΟΚΑ αποτελεί μια χρονική περίοδο σημαντικής νοσηρότητας και θνητότητας, με τα «μέσα» διαχείρισης που αποδεδειγμένα βελτιώνουν την έκβασή της να είναι περιορισμένα.

Η μέτρηση συγκεκριμένων βιοδεικτών αποτελεί πλέον σημαντικό εργαλείο για τη διαχείριση της ΟΚΑ και μπορεί να καθοδηγήσει τη θεραπευτική προσέγγιση. Στη διάγνωση, παρακολούθηση και διαχείριση της ΟΚΑ χρησιμοποιούνται, μεταξύ άλλων: α) μέτρηση της συγκέντρωσης των νατριουρητικών πεπτιδίων (όπως π.χ. του NT-proBNP) στο αίμα, τα οποία εκκρίνονται όταν αυξηθεί η τοιχωματική τάση οποιασδήποτε καρδιακής κοιλότητας και β) η καρδιακή τροπονίνη (cTn), η οποία αποτελεί δείκτη μυοκαρδιακής νέκρωσης και έχει υψηλή ειδικότητα για τον μυοκαρδιακό ιστό.

Ωστόσο, η συσχέτιση των βιοδεικτών αυτών (cTn και NT-proBNP) τόσο μεταξύ τους όσο και με τους κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (π.χ. αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, δυσλιπιδαιμία) αλλά και με υπερηχοκαρδιογραφικούς δείκτες (π.χ. κλάσμα εξώθησης) κατά την οξεία φάση απορρύθμισης ασθενών με χρόνια ΚΑ, δεν είναι πλήρως διευκρινισμένη.

Κεφάλαιο 1 - Βιοδείκτες στην καρδιακή ανεπάρκεια

1.1 Καρδιακή Ανεπάρκεια και Οξεία Απορρύθμιση Καρδιακής Ανεπάρκειας

Η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) χαρακτηρίζεται ως η αδυναμία της αντλίας της καρδιάς να παρέχει επαρκείς ποσότητες αίματος στην περιφέρεια, ανάλογες προς τις μεταβολικές ανάγκες των ιστών, αν και διατηρεί φυσιολογικές τις ενδοκοιλοτικές ή ενδοκαρδιακές πιέσεις [1]. Εφόσον διατηρούνται φυσιολογικές οι ενδοκοιλοτικές πιέσεις, η ΚΑ είναι αποτέλεσμα της κακής λειτουργίας του μυοκαρδίου, όπως σε εκτεταμένη μυοκαρδιακή βλάβη (π.χ. έμφραγμα του μυοκαρδίου). Συχνά, μπορεί να προκληθεί ΚΑ με φυσιολογικό μυοκάρδιο, όταν το προφορτίο ή το μεταφορτίο της καρδιάς μεταβληθούν έτσι ώστε να επηρεάσουν την καρδιακή λειτουργία όπως για παράδειγμα στην οξεία ανεπάρκεια αορτής, που προκαλεί καρδιακή ανεπάρκεια λόγω υπερφόρτωσης όγκου, χωρίς σημαντική μυοκαρδιακή δυσλειτουργία. Συχνότερα, συμμετέχουν το μυοκάρδιο μαζί με τη φόρτιση της καρδιακής αντλίας [2]. Όλες οι παθολογικές καταστάσεις που προσβάλλουν τις βαλβίδες ή το περικάρδιο (στένωση τριγλώχινας ή συμπίεστική περικαρδίτιδα) και περιορίζουν τη διαστολική πλήρωση της αριστερής κοιλίας μπορούν να προκαλέσουν ΚΑ, χωρίς να συνυπάρχει σημαντική μυοκαρδιακή βλάβη. Η ΚΑ προκαλεί σχεδόν πάντοτε ανεπάρκεια περιφερικής άρδευσης, χωρίς να συμβαίνει πάντοτε, όμως, και το αντίστροφο. Αυτό φαίνεται κυρίως σε ένα μεγάλο αριθμό παθολογικών καταστάσεων, όπως η υποογκαιμική καταπληξία (σοκ), η αναιμία, η νόσος Beri-beri, που χαρακτηρίζονται από υψηλή καρδιακή παροχή (υπερκινητικά σύνδρομα) και μπορούν να προκαλέσουν κυκλοφορική ανεπάρκεια, ενώ αυτή καθ' αυτή η καρδιακή λειτουργία είναι φυσιολογική ή ελάχιστα επιβαρημένη.

Η οξεία καρδιακή ανεπάρκεια (ΟΚΑ) προκαλείται από ποικίλες αιτίες. Τα κλινικά συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας (ΚΑ) συμβαίνουν ή επιδεινώνονται ταχύτατα και είναι συχνά απειλητικά για τη ζωή με αποτέλεσμα να χρήζουν άμεσης ιατρικής περίθαλψης και εισαγωγής στο νοσοκομείο. Η ΟΚΑ αποτελεί το συχνότερο λόγο νοσηλείας σε ανθρώπους ≥ 65 ετών, εκ των οποίων το 80–85% παρουσιάζουν οξείες εξάρσεις χρόνιας ΚΑ, δηλαδή οξεία απορρύθμιση της ήδη γνωστής καρδιακής

ανεπάρκειας. Η ΟΚΑ έχει πτωχή πρόγνωση, με ενδονοσοκομειακή θνητότητα που κυμαίνεται από 4 έως 7% και ποσοστά επανεισόδου στο νοσοκομείο στις 60 με 90 ημέρες περίπου στο 30% [3]. Μελέτες έχουν δείξει ότι η κατακράτηση υγρών αποτελεί την κύρια αιτία νοσηλείας για οξεία απορρύθμιση της καρδιακής ανεπάρκειας [4, 5], και για αυτό το λόγο η μείωση της κατακράτησης υγρών θεωρείται θεραπεία προτεραιότητας για την ΟΚΑ [6, 7].

Είναι πολύ σημαντική η αναγνώριση όχι μόνον της αιτιολογίας αλλά και των εκλυτικών παραγόντων που μπορούν να επιδεινώσουν την χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (π.χ. ελάττωση/διακοπή φαρμακευτικής αγωγής, υπερφόρτιση με αλάτι, αυξημένη φυσική δραστηριότητα, συναισθηματική φόρτιση, μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη ή κορτικοστεροειδή φάρμακα, χρήση οινόπνεύματος, ισχαιμία, αρρυθμίες, λοίμωξη, νεφρική ανεπάρκεια, αναιμία, διαταραχές θυρεοειδικής λειτουργίας, πνευμονική εμβολή, εξέλιξη της υποκείμενης νόσου). Το υποκείμενο αίτιο της καρδιακής ανεπάρκειας έχει μεγάλη κλινική και προγνωστική αξία για την περαιτέρω θεραπευτική αντιμετώπιση του ασθενούς. Όσον αφορά την πρόγνωση, είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με ισχαιμικής αιτιολογίας ΚΑ έχουν πτωχή πρόγνωση σε σχέση με τη μη-ισχαιμικής αιτιολογίας ΚΑ [8].

Υπάρχουν αναστρέψιμες αιτίες (Ο)ΚΑ οι οποίες με την κατάλληλη θεραπευτική προσέγγιση μπορούν να αντιμετωπιστούν αποτελεσματικά. Τέτοια παραδείγματα μπορεί να είναι η ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια μετά την επαναιμάτωση του μυοκαρδίου ή οι διάφορες βαλβιδοπάθειες εκφυλιστικής αιτιολογίας όπως η ασβεστοποιός στένωση της αορτής στους ηλικιωμένους ασθενείς ή η ρήξη των τενοντίων χορδών (ως επιπλοκή της πρόπτωσης της μιτροειδούς βαλβίδας), όπου μετά την αντικατάσταση ή επιδιόρθωση της βαλβίδας, υπάρχει βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών.

Οφείλει επίσης να αναφερθεί ότι επιδημιολογικές πληθυσμιακές μελέτες έχουν αναγνωρίσει παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της ΚΑ [9] συμπεριλαμβάνοντας την υπέρταση, τη στεφανιαία νόσο, τις βαλβιδοπάθειες, το σακχαρώδη διαβήτη, την παχυσαρκία και το κάπνισμα.

Το μέγεθος του προβλήματος που προκαλεί η ΚΑ είναι γιγάντιο για τα συστήματα υγείας. Υπολογίζεται ότι 5.000.000 ασθενείς έχουν ΚΑ στις ΗΠΑ ενώ κάθε χρόνο καταγράφονται 500.000 νέες περιπτώσεις [10]. Ο επιπολασμός της ΚΑ στο

γενικό πληθυσμό κυμαίνεται από 0,4-2% και μεγαλώνει με την αύξηση της ηλικίας [11]. Η επίπτωση της νόσου υπολογίζεται σε 1-5 νέες περιπτώσεις ανά 1000 άτομα ανά έτος και είναι τριπλάσια στους άνδρες από τις γυναίκες [11]. Η προσδευτική γήρανση του πληθυσμού αναμένεται να αυξήσει την επίπτωση της ΚΑ τις επόμενες δεκαετίες [12]. Συγκριτικά, ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών είναι τα 74 έτη στην Ευρώπη και τα 70 έτη στην Ελλάδα ενώ πάνω από τα 70% των Ελλήνων ασθενών είναι πάνω από 70 ετών.

Η επίπτωση της ΚΑ εξαρτάται επίσης από την επίπτωση των κλινικών καταστάσεων που συμβάλλουν στην εμφάνισή της. Όπως αναφέρθηκε, από τις σημαντικότερες κλινικές καταστάσεις που συμβάλλει στην αιτιοπαθογένεια της ΚΑ είναι η στεφανιαία νόσος καθότι οι ασθενείς με στεφανιαία νόσο έχουν τετραπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας [12].

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της ΚΑ, με βάση της κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας [13, 14] κατευθύνεται σε 3 άξονες:

- Πρόληψη νοσημάτων που οδηγούν σε καρδιακή δυσλειτουργία και ΚΑ (Υπέρταση, Στεφανιαία νόσος, Βαλβιδική νόσος, κ.τ.λ.)
- Βελτίωση της ποιότητας ζωής.
- Παράταση της επιβίωσης.

Ο ρόλος της μη-φαρμακευτικής αντιμετώπισης είναι σημαντικός και συχνά δεν τονίζεται αρκετά. Μικρές αλλά ουσιαστικές αλλαγές στη ρουτίνα μπορούν να αποτελέσουν το υπόβαθρο για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Ο ασθενής και η οικογένειά του πρέπει να εκπαιδευτούν και να ενημερωθούν στα εξής:

- Αναγνώριση των συμπτωμάτων και τι να κάνουν όταν αυτά συμβαίνουν
- Καθημερινό ζύγισμα
- Διακοπή καπνίσματος
- Η σημασία της συμμόρφωσης στη φαρμακευτική και μη-φαρμακευτική θεραπεία
- Καθορισμός δόσεων και ώρας λήψης των φαρμάκων
- Παρενέργειες φαρμάκων
- Περιορισμός λήψης αλατιού, όπου αυτό είναι απαραίτητο
- Αποφυγή λήψης αλκοόλ
- Μείωση του σωματικού βάρους σε παχύσαρκους

- Αποφυγή λήψης υγρών > 1 λίτρο / 24ωρο σε σοβαρή ΚΑ
- Τακτικός εμβολιασμός
- Ενθάρρυνση της καθημερινής φυσικής δραστηριότητας (με εξαίρεση την οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και τους ασθενείς με λειτουργικό στάδιο IV, σύμφωνα με την κατάταξη της Καρδιολογικής Εταιρείας της Νέας Υόρκης [New York Heart Association, NYHA])
- Καθημερινό πρόγραμμα σωματικής άσκησης σε ασθενείς με σταθερό λειτουργικό στάδιο NYHA II-III
- Αποφυγή κορτικοστεροειδών, μη-στεροειδών αντιφλεγμονωδών, λιθίου, τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών, ανταγωνιστών ασβεστίου και αντιαρρυθμικών της ομάδας IA, IB, IC

Όσον αφορά στη φαρμακευτική αγωγή, τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει επαναστατικές πρόοδοι και διαφοροποιήσεις που αφορούν τη φιλοσοφία και το τρόπο χορήγησης των φαρμάκων. Συνοπτικά, μπορούμε να τη διακρίνουμε σε φάρμακα που βελτιώνουν την επιβίωση και σε αυτά που βελτιώνουν τα συμπτώματα της ΚΑ. Στην πρώτη κατηγορία υπάγονται οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης II, οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, οι βήτα αδρενεργικοί αναστολείς και οι ανταγωνιστές της αλδοστερόνης [13, 14]. Στην δεύτερη κατηγορία κατατάσσονται τα διουρητικά [13-15], τα αγγειοδιασταλτικά (υδραλαζίνη, δινιτρικός ισοσορβίτης) και η δακτυλίτιδα. Έχει όμως παρατηρηθεί ότι η μακροχρόνια θεραπεία με διουρητικά μπορεί να οδηγήσει σε ενεργοποίηση του νευροενδοκρινικού συστήματος του νεφρού, σε ηλεκτρολυτική σπατάλη, νεφρική ανεπάρκεια και έτσι πρόοδο της ΟΚΑ [16]. Επίσης, υπολογίζεται ότι περισσότερο από το 20% των ασθενών δε βελτιώνουν τα συμπτώματά τους μετά τη διουρητική αγωγή και ότι σε περισσότερο από το 30% των ασθενών παρατηρήθηκε αντίσταση στα διουρητικά [17, 18].

Τέλος, στην θεραπευτική φάρετρα της ΚΑ υπάρχει και η επεμβατική αντιμετώπιση που περιλαμβάνει τη χειρουργική θεραπεία (π.χ. της υποκείμενης βαλβιδοπάθειας ή της στεφανιαίας νόσου), την εμφύτευση βηματοδότη ή απινιδωτή, τις συσκευές μηχανικής υποβοήθησης και, ως έσχατο μέτρο, τη μεταμόσχευση καρδιάς.

Η ταξινόμηση κατά NYHA χρησιμοποιείται παραδοσιακά για να προσδιορίσει τη σοβαρότητα της ΚΑ με βάση τα συμπτώματα, να υποδείξει την πρόγνωση και, ως εκ τούτου, να καθοδηγήσει τη διαχείριση των ασθενών. Η σοβαρότητα των συμπτωμάτων των ασθενών με ΚΑ τους ταξινομεί σε ασυμπτωματικούς (καλά θεραπευμένους ασθενείς στους οποίους τα συμπτώματα έχουν ανακουφιστεί) (NYHA I), ήπια συμπτωματικούς (NYHA II), μέτρια συμπτωματικούς (NYHA III) και σοβαρά συμπτωματικούς (NYHA IV) [19]. Αναλυτικότερα:

- NYHA I. Χωρίς περιορισμό της σωματικής δραστηριότητας. Η συνηθισμένη σωματική δραστηριότητα δεν προκαλεί αδικαιολόγητη κόπωση, αίσθημα παλμών, δύσπνοια.
- NYHA II. Ελαφρύς περιορισμός της σωματικής δραστηριότητας. Η συνηθισμένη σωματική δραστηριότητα έχει ως αποτέλεσμα κόπωση, αίσθημα παλμών, δύσπνοια.
- NYHA III. Σημαντικός περιορισμός της φυσικής δραστηριότητας. Λιγότερο από τη συνηθισμένη δραστηριότητα προκαλεί κόπωση, αίσθημα παλμών ή δύσπνοια.
- NYHA IV. Δυσφορία σε οποιαδήποτε σωματική δραστηριότητα. Συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας σε ηρεμία. Εάν πραγματοποιηθεί οποιαδήποτε σωματική δραστηριότητα, η δυσφορία αυξάνεται.

Ένας ασθενής κατηγορίας NYHA III μπορεί να βελτιωθεί κλινικά και να μεταπέσει στην κατηγορία II με τη λήψη της θεραπείας του, υποδεικνύοντας ότι η ταξινόμηση κατά NYHA είναι ουσιαστικά μια λειτουργική βαθμολογική κλίμακα που δε λαμβάνει υπόψη την υποκείμενη καρδιακή διαταραχή που μπορεί στο χρόνο να βελτιωθεί ή να επιδεινωθεί.

1.2 Βιοδείκτες και προγνωστική αξία στην Οξεία Απορρύθμιση Καρδιακής Ανεπάρκειας

Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί ένα σύνδρομο με ζοφερή πρόγνωση [20].

Αναφέρονται τα εξής στοιχεία:

NYHA I-II: 2-5% θνητότητα ανά έτος.

NYHA II-III: 5-10% θνητότητα ανά έτος.

ΝΥΗΑ ΙΙΙ-ΙV: 15-20% θνητότητα ανά έτος.

ΝΥΗΑ ΙV: 25-50% θνητότητα ανά έτος.

Παράλληλα, η πρόγνωση των νοσηλευόμενων ασθενών με ΚΑ δεν είναι ελπιδοφόρα: η θνητότητα αγγίζει το 2-22% στις επείγουσες νοσηλείες [21], το 44% των ασθενών επανανοσηλεύονται εντός 6 μηνών [22] και το 33% πεθαίνουν μέσα σε ένα έτος [23].

Η ΟΚΑ χρησιμοποιείται συχνά για να περιγράψει τον ασθενή με αιφνίδια έναρξη δύσπνοιας και πνευμονικό οίδημα [24]. Η οξεία επιδείνωση μπορεί να είναι συνέπεια π.χ. εμφράγματος του μυοκαρδίου, αρρυθμίας, οξείας βαλβιδοπάθειας ή ενδοκαρδίτιδας [25]. Οι κλινικές εκδηλώσεις εξαρτώνται από το πόσο γρήγορα αναπτύσσεται το σύνδρομο. Η ΟΚΑ αναφέρεται στην ταχεία ή σταδιακή εμφάνιση συμπτωμάτων της ΚΑ, οπότε και ο ασθενής αναζητά άμεσα επείγουσα ιατρική βοήθεια, και οδηγεί συχνά σε μη-προγραμματισμένη εισαγωγή στο νοσοκομείο και δη, στη μονάδα εντατικής θεραπείας. Οι ασθενείς με ΟΚΑ χρήζουν επείγουσας κλινικής αξιολόγησης με επακόλουθη λήψη ή εντατικοποίηση της φαρμακευτικής αγωγής πιθανώς και με ενδοφλέβια χορήγηση, ανάλογα με την αξιολόγηση του συμβάματος [26]. Τα κλινικά συμπτώματα και σημεία με τα οποία έρχονται στα επείγοντα ασθενείς με ΚΑ περιλαμβάνουν κυρίως αίσθημα δύσπνοιας, μειωμένη ανοχή στην άσκηση, καθώς και κατακράτηση υγρών που μπορεί να οδηγήσει σε πνευμονική συμφόρηση ή περιφερικό οίδημα. Όμως, τα παραπάνω συμπτώματα και σημεία δεν είναι απαραίτητο να εμφανίζονται όλα ταυτόχρονα σε κάθε άρρωστο.

Για τη διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας είναι απαραίτητη (εκτός από την ύπαρξη συμπτωμάτων) η αντικειμενική επιβεβαίωση καρδιακής δυσλειτουργίας, κατά προτίμηση με υπερηχοκαρδιογράφημα, ή με πιο εξειδικευμένες (αλλά λιγότερο διαθέσιμες) μεθόδους, όπως η μαγνητική τομογραφία καρδιάς και η ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία. Χρήσιμη επίσης είναι και η συμβολή του ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) και της ακτινογραφίας θώρακος. Επιπροσθέτως, η ανίχνευση αυξημένων επιπέδων του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (Brain Natriuretic Peptide, BNP) και του pro-BNP στο πλάσμα των ασθενών είναι σημαντικός για τη (διαφορο-)διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας,

καθώς φυσιολογικά επίπεδα σε ασθενείς που δε λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή για ΚΑ πρακτικά αποκλείουν τη διάγνωση.

Γενικά, η χρήση καρδιαγγειακών βιοδεικτών τόσο στην πρωτογενή όσο και στη δευτερογενή πρόληψη έχει συγκεντρώσει σημαντικό ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια. Οι καρδιακοί βιοδείκτες μπορούν να μετρηθούν και να ποσοτικοποιηθούν για να βοηθήσουν στον έλεγχο, τη διάγνωση ή την πρόγνωση της καρδιακής νόσου [27]. Οι βιοδείκτες καθίστανται χρήσιμοι όταν: α. είναι ευρέως διαθέσιμοι, β. η λήψη τους και οι μέτρησή τους γίνεται εύκολα και γ. μπορούν να συνδεθούν με τις υπό εξέταση βιολογικές διεργασίες. Ως το τρέχον «χρυσό πρότυπο» για τους βιοδείκτες καρδιακής ανεπάρκειας, τα νατριουρητικά πεπτίδια (ΝΠ) μπορούν να παρέχουν διαγνωστικές πληροφορίες ενώ έχουν μεγάλη χρησιμότητα και για την πρόγνωση των ασθενών: υψηλές τιμές ΝΠ βοηθούν στο χαρακτηρισμό της νόσου, προσδιορίζουν την επιτακτική ανάγκη θεραπείας ή προσαρμογής της φαρμακευτικής αγωγής ενώ διαδραματίζουν ρόλο και στη μακροπρόθεσμη πρόγνωση. Πολλαπλές μελέτες έχουν διερευνήσει τον ρόλο των ΝΠ ως πραγματικών στόχων για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας και, συνολικά, τα δεδομένα από αυτές τις μελέτες υποδηλώνουν ότι μπορεί να υπάρχει ρόλος για τη χρήση των επιπέδων τους για τη βελτίωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας. Τα τελευταία χρόνια, οι εν λόγω καρδιακοί βιοδείκτες έχουν αποδειχθεί όλο και πιο χρήσιμοι για τον έλεγχο, τη διάγνωση και την πρόγνωση της νόσου [28].

1.3 Βιολογικός ρόλος και προγνωστική αξία νατριουρητικών πεπτιδίων

Γενικά, η οικογένεια των νατριουρητικών πεπτιδίων (ΝΠ) αποτελείται από μια ομάδα δομικά παρόμοιων, αλλά γενετικά διακριτών πεπτιδικών ορμονών που παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της καρδιαγγειακής, ενδοκρινικής και νεφρικής ομοιόστασης [29-31].

Από την ανακάλυψη του κοιλιακού νατριουρητικού πεπτιδίου (Atrial Natriuretic Peptide, ANP), πριν από σχεδόν 40 χρόνια, έχει σημειωθεί αξιοσημείωτη πρόοδος στον τομέα της έρευνας για τα ΝΠ [32]. Η φυσιολογική λειτουργία και η ενδοκρινολογική σημασία των κόλπων της καρδιάς στη παραγωγή ΝΠ παρέμεναν

άγνωστα έως ότου μια σειρά από πρωτότυπα πειράματα που διεξήχθησαν από τους DeBold και συν. έριξαν φως στην καρδιοφυσιολογία [33]. Το 1981 ο DeBold και συν., έδειξαν ότι η καρδιά λειτουργεί ως σημαντικό ενδοκρινικό σύστημα καρδιαγγειακής και νεφρικής ισορροπίας [34], χρησιμοποιώντας ένα εκχύλισμα καρδιακού μυός που χορηγήθηκε σε ποντίκια, με αποτέλεσμα την πρόκληση νατριούρησης και την πτώση της αρτηριακής πίεσης. Αυτή η παρατήρηση οδήγησε στην ανακάλυψη μιας οικογένειας πεπτιδίων με ελαφρώς διαφορετικές συνθέσεις αμινοξέων που συνεργάζονται για να επιτύχουν τη διατήρηση της ομοιόστασης νατρίου και όγκου στους νεφρούς. Έπειτα, ανακαλύφθηκε το ANP και στη συνέχεια ανακαλύφθηκαν 4 άλλα νατριουρητικά πεπτίδια. Το νατριουρητικό πεπτίδιο του εγκεφάλου (BNP), το νατριουρητικό πεπτίδιο τύπου C (CNP), το νατριουρητικό πεπτίδιο dendroaspis (DNP) και η ουροδιλαντίνη [33, 34] (Εικόνες 1, 2). Η γουανυλίνη και ουρογουανυλίνη είναι πεπτίδια που προέρχονται από το εντερικό επιθήλιο και εμπλέκονται στην απορρόφηση νερού [35-38].

Το κυρίαρχο ερέθισμα που ελέγχει τη σύνθεση και την απελευθέρωση ΝΠ από τις καρδιακές κοιλότητες (κόλπους και κοιλίες) είναι το στρες και οι δυνάμεις τάνυσης στα καρδιακά τοιχώματα [39]. Οι υποδοχείς των ΝΠ εκφράζονται ευρέως στο καρδιαγγειακό σύστημα και έχουν, επίσης, ταυτοποιηθεί στους πνεύμονες, στους νεφρούς, στο δέρμα, στα αιμοπετάλια και στις προ-συναπτικές συμπαθητικές νευρικές ίνες [40-47]. Λειτουργώντας ως ανταγωνιστές στους κύριους αγγειοσυσταλτικούς και νευρο-ορμονικούς άξονες, ασκούν ισχυρά νατριουρητικά και διουρητικά αποτελέσματα στους νεφρούς και ρυθμίζουν την απόπτωση και τον πολλαπλασιασμό στα κύτταρα των αγγείων, των λείων μυών μέχρι τα καρδιομυοκύτταρα [45-47].

Το σύστημα των ΝΠ ενεργοποιείται σε ένα ευρύ φάσμα καρδιαγγειακών παθήσεων, όπως είναι η συστολική και διαστολική δυσλειτουργία της δεξιάς και της αριστερής κοιλίας, στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα, σε καταστάσεις σταθερής στεφανιαίας νόσου, σε βαλβιδοπάθειες καθώς και στην υπέρτροφια της αριστερής και της δεξιάς κοιλίας [29, 48-51].

Το ANP είναι ένα κυκλικό πολυπεπτίδιο 28 αμινοξέων που συντίθεται και κυρίως εκκρίνεται από κολπικά καρδιομυοκύτταρα ανταποκρινόμενο στην τάση του τοιχώματος στην ενήλικη φυσιολογική καρδιά [52]. Η κύρια μορφή του είναι το

αμινοτελικό του τμήμα (NT-proANP), ένα πεπτίδιο 98 αμινοξέων, αλλά υπάρχουν κάποιες ενδείξεις που υποδηλώνουν περαιτέρω υποδιαίρεση του σε μικρότερα θραύσματα, τα οποία μπορεί να έχουν βιολογική επίδραση [53]. Η κοιλιακή σύνθεση του ANP είναι αυξημένη προς το τέλος του εμβρυϊκού και πρώιμου νεογνικού κύκλου, αλλά μειώνεται γρήγορα εντός των πρώτων εβδομάδων μετά τη γέννηση [54]. Το κυρίαρχο ερέθισμα για την απελευθέρωση του ANP φαίνεται να είναι το μυοκυτταρικό στρες και όχι μόνο το φορτίο πίεσης, ενώ αυξημένα επίπεδα του ANP στην κυκλοφορία παρατηρούνται σε πολλές καρδιαγγειακές διαταραχές [31, 55]. Οι κοιλίες της καρδιάς συμβάλλουν σημαντικά στα κυκλοφορούντα επίπεδα του ANP σε ασθενείς με δυσλειτουργία ή/και με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας [56, 57]. Αν η συγκέντρωση του ANP είναι υψηλότερη στους κόλπους από τις κοιλίες, η υπερτροφική μάζα της αριστερής κοιλίας υποδηλώνει ότι το κοιλιακό μυοκάρδιο γίνεται κύρια πηγή κυκλοφορόντων ANP και NT-proANP χαρακτηρίζοντας έτσι καταστάσεις καρδιακής ανεπάρκειας [58]. Η έκφραση και η απελευθέρωση του ANP από τα καρδιομυοκύτταρα μπορεί επίσης να διεγερθεί από νευρο-ορμόνες, όπως η νορεπινεφρίνη, η αγγειοτενσίνη II [36, 59, 60], η ενδοθελίνη-1, τα γλυκοκορτικοειδή και οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες [61-63]. Η ενεργοποίηση των νευρο-ορμονικών και φλεγμονωδών συστημάτων χαρακτηρίζει την καρδιακή ανεπάρκεια και μπορεί να συμβάλει στην αύξηση των επιπέδων κυκλοφορόντων ANP που παρατηρούνται στο κλινικό σύνδρομο. Επίσης, τα επίπεδα του ANP επηρεάζονται από καταστάσεις υποξίας [64].

Εκτός από το να επηρεάζει την ομοιόσταση νερού και νατρίου, το ANP μπορεί επίσης να έχει παρακρινικές δράσεις [65]. Το αγγελιοφόρο RNA (mRNA) του ANP έχει εντοπιστεί σε διάφορα όργανα, όπως το αορτικό τόξο, ο θύμος, ο πνευμονικός ιστός και τα επινεφρίδια. Το ανοσοαντιδραστικό ANP και οι υποδοχείς του υπάρχουν σε διαφορετικά όργανα όπως οι ωοθήκες, το παχύ έντερο, το πάγκρεας, τα μάτια και οι σιελογόνοι αδένες, οδηγώντας σε εικασίες ότι το ANP μπορεί να ρυθμίζει τοπικά την ομοιόσταση των υγρών σε αυτά τα όργανα [55, 66].

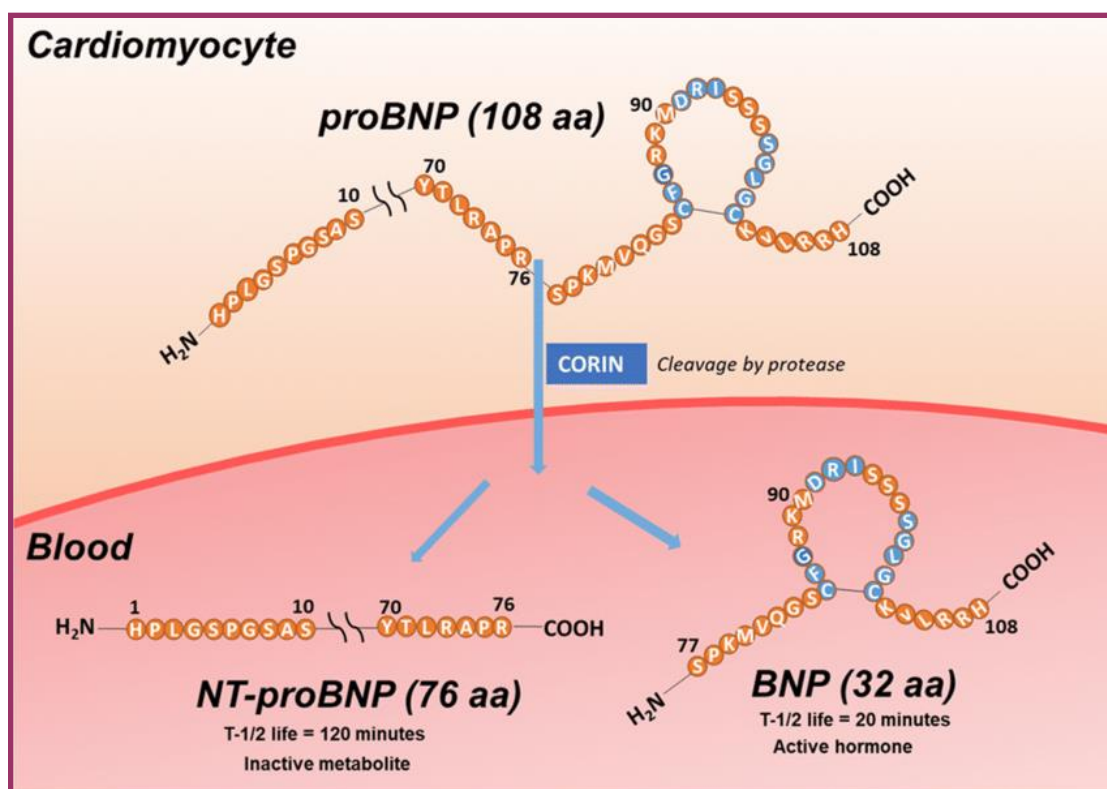
Τα νατριουρητικά πεπτίδια που συντίθενται στην καρδιά συνεισφέρουν στη διατήρηση της ομοιόστασης του όγκου και στη ρύθμιση των οδών καρδιαγγειακής αναδιαμόρφωσης. Έχουν ανιχνευτεί αρκετά ΝΠ, αλλά το εγκεφαλικό ΝΠ (BNP) και το αμινοτελικό του τμήμα (NT-proBNP) είναι τα πιο εκτενώς μελετημένα και ευρέως

χρησιμοποιούμενα στη κλινική πράξη. Η απελευθέρωσή τους από τα κοιλιακά καρδιομυοκύτταρα εντείνεται ως απόκριση στο στρες των τοιχωμάτων του μυοκαρδίου ή στην αύξηση της τοιχωματικής τάσης (που προκαλείται είτε από υπερφόρτιση όγκου είτε από υπερφόρτιση πίεσης), συνθήκες οι οποίες χαρακτηρίζουν την ΚΑ [27]. Το γονίδιο που κωδικοποιεί το BNP αρχικά παράγει ένα πρώιμο πεπτίδιο 134 αμινοξέων [(pre)-proBNP], το οποίο στη συνέχεια διασπάται γρήγορα δίδοντας γένεση στο proBNP, πεπτίδιο 108 αμινοξέων. Μετέπειτα, η περαιτέρω διάσπαση του proBNP παράγει το βιολογικά ενεργό Ο-τελικό θραύσμα BNP (32 αμινοξέων), και το βιολογικά αδρανές Ν-τελικό θραύσμα NT-proBNP (76 αμινοξέων) (**Εικόνα 1**). Τόσο το BNP όσο και το NT-proBNP παράγονται σε αναλογία 1:1 και απελευθερώνονται στην κυκλοφορία σε ίσες ποσότητες, αλλά το NT-proBNP έχει μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής (≈ 120 λεπτά, σε σύγκριση με τα 20 λεπτά για το BNP, **Εικόνα 1**) και έτσι κυκλοφορεί σε υψηλότερη συγκέντρωση. Το BNP καθαίρεται από ειδικό υποδοχέα, ο οποίος εξαρτάται από την ποσότητα του λιπώδους ιστού του οργανισμού, ενώ το NT-proBNP καθαίρεται κυρίως από τους νεφρούς. Σε άτομα χωρίς ΚΑ, τα επίπεδα BNP και NT-proBNP τείνουν να είναι υψηλότερα με την πάροδο της ηλικίας και μπορεί να είναι υψηλότερα στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες. Επιπλέον, οι συγκεντρώσεις και των δύο πεπτιδίων μπορεί να είναι αυξημένες σε έναν αριθμό παθολογικών καταστάσεων, όπως η νεφρική δυσλειτουργία, ενώ η παχυσαρκία τείνει να μειώνει τα επίπεδα και των δύο. Αν η αυξημένη πίεση του κοιλιακού τοιχώματος είναι ένα καλά καθορισμένο λάκτισμα για την αύξηση του BNP ή/και του NT-proBNP, πολυάριθμοι άλλοι συσχετισμοί δομικής καρδιακής νόσου έχουν βρεθεί ότι επηρεάζουν τη συγκέντρωσή τους. Οι παράγοντες που οδηγούν σε προγνωστικά σημαντική αύξηση του BNP ή/και του NT-proBNP περιλαμβάνουν την κατάσταση όγκου, καθώς και πολλές άλλες παραμέτρους της καρδιακής δομής και λειτουργίας, όπως το μέγεθος και τη λειτουργία της αριστερής και της δεξιάς κοιλίας, ανωμαλίες της διαστολικής λειτουργίας ακόμα και την παρουσία ή/και τη σοβαρότητα της βαλβιδικής καρδιακής νόσου ή της πνευμονικής υπέρτασης [67]. Άλλοι παράγοντες περιλαμβάνουν διαταραχές του καρδιακού ρυθμού (όπως κολπική μαρμαρυγή) και τη στεφανιαία ισχαιμία [68, 69].

Εικόνα 1 Εγκεφαλικά νατριουρητικά πεπτίδια στο καρδιομυοκύτταρο.

BNP: εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο, *NT-proBNP*: αμινο-τελικό *proBNP*, *T-1/2 life*: χρόνος ημιζωής

(Πηγή: Kim Y, et al. *Appl Microbiol Biotechnol* 2019; 103: 4779-4788 [70])



Το νατριουρητικό πεπτίδιο του εγκεφάλου BNP και η N-τελική προ-ορμόνη (NT-proBNP) έχουν καθιερωθεί ως αποδεκτοί δείκτες της ΚΑ. Είναι δείκτες, χρήσιμοι στην εκτίμηση της διάγνωσης και τη καθοδήγηση θεραπείας. Οι μορφές τόσο των κολπικών όσο και των εγκεφαλικών ΝΠ έχουν μελετηθεί και εγκριθεί για νοσοκομειακή χρήση σε ασθενείς με χρόνια αλλά και οξεία ΚΑ, δρώντας συνεργιστικά με αλλά μέσα ως προς τη διάγνωση.

Το BNP και το N-τελικό-proBNP χρησιμοποιούνται ευρέως ως σημαντικά διαγνωστικά εργαλεία για την αξιολόγηση ασθενών που παρουσιάζουν οξεία δύσπνοια και απελευθερώνονται από την καρδιά ως απόκριση στην υπερφόρτωση πίεσης και όγκου. Μελέτες έχουν δείξει ότι η μέτρηση ΝΠ στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ) μπορεί να μειώσει την κατανάλωση νοσοκομειακών πόρων και μπορεί να μειώσει το κόστος είτε εξαλείφοντας την ανάγκη για ακριβότερες

εξετάσεις, είτε θέτοντας μια εναλλακτική διάγνωση που δεν απαιτεί νοσηλεία [71]. Η γνώση των επιπέδων των ΝΠ ενός ασθενούς μπορεί επομένως να βοηθήσει όχι μόνο στην επείγουσα κλινική αξιολόγηση αλλά και στην αιμοδυναμική αξιολόγηση και στην επακόλουθη τιτλοποίηση της θεραπείας. Η παρακολούθηση των ΝΠ στους εξωτερικούς ασθενείς μπορεί επίσης να βελτιώσει τη θεραπεία και τα αποτελέσματα.

Το BNP εκκρίνεται από τις κοιλίες της καρδιάς ως απόκριση σε οποιαδήποτε κατάσταση που συμβάλλει στην υπερφόρτωση όγκου ή πίεσης, αντανakλώντας κυρίως, τον βαθμό διάτασης και δυσλειτουργίας του μυοκαρδίου [72]. Αντίθετα, μειώνεται με την παχυσαρκία ή ως αποτέλεσμα θεραπείας της καρδιακής ανεπάρκειας. Τέλος, μπορεί να είναι χρόνια αυξημένο στην σταθερή/χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια όπως και στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια [73]. Το BNP δεν πρέπει να θεωρείται αποκλειστικά ορμόνη που προέρχεται από τις κοιλίες, δεδομένου ότι η κυρίαρχη πηγή κυκλοφορούντων BNP πιθανώς να διαφέρει ανάλογα με τη σοβαρότητα και την αιτιολογία της παθολογίας. Σε αντίθεση με το ANP, το BNP παράγεται τόσο στους κόλπους όσο και στις κοιλίες του φυσιολογικού μυοκαρδίου [74]. Τα κυκλοφορούντα επίπεδα σε υγιή άτομα είναι χαμηλότερα για το BNP σε σύγκριση με το ANP [63].

Εκτός από την παραγωγή από κολπικά και κοιλιακά καρδιομυοκύτταρα, πρόσφατα δεδομένα υποδηλώνουν ότι το BNP μπορεί να παραχθεί και από άλλους τύπους κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των καρδιακών ινοβλαστών [75, 76]. Αν και αυτά τα μόρια αναφέρονται ως νατριουρητικά πεπτίδια, εκτελούν μια ποικιλία φυσιολογικών λειτουργιών, εκτός από τη νατριούρηση, συμπεριλαμβανομένης της αγγειοδιαστολής, της αγγειακής αναδιαμόρφωσης, εκδηλώνοντας αντιπολλαπλασιαστικές ιδιότητες, αλλά και της ρύθμισης των συστημάτων ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Το νατριουρητικό σύστημα αποτελείται επίσης από 3 υποδοχείς, δηλαδή τον υποδοχέα νατριουρητικού πεπτιδίου-A (NPR-A ή γουανυλοκυκλάση-A), τον νατριουρητικό υποδοχέα-B (NPR-B ή τη γουανυλοκυκλάση-B) και τον υποδοχέα νατριουρητικού πεπτιδίου-C (NPR-C ή υποδοχέα κάθαρσης) [77].

Ο ρόλος του BNP ή του NT-proBNP για τον εντοπισμό ή τον αποκλεισμό της οξείας μη-αντιρροπούμενης και της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας είναι καλά

τεκμηριωμένος [78]. Ωστόσο, όταν εξετάζεται ο ρόλος τους ως προς τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων, είναι σημαντικό να αναγνωρίσουμε πώς αυτός συνδέεται και με την προγνωστική τους αξία. Σε σύγκριση με σχεδόν κάθε άλλο προγνωστικό μέτρο, το BNP και το NT-proBNP αντιπροσωπεύουν αξιοσημείωτα συνεπείς, ισχυρούς προγνωστικούς παράγοντες πολλών επιπλοκών της καρδιακής ανεπάρκειας.

Εικόνα 2 Δομή των νατριουρητικών πεπτιδίων του ανθρώπου (ANP, BNP, CNP).

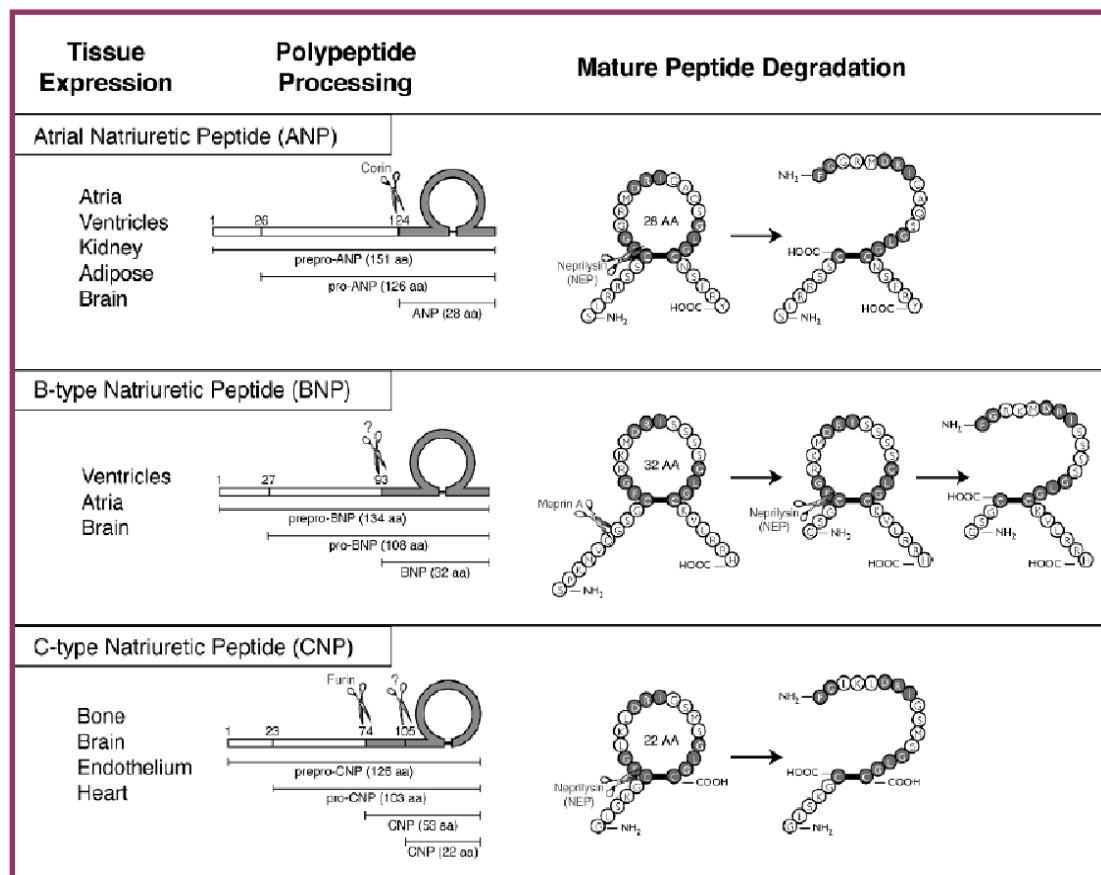
Η τελική αλληλουχία αμινοξέων και η δομή ώριμων πεπτιδίων μαζί με το κύριο προϊόν τις πεπτιδικής αποικοδόμησης φαίνονται στα δεξιά. Τα σημεία διάσπασης υποδεικνύονται με ψαλίδι.

ANP: εκφράζεται στους κόλπους, τις κοιλίες, στους νεφρούς, στο λιπώδη ιστό και στον εγκέφαλο

BNP: εκφράζεται στις κοιλίες, στους κόλπους και στον εγκέφαλο

CNP: εκφράζεται στα οστά, στον εγκέφαλο, στο ενδοθήλιο και στο μυοκάρδιο

(Πηγή: Potter et al., *Handb Exp Pharmacol* 2009; 191: 341-66 [31])



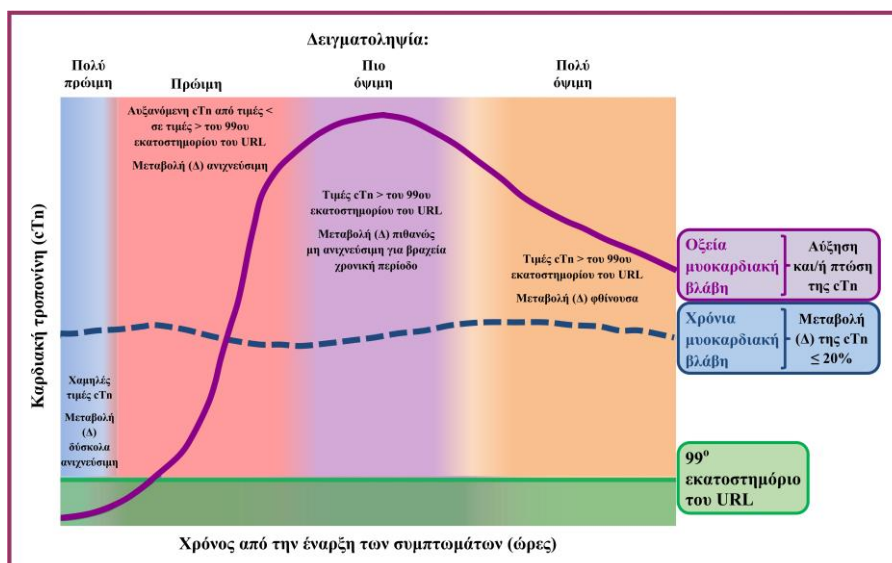
1.4 Τροπονίνη και Καρδιακή Ανεπάρκεια

Οι πρωτεΐνες του συμπλέγματος των τροπονίνων εμπλέκονται στη ρύθμιση της συστολής των καρδιακών μυοκυττάρων. Στις καρδιακές τροπονίνες ανήκουν 3 πρωτεΐνες (I, C, T) οι οποίες αλληλεπιδρούν με την τροπομυοσίνη για να σχηματίσουν το σύμπλοκο τροπονίνης-τροπομυοσίνης. Αυτό το σύμπλοκο σχηματίζει το σκελετό των ραβδωτών μυοκαρδιακών ινών και έχει ρυθμιστική λειτουργία στη σύζευξη ηλεκτρικής διέγερσης και συστολής του καρδιακού μυ. Αν τα μυοκαρδιακά κύτταρα υποστούν βλάβη από οξεία ισχαιμία ή οποιοδήποτε άλλο μηχανισμό, αυτές οι πρωτεΐνες απελευθερώνονται στην κυκλοφορία.

Η τροπονίνη I (ανασταλτική), η τροπονίνη C (συνδέεται με το ασβέστιο) και η τροπονίνη T (συνδέεται με την τροπομυοσίνη) αποτελούν το σύμπλεγμα των τροπονινών [79]. Υπάρχουν διάφορες ισομορφές του κάθε υποτύπου στον καρδιακό και τον σκελετικό μυ. Αν και η πλειοψηφία της καρδιακής τροπονίνης (cTn) ανήκει στον συσταλτικό μηχανισμό, ορισμένη ποσότητα τροπονίνης I (cTnI) και T (cTnT) ανευρίσκονται ελεύθερες στο κυτταρόσωμα [80]. Αυξημένα επίπεδα cTnI και cTnT στον ορό αίματος (> από το 99ο εκατοστημόριο του άπω ορίου αναφοράς (upper reference of limit, URL)) ανευρίσκονται πάντα σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (OEM) κατά ένα τυπικό μοτίβο αύξησης και μείωσης (Εικόνα 3). Αυτή η αύξηση της cTn ανήκει στα διαγνωστικά κριτήρια του OEM [81].

Εικόνα 3 Οξεία έναντι χρόνιας μυοκαρδιακής βλάβης. (URL: άπω όριο αναφοράς)

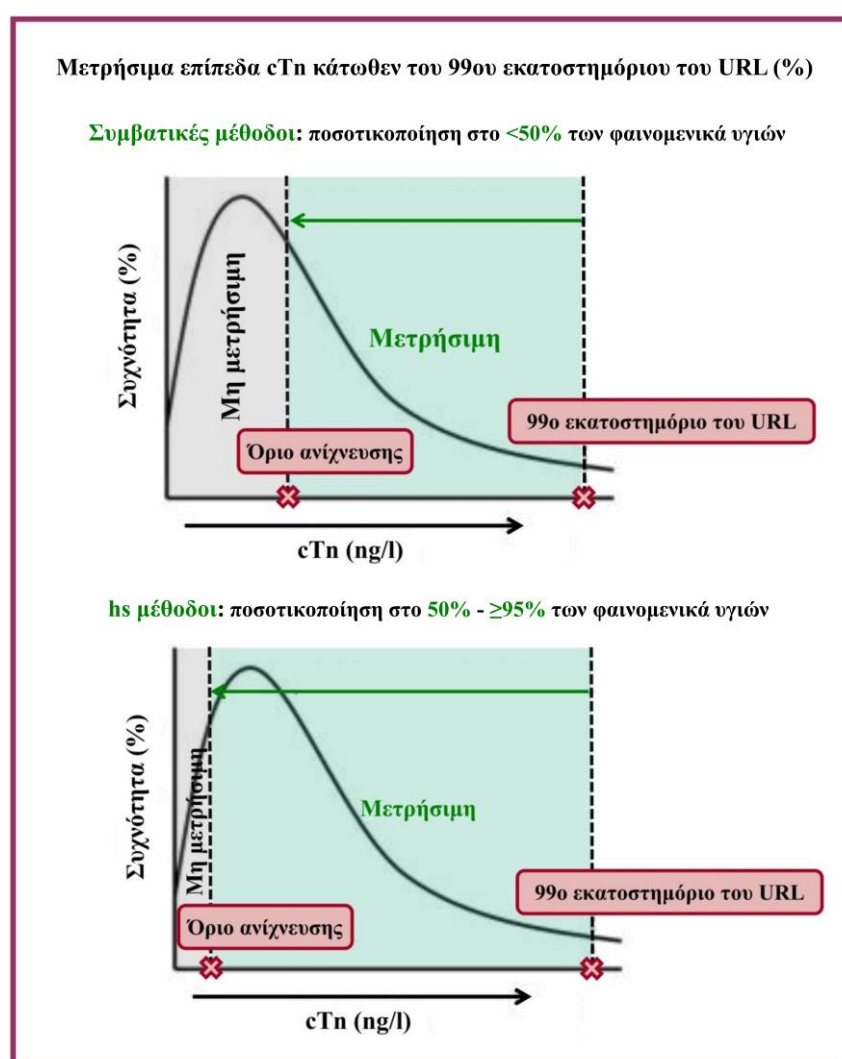
(Πηγή: τροποποιημένη από Thygesen K, et al. Eur Heart J 2012; 33: 2551-2567 [81])



Υπάρχουν αντιδραστήρια για την ανίχνευση των cTnT και cTnI, με ποικίλου βαθμού ευαισθησία και όρια ανίχνευσης. Πρόσφατα, υψηλής ευαισθησίας (high sensitivity, hs) μέθοδοι έχουν αναπτυχθεί και χρησιμοποιούνται ευρέως στην κλινική πράξη, ανιχνεύοντας επίπεδα cTn έως και ng ή pg. Για να θεωρηθεί μια μέθοδος υψηλής ευαισθησίας, θα πρέπει να μπορεί να ανιχνεύει περισσότερο από το 50% του ανιχνεύσιμου ποσού cTn σε υγιείς ανθρώπους [82] (**Εικόνα 4**). Ένα τέτοιο υψηλής ευαισθησίας αντιδραστήριο για την cTnT (της εταιρείας Roche) εγκρίθηκε πρόσφατα από τον Αμερικάνικο Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων για χρήση στις Ηνωμένες Πολιτείες.

Εικόνα 4 Συμβατικές και υψηλής ευαισθησίας (high sensitivity, hs) μέθοδοι μέτρησης της καρδιακής τροπονίνης (cTn).

URL: άπω όριο αναφοράς



Οι περισσότερες έρευνες που χρησιμοποιούνται σήμερα για την ΚΑ έχουν πραγματοποιηθεί με σύγχρονα αντιδραστήρια, αν και ο όγκος ερευνών που σχετίζεται με υψηλής ευαισθησίας μεθόδους cTn (hs-cTn) αυξάνεται γρήγορα. Η μέτρηση και η ερμηνεία της cTn αποτελεί καίριο κομμάτι της διαχείρισης ασθενών με οξεία στεφανιαία σύνδρομα [83]. Η τυπική κινητική αύξησης και μετέπειτα μείωσης της τιμής της cTn αποτελεί κομμάτι των διαγνωστικών κριτηρίων του OEM (Εικόνα 3) ενώ η αυξημένη cTn έχει προγνωστική αξία για διάφορες μη-καρδιακές καταστάσεις [84].

Υπάρχουν πολλές θεωρίες ως προς την αιτιολόγηση της ανίχνευσης της cTn σε ασθενείς με ΚΑ. Η επικρατούσα θεωρία σχετίζεται με την επίμονη υπενδοκαρδιακή ισχαιμία, η οποία μπορεί να σχετίζεται - ή και όχι - με επικαρδιακή απόφραξη στεφανιαίας νόσου [85]. Σε οξεία απορρύθμιση της ΚΑ, η μειωμένη καρδιακή παροχή και η αύξηση της πίεσης κοιλιακής πλήρωσης μπορούν να εντείνουν την κλίση πίεσης της στεφανιαίας άρδευσης. Αυτοί οι μηχανισμοί οδηγούν σε καρδιακή ισχαιμία και απελευθερώνουν cTn. Σε χρόνια ΚΑ (ΧΚΑ), η συνεχής επανατροφοδότηση του συστήματος ρενίνης - αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης μπορεί να οδηγήσει σε εμμένουσα κυτταρική βλάβη και θάνατο. Ανιχνεύσιμη cTn έχει βρεθεί σταθερά σε ασθενείς με ισχαιμικού και μη-ισχαιμικού τύπου ΚΑ [86]. Σε ασθενείς με μη-ισχαιμική ΚΑ υπάρχει συσχέτιση της cTn με περιοριστικό πρότυπο διαμυοειδικής ροής στο Doppler υπερηχογράφημα, καθώς και με συγκεντρωτική αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας [85]. Όταν αυξάνεται η cTn σε νέο περιστατικό οξείας ΚΑ συχνά υπάρχει το ερώτημα εάν η ισχαιμία ήταν το λάκτισμα για το ίδιο το επεισόδιο ή εάν η απελευθέρωση cTn είναι απόρροια της οξείας απορρύθμισης. Διαδοχικές μετρήσεις και λήψη ιατρικού ιστορικού είναι απαραίτητα για τη διαλεύκανση μεταξύ των δυο αυτών υποθέσεων. Άλλες θεωρίες σχετικά με το μηχανισμό απελευθέρωσης cTn περιλαμβάνουν την μυοκυτταρική βλάβη από φλεγμονώδεις κυτοκίνες ή οξειδωτικό στρες [86], την απόπτωση από το ληθαργικό μυοκάρδιο [87, 88] ή βλάβη του μυοκαρδίου και αύξηση της διαπερατότητας των κυτταρικών μεμβρανών με συνοδό εκροή [88]. Καθώς η ευαισθησία των μεθόδων για την cTn βελτιώνεται, πολλά οξεία συμβάματα, συμπεριλαμβανομένων σήψης, αρρυθμίας, υπέρτασης, καρδιοτοξικότητας από

χημειοθεραπεία και νεφρικής ανεπάρκειας, έχουν σχετιστεί με αυξημένη cTn [89, 90].

Διάφοροι βιοδείκτες, όπως το διαλυτό ST-2, ο growth differentiation factor 15 και τα νατριουρητικά πεπτίδια έχουν δείξει μέτρια προγνωστική αξία στην μελέτη Framingham ως προς την ικανότητα να προβλέπουν περιστατικά ΚΑ [89, 91, 92]. Η cTn ως δείκτης υποκείμενης μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας ίσως αποτελέσει προγνωστικό εργαλείο για νέα ΚΑ. Η χρόνια και χαμηλής έντασης μυοκυτταρική βλάβη μπορεί να προϋπάρχει σε ασθενείς πολύ πριν την κλινική εκδήλωση της ΚΑ. Οι DeFilippi και συν. [93] μελέτησαν το ρόλο της hs-cTnT σε 4221 ασθενείς με ηλικία >65 έτη, από τον πληθυσμό της μελέτης Cardiovascular Heart. Από τον πληθυσμό αυτό, το 66.2% των ασθενών είχαν ανιχνεύσιμα επίπεδα αναφοράς για την cTnT. Τα επίπεδα αναφοράς και η αύξηση από αυτά στα 2 χρόνια παρακολούθησης σχετίστηκαν αμφότερα με την ανάπτυξη ΚΑ. Όταν οι μεταβλητές αυτές προστέθηκαν σε προγνωστικό μοντέλο (που περιλάμβανε δημογραφικά στοιχεία, κλινικούς παράγοντες κινδύνου, φαρμακευτική αγωγή και τους βιοδείκτες NT-proBNP και C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)), η hs-cTnT παρείχε μέτριο πρόσθετο προγνωστικό ρόλο πρόβλεψης μελλοντικής ΚΑ. Μια παρόμοια μελέτη των Saunders και συν. [94] μελετώντας την κοορτή της Atherosclerosis Risk in Community (ARIC) παρουσίασαν μετρήσιμη cTnT στο 66.5% των ασθενών, η αύξηση της οποίας σχετιζόταν με επακόλουθη νοσηλεία για ΚΑ. Με βάση τα δεδομένα αυτά, υπάρχει ένδειξη ότι η μέτρηση της cTn και η παρακολούθηση των μακροπρόθεσμων διαδοχικών αλλαγών στο γενικό πληθυσμό μπορεί να βοηθήσει στην αναγνώριση των ατόμων που είναι σε κίνδυνο ανάπτυξης ΚΑ.

Η βιβλιογραφία η σχετιζόμενη με την cTn στην ΚΑ αφορά κυρίως την τιμή της ανιχνεύσιμης cTn στο πλαίσιο της ΟΚΑ. Οι Peacock και συν. [95] εξέτασαν την προγνωστική αξία της τιμής αναφοράς της cTn σε ασθενείς με ΟΚΑ, σε ένα σημαντικό άρθρο της Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). Από τους 67.924 ασθενείς, οι 4240 (6.2%) είχαν αυξημένη cTnT ή cTnI στην εισαγωγή τους για ΟΚΑ. Οι ασθενείς με θετική τροπονίνη είχαν μεγαλύτερη αναλογία θνητότητας από τους ασθενείς με αρνητική τροπονίνη (8.0% vs. 2.7%, $p < 0.001$). Επιπρόσθετα, οι ασθενείς με αυξημένες τιμές αναφοράς cTn είχαν πιο συχνά ενδονοσοκομειακά συμβάματα και αυξημένη ενδονοσοκομειακή θνητότητα,

ανεξαρτήτως θεραπείας. Τέλος, σε αυτή την ανάλυση οι ασθενείς με θετική cTn ήταν πιο πιθανό να λάβουν νιτρογλυκερίνη, ινóτροπα και αγγειοδιασταλτικά φάρμακα. Αυτά τα ευρήματα πιθανόν να αντιπροσωπεύουν ένα πιο πάσχον πληθυσμό, καθώς οι ασθενείς με αυξημένη cTn χρειάστηκαν επίσης περισσότερο χρόνο στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ). Στην κλινική μελέτη Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure (ASCEND-HF) το 78% των ασθενών είχαν ανιχνεύσιμη cTn και το 50% είχαν αυξημένη cTnI (μεγαλύτερη από το 99^ο εκατοστημόριο του URL) [96]. Οι ασθενείς με ισχαιμική και μη-ισχαιμική ΚΑ δεν είχαν διαφορά στην cTn, όμως ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (ΚΑμΚΕ) είχαν υψηλότερα επίπεδα cTn από τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (ΚΑδΚΕ). Αυτές οι αυξημένες τιμές σχετίζονταν, επίσης, με μεγαλύτερης διάρκειας νοσηλεία, επιδεινούμενη ΚΑ και θάνατο, όμως δεν είχαν προγνωστική αξία μετά την έξοδο από το νοσοκομείο. Όμως, ασθενείς με διαδοχικές ενδοноσοκομειακές μετρήσεις cTn που ενέπιπταν σε μοτίβα αύξησης - μείωσης περισσότερο ή λιγότερο από το 99^ο εκατοστημόριο του URL δεν είχαν διαφορά στην βραχυπρόθεσμη θνητότητα. Αυτή η μεγάλη μελέτη (n= 5808) επανατόνισε την προγνωστική αξία της cTn κατά τη διάρκεια νοσηλείας για ΚΑ αλλά (σε αντίθεση με άλλες μελέτες) όχι για πιο μακροπρόθεσμα συμβάματα. Σχετικά με τη hs-cTn, οι μελέτες χρησιμοποιούν ειδικά νέα αντιδραστήρια για την ΟΚΑ. Δεδομένου ότι οι μέθοδοι hs-cTn ανιχνεύουν χαμηλότερα επίπεδα cTn, υπάρχουν πιθανώς περισσότεροι ασθενείς με ΚΑ και αυξημένη hs-cTn. Οι Parissis και συν. [97] πραγματοποίησαν μια μικρή ανάλυση ασθενών με ΟΚΑ, που είχαν μη-ανιχνεύσιμη cTn αλλά θετική hs-cTn. Οι ασθενείς επανελέγχθηκαν μετά τη νοσηλεία σε μια περίοδο μέσης διάρκειας 174 ημερών και τιμή hs-cTn μεγαλύτερη των 77 pg/mL ανέδειξε τους ασθενείς με χειρότερη μακροπρόθεσμη πρόγνωση. Επιπλέον, σε μια κοορτή δυσπνοϊκών ασθενών τμήματος επειγόντων περιστατικών της κλινικής μελέτης Basics in Acute Shortness of Breath Evaluation, οι ασθενείς της μελέτης που είχαν ΟΚΑ και αυξημένη hs-cTn είχαν αυξημένο κίνδυνο βραχυπρόθεσμης και μακροπρόθεσμης θνητότητας [98]. Οι Arenja και συν. [98] έδειξαν ότι ασθενείς με ΟΚΑ και αυξανόμενη cTn είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να εισαχθούν στη ΜΕΘ, να πεθάνουν ενδοноσοκομειακά ή βραχυπρόθεσμα. Οι Xue και συν. [99] μελέτησαν ασθενείς υπό αγωγή για ΟΚΑ.

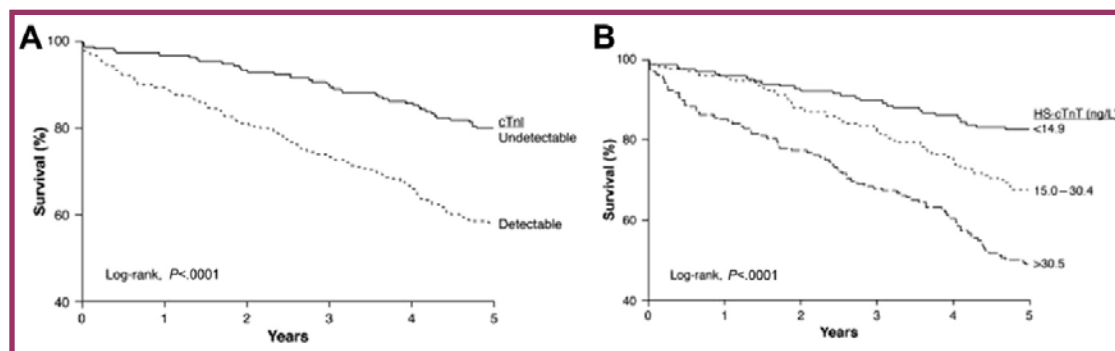
Όσοι ασθενείς είχαν αυξανόμενη hs-cTn επέδειξαν μεγαλύτερη θνητότητα παρ' όλη την αγωγή για ΚΑ που ελάμβαναν. Αυτές οι μελέτες υποδεικνύουν ότι τόσο η αυξημένη cTn αναφοράς όσο και οι διαδοχικά αυξανόμενες τιμές cTn σε ασθενείς με ΟΚΑ είναι ανεξάρτητοι παράγοντες για βραχυπρόθεσμα συμβάματα. Επίσης, η χρήση hs μεθόδων ανιχνεύουν cTn σε ασθενείς με ΟΚΑ που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο αλλά παρουσιάζουν φυσιολογική cTn με βάση τις συμβατικές μεθόδους. Σε ασθενείς που η cTn αυξάνεται κατά την οξεία θεραπεία για ΚΑ υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος για μακροπρόθεσμες επιπλοκές.

Όσον αφορά στην ΧΚΑ, πολλαπλές μεγάλες κλινικές μελέτες έχουν μελετήσει την προγνωστική αξία της cTn. Στην κλινική μελέτη Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT), η cTn μετρήθηκε κατά την αρχική αξιολόγηση σε 4053 ασθενείς [100] και ανευρέθηκε αυξημένη στο 10.4% των ασθενών, σχετίστηκε δε με το λειτουργικό στάδιο των ασθενών κατά NYHA. Επίσης, η cTn σχετίστηκε με την θνητότητα στα 2 έτη οπότε και η hs-cTn ήταν ανιχνεύσιμη στο 92.0% των ασθενών. Αυξημένη hs-cTn σχετίστηκε με μακροπρόθεσμη θνητότητα και νοσηλεία για ΚΑ. Στο πολυπαραγοντικό μοντέλο, η hs-cTn προστέθηκε στην ικανότητα των κλινικών μεταβλητών και του BNP να προβλέψει τη μακροπρόθεσμη θνητότητα. Οι Grodin και συν [101] ανέλυσαν την cTn και την hs-cTn σε ασθενείς με ΧΚΑ. Σε ασθενείς με αυξημένη cTn και hs-cTn, η υψηλότερη hs-cTn σχετίστηκε με 2πλάσια αύξηση της 5ετούς θνητότητας, μετά από προσαρμογή για τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου για ΚΑ (Εικόνα 5).

Εικόνα 5 Εκτίμηση (Kaplan-Meier) της 5ετούς επιβίωσης με βάση τα επίπεδα:

(Α) της cTnI (πάνω ή κάτω από το όριο ανίχνευσης), **(Β)** της hs-cTnT (σε ng/L).

(Πηγή: Grodin JL, et al. *Am J Med* 2015; 128: 276-82 [101])



Οι Jungbauer και συν. [102] επίσης βρήκαν ότι αυξημένη hs-cTn σε ασθενείς με χρόνια ΚΑμΚΕ σχετίζεται με μακροπρόθεσμη θνητότητα και επαναλαμβανόμενες νοσηλείες για ΚΑ. Οι Graving και συν. [103] μελέτησαν τις τιμές της hs-cTn σε ασθενείς >60 ετών με χρόνια ισχαιμική ΚΑ. Παρομοίως, η hs-cTn είχε σημαντική προγνωστική αξία για κάθε σχετιζόμενη με καρδιαγγειακά συμβάματα θνητότητα. Επιπλέον, η αρχικά μετρούμενη τιμή ήταν πιο σημαντική από τις μεταβολές της hs-cTn κατά τη διάρκεια του follow-up. Οι Nagarajan και συν. πραγματοποίησαν μια μετα-ανάλυση μελετών της cTn στην ΧΚΑ [104] και κατέληξαν ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ συμβατικά μετρούμενης cTn και hs-cTn, σε σχέση με τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα. Συνοπτικά, πολλαπλές μεγάλες κλινικές μελέτες έχουν δείξει σημαντική συσχέτιση της cTn (ανεξαρτήτως της ευαισθησίας της χρησιμοποιούμενης εργαστηριακής μεθόδου) με τη θνητότητα, τα βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα ανεπιθύμητα συμβάματα σε ασθενείς με ΧΚΑ.

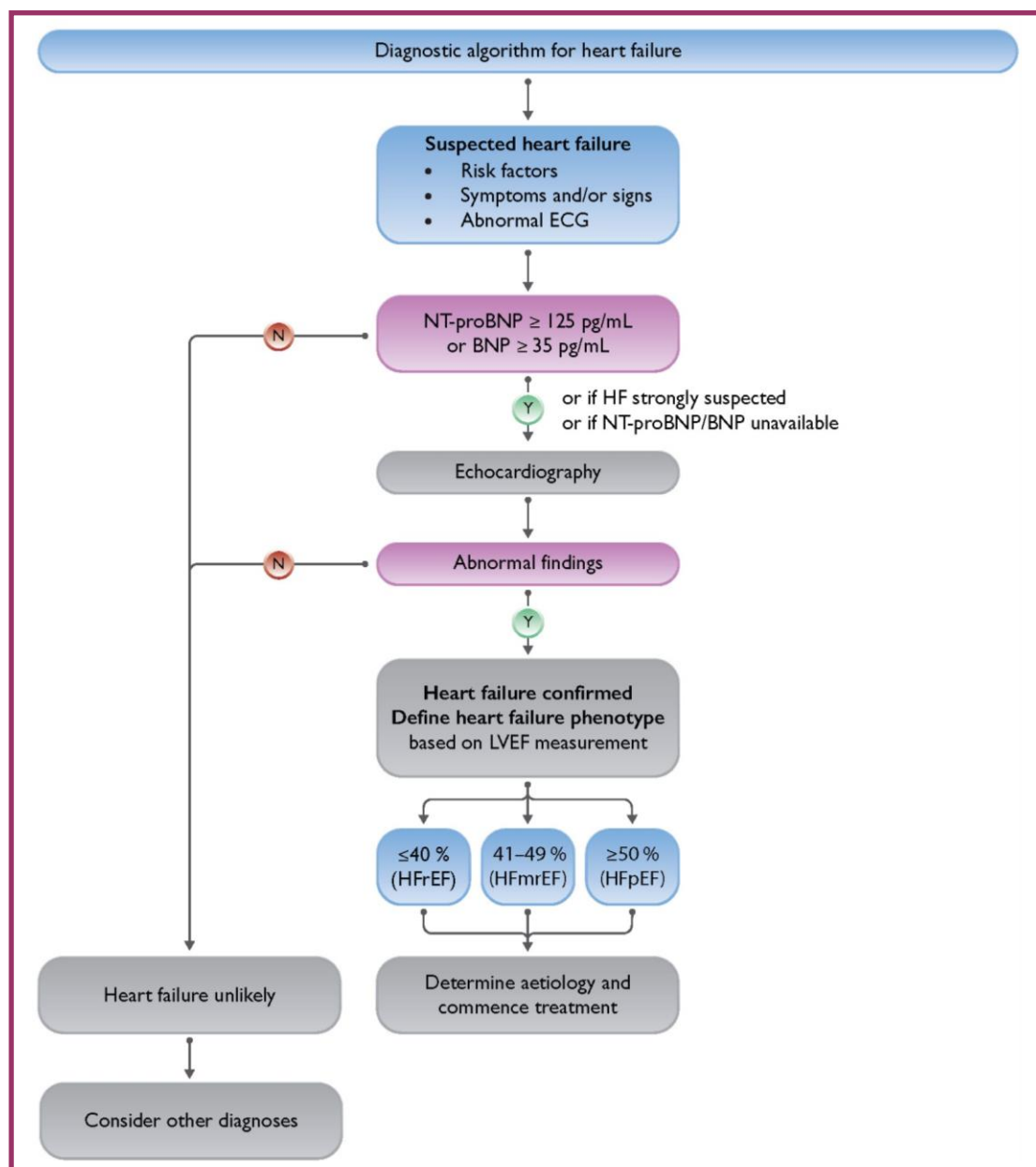
1.5 Αλγόριθμος Προσέγγισης της Οξείας Απορρύθμισης της Καρδιακής Ανεπάρκειας στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών

Η προσέγγιση των ασθενών που προσέρχονται στο ΤΕΠ ενός τριτοβάθμιου Νοσοκομείου με πιθανή διάγνωση ΚΑ (νεοδιαγνωσθείσα ή απορρύθμιση γνωστής χρόνιας νόσου) περιλαμβάνει, όπως και σε κάθε ασθενή, συνδυασμό ιστορικού, κλινικής εξέτασης και παρακλινικών εξετάσεων. Σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας [13] (Εικόνα 6), ο διαγνωστικός αλγόριθμος προβλέπει, καταρχάς, την παρουσία συμπτωμάτων (από το ιστορικό) και σημείων (από την κλινική εξέταση) που να παραπέμπουν σε ΚΑ ιδιαίτερα σε άτομα με παράγοντες κινδύνου για ΚΑ. Ακολουθεί η λήψη ΗΚΓ 12 απαγωγών και η διαπίστωση τυχόν ευρημάτων σε αυτό σχετικών με οξεία ΚΑ (π.χ. ταχυαρρυθμία και παρουσία Q σε γειτονικές απαγωγές, ενδεικτικό παλαιού εμφράγματος). Εφόσον εκ των ανωτέρω τίθεται η υποψία οξείας ΚΑ, οι οδηγίες προτείνουν τη μέτρηση ΝΠ (BNP, NT-proBNP). Επί φυσιολογικών επιπέδων, πρακτικά αποκλείεται η διάγνωση αυτή ενώ επί αυξημένων τιμών (ή επί μη-διαθέσιμης μέτρησης ΝΠ αλλά επί ισχυρής υποψίας ΚΑ), η διάγνωση

επιβεβαιώνεται με υπερηχοκαρδιογράφημα και ο φαινότυπος αυτής (ΚΑμΚΕ, ΚΑεΚΕ και ΚΑδΚΕ) προσδιορίζεται βάσει του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας ($\leq 40\%$, 41-49% και $\geq 50\%$, αντίστοιχα) (Εικόνα 6). Εν συνεχεία, μπορεί να απαιτηθούν και περαιτέρω, συγκεκριμένες κατά περίπτωση, διαγνωστικές εξετάσεις για τον προσδιορισμό της αιτίας της οξείας ΚΑ, όπως η μέτρηση cTn για τον έλεγχο πιθανού OEM ή η ακτινογραφία θώρακα για τον έλεγχο πιθανής λοίμωξης του αναπνευστικού ή καρδιομεγαλίας.

Εικόνα 6 Διαγνωστικός Αλγόριθμος Καρδιακής Ανεπάρκειας.

(Πηγή: McDonagh TA, et al. Eur J Heart Fail. 2022; 24: 4-131 [13])



Διάφοροι δείκτες έχουν «σχεδιαστεί» με σκοπό τον προσδιορισμό της πρόγνωσης των ασθενών με ΚΑ. Μεταξύ αυτών, ο δείκτης οξείας καρδιακής ανεπάρκειας (Acute Heart Failure Index, AHFI) αναπτύχθηκε για τον προσδιορισμό νοσηλευόμενων με ΚΑ ασθενών που έχουν χαμηλό κίνδυνο ενδονοσοκομειακής θνητότητας ή σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων εντός του νοσοκομείου [105]. Το μοντέλο ενσωματώνει 21 προγνωστικούς παράγοντες: το φύλο, το ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου, στηθάγχης, αγγειοπλαστικής, σακχαρώδη διαβήτη ή/και πνευμονικής νόσου, την καρδιακή συχνότητα, τον αναπνευστικό ρυθμό, τη συστολική αρτηριακή πίεση, τη θερμοκρασία, το κάλιο, το νάτριο, το άζωτο ουρίας, την κρεατινίνη, τη γλυκόζη και τα λευκά αιμοσφαίρια αίματος, το αρτηριακό pH, ΗΚΓικές ενδείξεις ισχαιμίας ή εμφράγματος του μυοκαρδίου και πνευμονική συμφόρηση ή πλευριτική συλλογή στην ακτινογραφία θώρακα. Ο αλγόριθμος απαιτεί γνώση της πιο ακραίας τιμής κάθε μεταβλητής πρόβλεψης την παραμονή ή την ημέρα εισαγωγής για τον προσδιορισμό του κινδύνου [106, 107].

Η διαχείριση ασθενών με ΚΑ απαιτεί την ενσωμάτωση κλινικών δεξιοτήτων και συμπληρωματικών παρακλινικών εξετάσεων για τη σωστή διάγνωση, θεραπεία και εκτίμηση της. Ο εντοπισμός των ασθενών που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου και εκείνων που είναι πιθανότερο να επωφεληθούν από τις διαθέσιμες θεραπείες παραμένει μια πρόκληση [92, 108-110]. Αν και ο βασικός χαρακτηρισμός των ασθενών με ΚΑ στηρίζεται κυρίως από την εκτίμηση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, υπάρχουν μη-επεμβατικές απεικονιστικές τεχνικές οι οποίες μπορούν να παρέχουν σημαντικές γνώσεις στην παθοφυσιολογία, την πρόγνωση και τη διαχείριση ασθενών με ΚΑ πάντα σε συνάρτηση με εργαστηριακές μετρήσεις βιοδεικτών όπως είναι τα ΝΠ (BNP, NT-proBNP) και η hsTn (**Εικόνα 6**) [111-113]. Σπινθηρογραφικές τεχνικές και τεχνικές μαγνητικού συντονισμού για λεπτομερή μοριακή απεικόνιση του μυοκαρδίου μπορούν να ρίξουν φως στις διαδικασίες αιμάτωσης, μεταβολισμού και βιωσιμότητας, κυτταρικής βλάβης, ασύγχρονης καρδιακής συσπαστικότητας και λειτουργίας νευρορμονικών υποδοχέων, διευκολύνοντας το κλινικό έργο [114].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2 - Στόχος / Μεθοδολογία της μελέτης

2.1 Στόχος της μελέτης

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η εκτίμηση του ρόλου του NT-proBNP και της cTn ως βιοδεικτών στην οξεία απορρύθμιση των ασθενών με χρόνια ΚΑ. Πιο συγκεκριμένα, η συσχέτιση των βιοδεικτών αυτών τόσο μεταξύ τους όσο και:

- με τους κλασσικούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου και άλλες συννοσηρότητες που παρατηρούνται στους ασθενείς με οξεία απορρύθμισης χρόνιας ΚΑ καθώς και
- με υπερηχοκαρδιογραφικούς δείκτες που μετρώνται ή/και υπολογίζονται στους ασθενείς με οξεία απορρύθμισης χρόνιας ΚΑ.

2.2 Πληθυσμός Μελέτης - Κριτήρια Ένταξης / Αποκλεισμού

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 89 διαδοχικοί ασθενείς με ΚΑ της Ά Καρδιολογικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Νίκαιας «Άγιος Παντελεήμων» που εισήχθησαν στο Νοσοκομείο μεταξύ 31 Δεκεμβρίου 2019 και 11 Απριλίου 2023.

Τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη ήταν:

1. Διάγνωση εισόδου-εξόδου από τον Νοσοκομείο: πρωτοδιαγνωσθείσα ΚΑ ή απορρύθμιση γνωστής χρόνιας ΚΑ και
2. Αυξημένα επίπεδα NT-proBNP με ή χωρίς αυξημένα επίπεδα hs-cTn

2.3 Μελετώμενοι Βιοδείκτες, Συννοσηρότητες της ΚΑ και Υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες

Έγινε μέτρηση του NT-proBNP και της hs-cTnI κατά την εισαγωγή των ασθενών στο Νοσοκομείο. Οι τιμές αναφοράς για το NT-proBNP ήταν <125 pg/ml και για την hs-cTnI <15.6 ng/l και 34.2 ng/l για γυναίκες και άντρες, αντίστοιχα.

Καταγράφηκε η παρουσία τόσο κλασσικών καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου όσο και άλλων συννοσηροτήτων που συχνά παρατηρούνται στους ασθενείς με οξεία ΚΑ. Συγκεκριμένα, προσδιορίστηκε αφενός μεν η ηλικία αφετέρου δε η ύπαρξη:

- Αρτηριακής Υπέρτασης (ΑΥ)
- Δυσλιπιδαιμίας (ΔΛΠ)
- Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2)
- Στεφανιαίας Νόσου (ΣΝ)
- Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ)
- Χρόνιας Νεφρικής Ανεπάρκειας (ΧΝΑ)
- Κολπικής Μαρμαρυγής (ΚΜ) (μόνιμης ή παροξυσμικής)
- Βηματοδότη / Απινιδωτή

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε πλήρη υπερηχοκαρδιογραφική εξέταση την ημέρα της εισαγωγής του στο Νοσοκομείο ή την επομένη. Για τους σκοπούς της παρούσας μελέτης δόθηκε έμφαση στη μέτρηση ή/και υπολογισμό των κάτωθι υπερηχοκαρδιογραφικών δεικτών:

- Κλάσμα Εξώθησης της Αριστερής Κουλίας (Left Ventricular Ejection Fraction, LVEF)
- Τελοδιαστολική Διάμετρος της Αριστερής Κουλίας (Left Ventricular End-Diastolic Diameter, LVEDD)
- Όγκος του Αριστερού Κόλπου (Left Atrium Volume, LA Volume)
- Δείκτης Όγκου του Αριστερού Κόλπου (LAVi)

2.4 Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων διενεργήθηκε με το πρόγραμμα IBM SPSS Statistics, Version 23.0. Για τις συνεχείς (ποσοτικές) μεταβλητές, ο έλεγχος κανονικότητας της κατανομής τους, διενεργήθηκε με τη χρήση του Kolmogorov-Smirnov test. Για όσες διαπιστώθηκε κανονική κατανομή (ηλικία), τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή $\pm$ σταθερή απόκλιση (mean $\pm$ SD), ενώ για τις υπόλοιπες (NT-proBNP, hs-cTn, LVEF, LVEDD, LA Volume και LAVi) ως διάμεση τιμή (median) και διατεταρτημοριακό διάστημα (interquartile range, IQR). Οι

κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτος αριθμός (n) και ποσοστιαία αναλογία (%). Το απλό (independent) Student's t-test χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο διαφορών στους μέσους όρους δύο συνόλων τιμών συνεχών μεταβλητών όταν αυτές ακολουθούσαν την κανονική κατανομή. Διαφορετικά, χρησιμοποιήθηκε η αντίστοιχη μη-παραμετρική μέθοδος (Mann-Whitney test). Η μερική συσχέτιση (διορθωμένη ως προς την ηλικία) μεταξύ των συνεχών μεταβλητών (NT-proBNP, hs-cTn, LVEF, LVEDD, LA Volume και LAVi) έγινε με τη χρήση του μη-παραμετρικού συντελεστή συσχέτισης r του Spearman. Ως στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε η τιμή $p < 0.05$.

Κεφάλαιο 3 - Αποτελέσματα

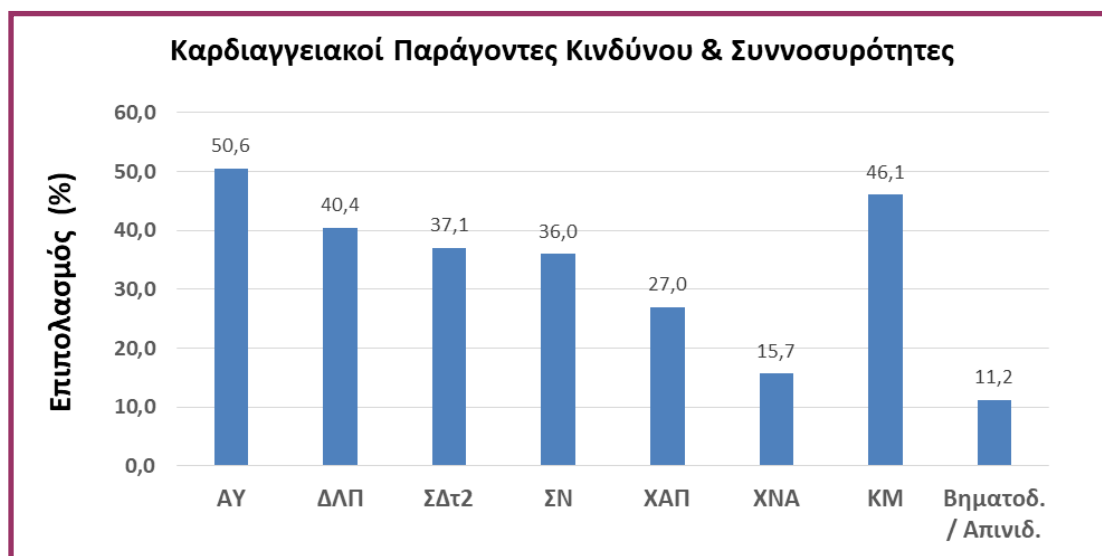
3.1 Βασικά κλινικά χαρακτηριστικά, καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου και συννοσηρότητες του πληθυσμού της μελέτης

Ο πληθυσμός της μελέτης περιλάμβανε 50 άντρες και 39 γυναίκες με μέση ηλικία ($\pm$ SD) τα 74.1 ($\pm$ 11.3) έτη (**Πίνακας 1**).

Ο επιπολασμός των κλασικών καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου καθώς και άλλων συννοσηροτήτων στον μελετώμενο πληθυσμό φαίνονται στον **Πίνακα 1** και στην **Εικόνα 7**. Συνοπτικά, ο πληθυσμός έπασχε από ΑΥ στο 50.6%, από ΔΛΠ στο 40.4%, από ΣΔτ2 στο 37.1%, από ΣΝ στο 36.0%, από ΧΑΠ στο 27.0%, από ΧΝΑ στο 15.7%, από ΚΜ (μόνιμη ή παροξυσμική) στο 46.1% ενώ το 11.2% έφερε Βηματοδότη-Απινιδωτή.

Πίνακας 1 Βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης.	
Κλινικά χαρακτηριστικά:	
Αριθμός συμμετεχόντων (n)	89
Ηλικία (έτη)	74.1 $\pm$ 11.3
Φύλο: άντρες / θήλεις	50 (56.2) / 39 (43.8)
Καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου & συννοσηρότητες:	
Αρτηριακή υπέρταση	45 (50.6)
Δυσλιπιδαιμία	36 (40.4)
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2	33 (37.1)
Στεφανιαία νόσος	32 (36.0)
Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια	24 (27.0)
Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	14 (15.7)
Κολπική μαρμαρυγή (μόνιμη ή παροξυσμική)	41 (46.1)
Βηματοδότης-Απινιδωτής	10 (11.2)
Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως mean $\pm$ SD ή ως n (%)	

Εικόνα 7 Επιπολασμός καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου και συννοσηρότητων του πληθυσμού της μελέτης.



3.2 Βιοδείκτες & υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες του πληθυσμού της μελέτης

Τα επίπεδα των μελετούμενων βιοδεικτών (NT-proBNP, hs-cTn) καθώς και οι τιμές των υπερηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων (LVEF, LVEDD, LA Volume, LAVi) κατά την εισαγωγή των ασθενών φαίνονται στον **Πίνακα 2**. Διαπιστώθηκαν λίαν αυξημένα επίπεδα NT-proBNP και ήπια αυξημένα επίπεδα hs-cTn.

Πίνακας 2 Βιοδείκτες & Υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες του πληθυσμού της μελέτης.	
Βιοδείκτες:	
NT-proBNP (pg/ml)	3131 (1414-6735)
hs-cTn (ng/l)	41 (19-94)
Υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες:	
LVEF (%)	43 (26-56)
LVEDD (mm)	51 (47-59)
LA volume (ml)	92 (65-118)
LAVi (ml/m ²)	54 (38-69)
Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως median (IQR)	

Οι τιμές τόσο των 2 βιοδεικτών (NT-proBNP, hs-cTn) όσο και των διαστάσεων του Αριστερού Κόλπου (LA Volume, LAVi) δε διέφεραν στατιστικά σημαντικά ($p=NS$) μεταξύ ανδρών και γυναικών, όπως φαίνεται στον **Πίνακα 3**.

Αντίθετα, οι άνδρες είχαν σαφώς χειρότερη συστολική απόδοση (LVEF) και αυξημένες διαστάσεις (LVEDD) της Αριστερής Κουλίας, συγκριτικά με τις γυναίκες ($p<0.05$), όπως φαίνεται στον **Πίνακα 3**.

Πίνακας 3 Βιοδείκτες & Υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες ανά φύλο.			
	Άνδρες (n=50)	Γυναίκες (n=39)	p
Βιοδείκτες:			
NT-proBNP (pg/ml)	2933 (1019-6061)	3325 (1995-8056)	NS
hs-cTn (ng/l)	44 (20-93)	34 (19-134)	NS
Υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες:			
LVEF (%)	30 (25-50)	50 (40-60)	<0.001
LVEDD (mm)	58 (49-64)	48 (44-52)	<0.001
LA volume (ml)	97 (64-134)	82 (65-105)	NS
LAVi (ml/m²)	57 (38-79)	48 (38-61)	NS
Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως median (IQR), NS: Non-Significant			

3.3 Συσχετίσεις

Η συσχέτιση των επιπέδων των υπό διερεύνηση βιοδεικτών με την παρουσία ή μη των επιμέρους καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου & των λοιπών συννοσηροτήτων, παρουσιάζεται στον **Πίνακα 4**.

Από τον **Πίνακα 4** προκύπτει σημαντική συσχέτιση του NT-proBNP με τη ΧΝΑ, της δε hs-cTn με την ΑΥ και τη ΧΑΠ. Συγκεκριμένα:

- Οι ασθενείς με ΧΝΑ είχαν σαφώς υψηλότερα επίπεδα NT-proBNP (επιβεβαιώνοντας τα όσα είναι γνωστά από τη βιβλιογραφία).
- Οι ασθενείς με ΑΥ & οι ασθενείς με ΧΑΠ είχαν σαφώς υψηλότερα επίπεδα hs-cTn.

Πίνακας 4 Επίπεδα βιοδεικτών ανάλογα με την παρουσία ή μη των επιμέρους καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου & των λοιπών συννοσηροτήτων.

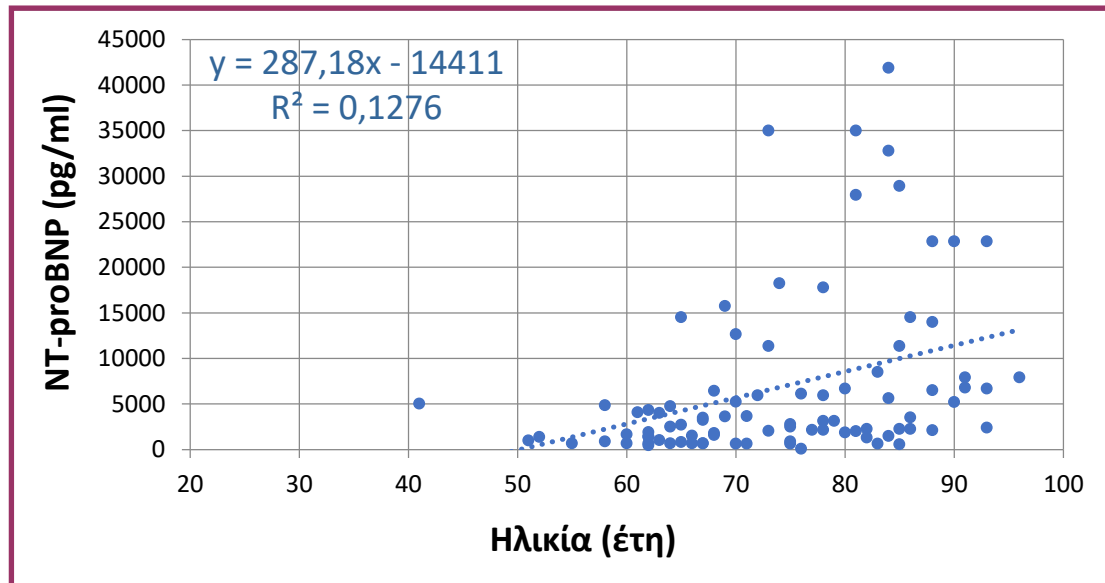
Καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου & συννοσηρότητες:		NT-proBNP (pg/ml)		hs-cTn (pg/l)	
		median (IQR)	p	median (IQR)	P
Αρτηριακή υπέρταση	Ναι Όχι	2723 (1449-5935) 3500 (1030-8524)	NS	65 (19-249) 29 (19-69)	0.048
Δυσλιπιδαιμία	Ναι Όχι	3529 (1375-7899) 2785 (1409-6730)	NS	68 (24-133) 35 (19-75)	NS
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2	Ναι Όχι	2256 (960-5652) 3678 (1673-7900)	NS	53 (25-114) 31 (19-94)	NS
Στεφανιαία νόσος	Ναι Όχι	2256 (826-6443) 3529 (1842-8212)	NS	41 (21-131) 42 (19-91)	NS
Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια	Ναι Όχι	2723 (985-6680) 3529 (1438-7340)	NS	90 (39-314) 31 (19-75)	0.003
Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	Ναι Όχι	7290 (2438-25340) 2612 (1019-6063)	0.006	42 (20-71) 40 (19-144)	NS
Κολπική μαρμαρυγή (μόνιμη ή παροξυσμική)	Ναι Όχι	3765 (1672-7900) 2953 (1080-6316)	NS	27 (19-85) 50 (26-222)	NS
Βηματοδότης-Απινιδωτής	Ναι Όχι	3624 (1583-13944) 3131 (1373-6713)	NS	66 (26-125) 40 (19-96)	NS
NS: Non-Significant					

Αναφορικά με τη συσχέτιση των υπό διερεύνηση βιοδεικτών με τις υπόλοιπες ποσοτικές μεταβλητές διαπιστώθηκαν τα κάτωθι:

- Ο ένας βασικός, υπό διερεύνηση, βιοδείκτης, το NT-proBNP παρουσίασε (επαληθεύοντας τη βιβλιογραφία) στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση με την ηλικία ($r=+0.357$, $p=0.001$): δηλαδή όσο μεγαλύτερη η ηλικία τόσο υψηλότερα και τα επίπεδα του NT-proBNP. Η συσχέτιση αυτή παρουσιάζεται γραφικά στην **Εικόνα 8**.
- Αντίθετα, ο έτερος βασικός, υπό διερεύνηση, βιοδείκτης, η hs-cTn δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την ηλικία ($r=-0.044$, $p=NS$).

Βάσει των ανωτέρω, ακολούθησε μερική συσχέτιση (διορθωμένη ως προς την ηλικία), των υπό διερεύνηση βιοδεικτών με τους υπερηχογραφικούς δείκτες.

Εικόνα 8 Συσχέτιση μεταξύ NT-proBNP και ηλικίας (με γραμμή τάσης, εξίσωση και τιμή R^2).



Οι, διορθωμένες για ηλικία, συσχετίσεις μεταξύ των συνεχών μεταβλητών της μελέτης, συμπεριλαμβανομένων των υπό διερεύνηση βιοδεικτών (NT-proBNP, hs-cTn, LVEF, LVEDD, LA Volume και LAVi) παρουσιάζονται στον **Πίνακα 5**.

Τα επίπεδα του NT-proBNP παρουσίασαν στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση με το LVEF ($r=-0.247$, $p=0.049$) και στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση με την LVEDD ($r=+0.267$, $p=0.033$). Με άλλα λόγια, όσο μικρότερο το LVEF και όσο μεγαλύτερη η LVEDD, τόσο υψηλότερα τα επίπεδα του NT-proBNP.

Αντίθετα, τα επίπεδα του NT-proBNP δε συσχετίστηκαν ούτε με τα επίπεδα της hs-cTn ούτε με τις διαστάσεις του Αριστερού κόλπου (LA Volume και LAVi).

Τα επίπεδα της hs-cTn δε συσχετίστηκαν σημαντικά ούτε με τα επίπεδα NT-proBNP (όπως ήδη προαναφέρθηκε) ούτε με κανέναν από τους υπερηχοκαρδιογραφικούς δείκτες.

Στατιστικά σημαντική συσχέτιση διαπιστώθηκε και μεταξύ κάποιων εκ των υπερηχοκαρδιογραφικών δεικτών. Συγκεκριμένα:

- Το LVEF παρουσίασε στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση με την LVEDD ($r=-0.574$, $p<0.001$).

Πίνακας 5 Συσχετίσεις μεταξύ των συνεχών μεταβλητών της μελέτης (διορθωμένες για ηλικία).

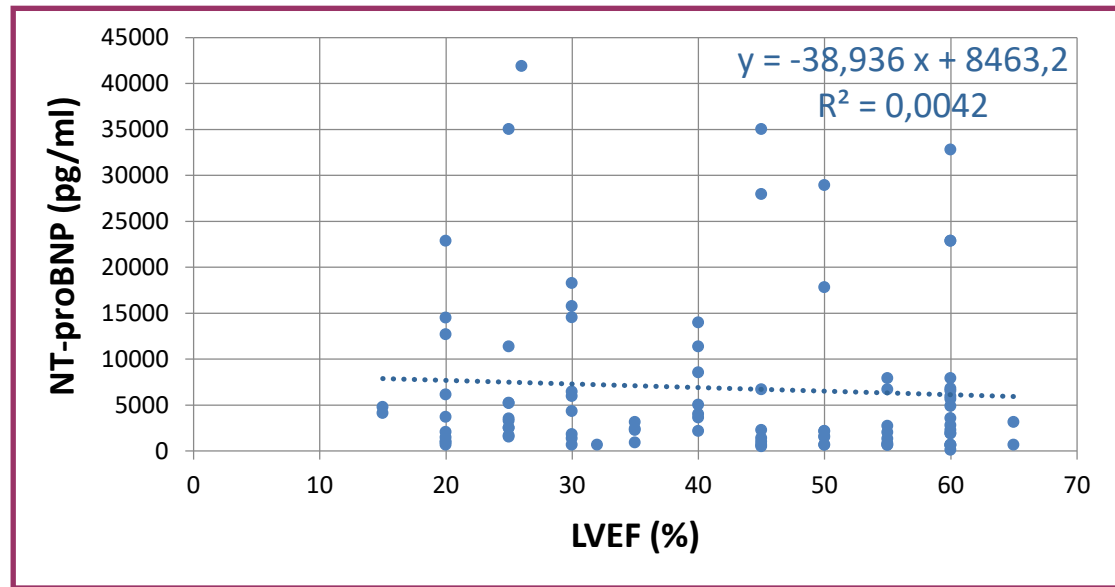
			Βιοδείκτες:		Υπερηχοκαρδ/φικοί δείκτες:			
			NT-proBNP	hs-cTn	LVEF	LVEDD	LA volume	LAVi
Βιοδείκτες:	NT-proBNP	r p	1.000 x	0.063 NS	-0.247 0.049	0.267 0.033	0.163 NS	0.158 NS
	hs-cTn	r p	0.063 NS	1.000 x	-0.119 NS	-0.032 NS	-0.078 NS	-0.081 NS
Υπερηχοκαρδ/φικοί δείκτες:	LVEF	r p	-0.247 0.049	-0.119 NS	1.000 x	-0.574 <0.001	-0.208 NS	-0.202 NS
	LVEDD	r p	0.267 0.033	-0.032 NS	-0.574 <0.001	1.000 x	0.405 0.001	0.397 0.001
	LA volume	r p	0.163 NS	-0.078 NS	-0.208 NS	0.405 0.001	1.000 x	0.996 <0.001
	LAVi	r p	0.158 NS	-0.081 NS	-0.202 NS	0.397 0.001	0.996 <0.001	1.000 x

r: συντελεστής συσχέτισης, p: συντελεστής στατιστικής σημαντικότητας, NS: Non-Significant

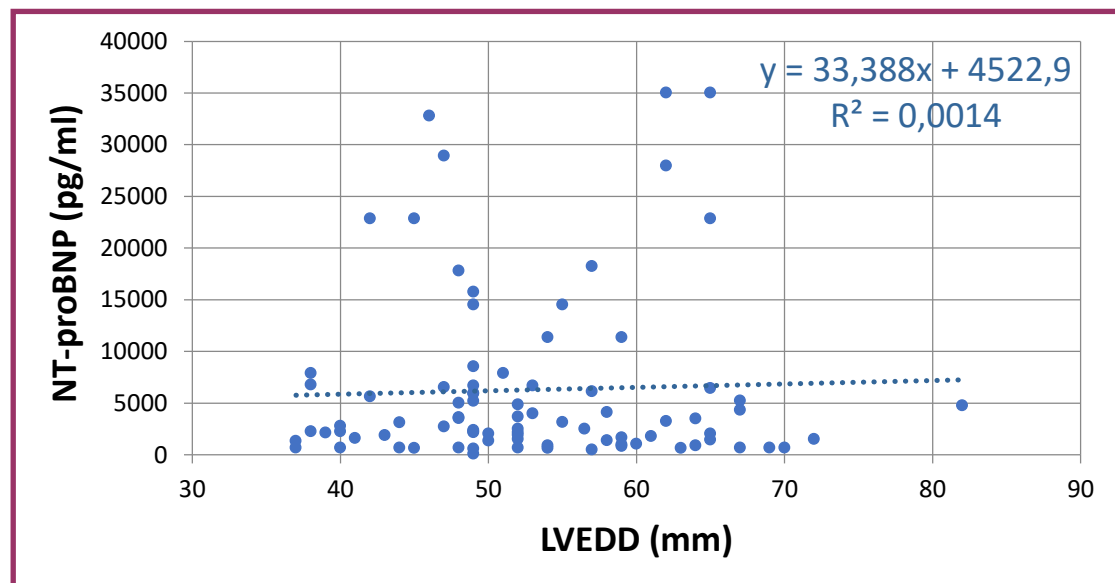
- Η LVEDD παρουσίασε στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση με τον LA Volume ($r=+0.405$, $p=0.001$) και το LAVi ($r=+0.397$, $p=0.001$).
- Ο LA Volume, ως αναμενόταν, παρουσίασε στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση με το LAVi ($r=+0.996$, $p<0.001$).

Οι σημαντικές συσχετίσεις του NT-proBNP με το LVEF και την LVEDD παρουσιάζονται γραφικά στις **Εικόνες 9** και **10**, αντίστοιχα.

Εικόνα 9 Συσχέτιση μεταξύ LVEF και NT-proBNP (με γραμμή τάσης, εξίσωση και τιμής R^2).

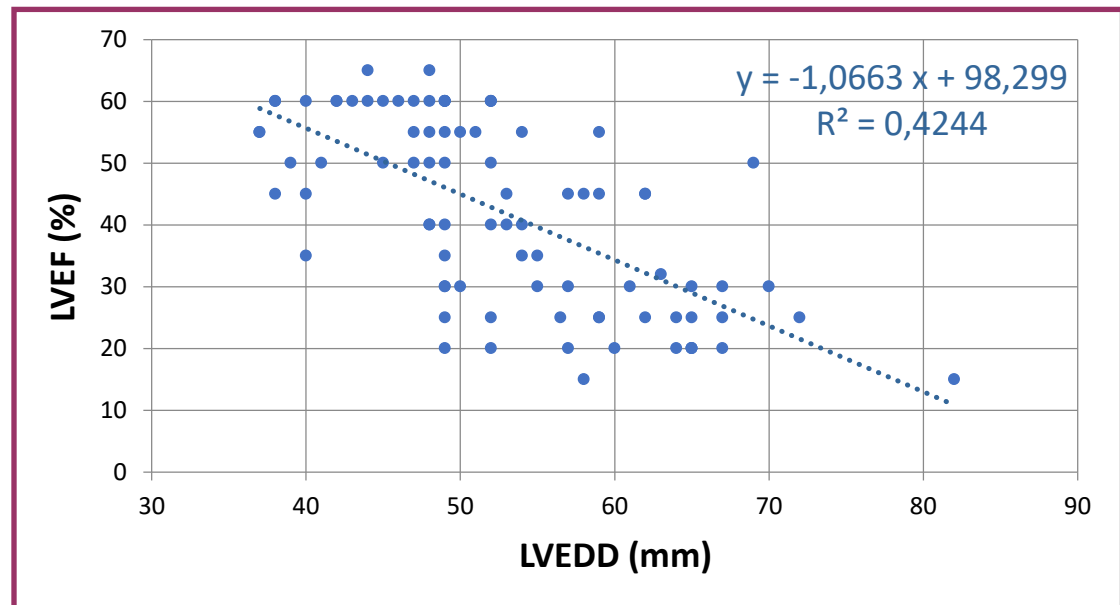


Εικόνα 10 Συσχέτιση μεταξύ LVEDD και NT-proBNP (με γραμμή τάσης, εξίσωση και τιμής R^2).

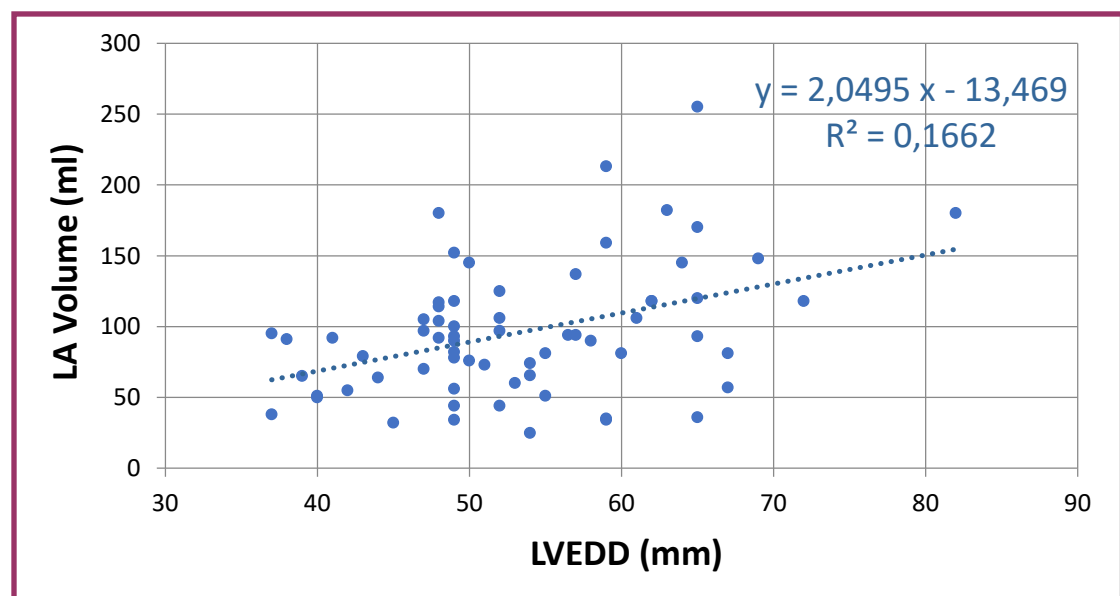


Οι σημαντικές συσχετίσεις της LVEDD με το LVEF, το LA Volume και το LAVi παρουσιάζονται γραφικά στις **Εικόνες 11, 12 και 13**, αντίστοιχα.

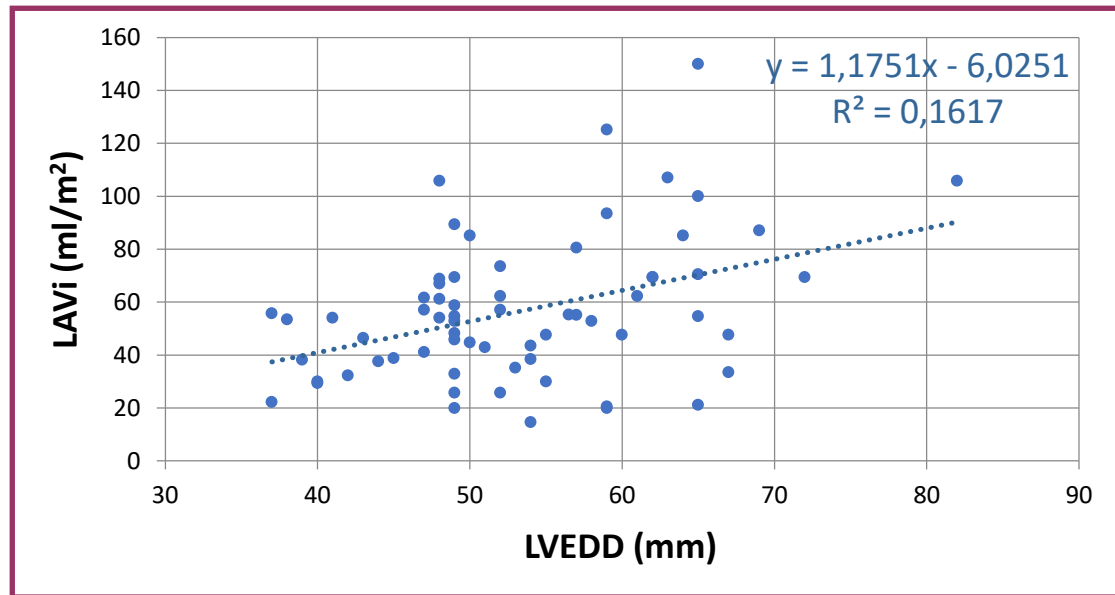
Εικόνα 11 Συσχέτιση μεταξύ LVEDD και LVEF (με γραμμή τάσης, εξίσωση και τιμές R^2).



Εικόνα 12 Συσχέτιση μεταξύ LVEDD και LA Volume (με γραμμή τάσης, εξίσωση και τιμές R^2).

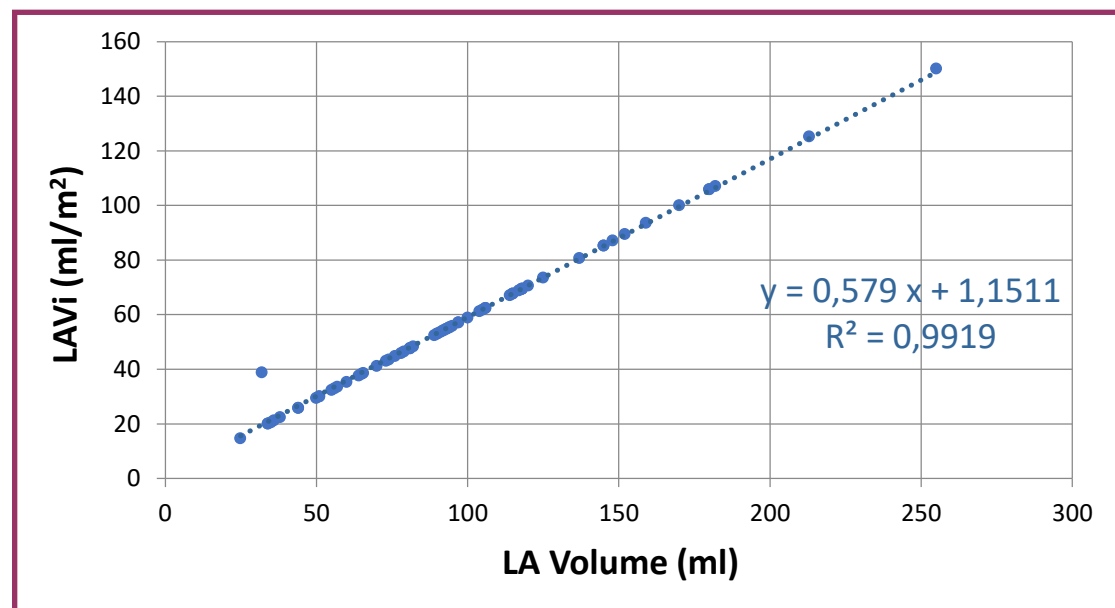


Εικόνα 13 Συσχέτιση μεταξύ LVEDD και LAVi (με γραμμή τάσης, εξίσωση και τιμές R^2).



Η σημαντική συσχέτιση του LA Volume με το LAVi παρουσιάζεται γραφικά στην **Εικόνα 14**.

Εικόνα 14 Συσχέτιση μεταξύ LA Volume και LAVi (με γραμμή τάσης, εξίσωση και τιμές R^2).



Κεφάλαιο 4 - Συζήτηση

Η ΟΚΑ αποτελεί το συχνότερο λόγο νοσηλείας σε ανθρώπους άνω των 65 ετών, έχει πτωχή πρόγνωση, με ενδονοσοκομειακή θνητότητα από 4 έως 7% και ποσοστά επανανοσηλείας σε σύντομο χρονικό διάστημα περίπου στο 30% [3].

Οι βιοδείκτες που έχουν χρησιμοποιηθεί κατά καιρούς για την διαχείριση των ασθενών με ΚΑ αφορούν το ευρύ φάσμα των παθοφυσιολογικών μηχανισμών του συνδρόμου. Οι κυριότεροι από αυτούς σχετίζονται με την ενεργοποίηση των νευροορμονικών συστημάτων (π.χ. κατεχολαμίνες, ενδοθηλίνη 1), την ανοσολογική διέγερση (π.χ. CRP, κυτταροκίνες, ενδοθηλιακά προσκολλητικά μόρια), την καταστροφή των μυοκαρδιακών κυττάρων και την ισχαιμία (π.χ. cTn, κρεατινική κινάση-MB), την αναδιαμόρφωση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας (π.χ. μεταλλοπρωτεϊνάσες, παράγωγα κολλαγόνου), την αύξηση του οξειδωτικού stress (π.χ. μαλονδυαλδεΐδη, πρωτεϊνικά καρβονύλια), την επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (π.χ. νάτριο ορού, ουρία, νεφρική κάθαρση, σιστατίνη) και την αυξημένη τοιχωματική τάση της αριστερής κοιλίας (π.χ. BNP, πρωτεΐνη ST2).

Από τη σωρεία αυτών των βιοδεικτών, εκείνοι που έχουν καθιερωθεί είναι τα ΝΠ. Οι τύποι των ΝΠ που χρησιμοποιούνται για την διάγνωση της ΚΑ είναι κυρίως το BNP και το αδρανές μόριο του (NT-proBNP). Έχει αποδειχθεί ότι το BNP και το NT-proBNP είναι σημαντικά κλινικά εργαλεία για τη διαφοροδιάγνωση της οξείας δύσπνοιας στο ΤΕΠ. Τα μόρια αυτά παράγονται ως απάντηση στο αυξημένο τοιχωματικό στρες της αριστερής κοιλίας και η απελευθέρωση τους στην κυκλοφορία αποτελεί ομοιοστατικό μηχανισμό για την εξουδετέρωση των βλαπτικών δράσεων του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης στο καρδιαγγειακό σύστημα, αφού προκαλούν αγγειοδιαστολή και νατριούρηση. Το NT-proBNP θεωρείται πλέον ευαίσθητος δείκτης για την πρώιμη διάγνωση της διαστολικής δυσλειτουργίας του μυοκαρδίου. Ο προσδιορισμός αυξημένων επιπέδων πεπτιδίων BNP και pro-BNP στο πλάσμα των ασθενών είναι σημαντικός για τη διάγνωση της ΚΑ, καθώς φυσιολογικά επίπεδα σε ασθενείς που δε λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή για ΚΑ πρακτικά αποκλείουν τη διάγνωση [28].

Ο καθορισμός των φυσιολογικών επιπέδων εξαρτάται από την υποκείμενη κλινική κατάσταση του ασθενούς (π.χ. σοβαρή ή ήπια συμπτωματική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, υποκλινική νόσος χωρίς συμπτώματα) αλλά και από τη συνύπαρξη άλλων νοσολογικών οντοτήτων, οι οποίες επηρεάζουν σε κάποιο βαθμό τα επίπεδα των ΝΠ. Οι καταστάσεις που αυξάνουν ή μειώνουν τα επίπεδα των εγκεφαλικών ΝΠ και οι οποίες πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στην αντικειμενική εκτίμηση ενός ασθενούς με ΚΑ είναι οι εξής:

A. Αιτίες υψηλότερων επιπέδων ΝΠ (εκτός της απορρύθμισης της ΚΑ):

- Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας
- Χρόνια ΚΑ
- Προχωρημένη ηλικία
- Γυναικείο φύλο
- Νεφρική δυσλειτουργία
- Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο
- Πνευμονική νόσος (σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, χρόνια πνευμονική καρδιά)
- Πνευμονική εμβολή
- Καταστάσεις υψηλής παροχής (π.χ. σήψη, κίρρωση, υπερθυρεοειδισμός)
- Κολπική μαρμαρυγή

B. Καταστάσεις με χαμηλότερα, από τα αναμενόμενα, επίπεδα ΝΠ:

- Παχυσαρκία
- Πνευμονικό οίδημα
- Οξεία ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας
- Στένωση μιτροειδούς βαλβίδας, μύζωμα αριστερού κόλπου
- Καρδιακός επιπωματισμός
- Συμπιεστική περικαρδίτιδα

Τα αυξημένα επίπεδα NT-pro BNP συνδέονται με την επιμήκη και την κυκλοτερή καταπόνηση, με τις τελοδιαστολικές διαστάσεις και πιέσεις και το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας [115]. Το NT-proBNP δίνει δεδομένα σχετικά με τη διάγνωση και τη σοβαρότητα της καρδιακής δυσλειτουργίας καθώς και τη πρόγνωση. Θεωρείται ανεξάρτητος δείκτης πρόγνωσης σε οξεία και χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Αναφορικά με την χρόνια ΚΑ, μελέτες έχουν δείξει ότι οι

ασθενείς με την μεγαλύτερη αύξηση του BNP παρά τις χορηγούμενες θεραπείες, είχαν την υψηλότερη νοσηρότητα και θνητότητα.

Η επίπτωση της ΚΑ εξαρτάται από την επίπτωση των κλινικών καταστάσεων που συμβάλλουν στην εμφάνισή της. Σημαντικότερη κλινική κατάσταση που συμβάλλει στην αιτιοπαθογένεια της ΚΑ είναι η στεφανιαία νόσος καθότι οι ασθενείς με στεφανιαία νόσο έχουν τετραπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης ΚΑ. Περίπου τα 2/3 της ΚΑ είναι ισχαιμικής αιτιολογίας. Το υποκείμενο αίτιο της ΚΑ έχει μεγάλη κλινική και προγνωστική αξία για την περαιτέρω θεραπευτική αντιμετώπιση του ασθενούς. Όσον αφορά την πρόγνωση, είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με ισχαιμικής αιτιολογίας ΚΑ έχουν πτωχότερη πρόγνωση σε σχέση με τη μη-ισχαιμικής αιτιολογία καρδιακή ανεπάρκεια [8].

Πρόσφατες μελέτες κατέδειξαν, επίσης, ότι το BNP είναι και ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας επί μυοκαρδιακής ισχαιμίας [115]. Αυξημένα επίπεδα BNP παρατηρούνται μετά από επεισόδια ισχαιμίας του μυοκαρδίου και μπορεί να σχετίζονται με μελλοντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Παρ' ότι η πιο μελετημένη χρήση του BNP είναι στη διάγνωση, την πρόγνωση και τη διαχείριση ασθενών με ΚΑ, υπάρχουν ενδείξεις ότι υπάρχει άμεση απελευθέρωση της BNP ως απόκριση στην ισχαιμία ακόμη και απουσία νέκρωσης του μυοκαρδίου. Το BNP έχει αποδειχθεί ένα από τα καλύτερα διαγνωστικά εργαλεία στο ΤΕΠ, όχι μόνο ως εξέταση ελέγχου ασθενών με δύσπνοια αλλά και για να βοηθήσει στη διάγνωση και την πρόγνωση ασθενών με πόνο στο στήθος.

Σε σχέση με τα ανωτέρα εκτεθέντα αλλά και το όσα αναφέρθηκαν στο «Γενικό Μέρος», τα ευρήματα της παρούσας μελέτης είναι σε γενική συμφωνία. Συγκεκριμένα:

- το NT-proBNP ήταν σημαντικά αυξημένο στους ασθενείς της μελέτης γεγονός που συνάδει με την καθιέρωσή του ως ανεξάρτητο διαγνωστικό δείκτη σε οξεία και χρόνια ΚΑ.
- το NT-proBNP παρουσίασε στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση με την ηλικία, γεγονός επίσης σύμφωνο με τα όσα αναφέρονται στη βιβλιογραφία.
- τα επίπεδα NT-proBNP ήταν υψηλότερα (αν και όχι σε στατιστικά σημαντικό βαθμό) στις γυναίκες, εύρημα επίσης συμβατό με τη βιβλιογραφία.

- οι ασθενείς με ΧΝΑ είχαν πολύ υψηλότερες τιμές NT-proBNP σε σχέση με τους ασθενείς που δεν είχαν ΧΝΑ, γεγονός που αντικατοπτρίζει την υπάρχουσα βιβλιογραφία που αφορά BNP και ΧΝΑ [116].

- Το NT-proBNP παρουσίασε στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση με το LVEF και στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση με την LVEDD, ευρήματα συμβατά με τη γνώση ότι οι αυξημένες ενδοκοιλοτικές πιέσεις σχετίζονται με την έκλυση NT-proBNP.

Ωστόσο, σε αντίθεση με τα αναμενόμενα:

- Το NT-proBNP δεν πέτυχε να δείξει στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση με τις διαστάσεις του Αριστερού Κόλπου (LV Volume και LAVi).

Ο δεύτερος μελετώμενος βιοδείκτης, η cTn, ανευρίσκεται συχνά αυξημένος σε ασθενείς με ΟΚΑ και αποτελεί σημαντική εξέταση καθώς συσχετίζεται στενά με τους υποκείμενους παθολογικούς μηχανισμούς, τη διάγνωση και την πρόγνωση της ΚΑ [115]. Η ανίχνευση cTn σε ασθενείς με ΚΑ θεωρείται ότι σχετίζεται με επίμονη υπενδοκαρδιακή ισχαιμία, η οποία μπορεί να σχετίζεται - ή και όχι - με απόφραξη επικαρδιακής στεφανιαίας αρτηρίας [85]. Σε οξεία απορρύθμιση της ΚΑ η μειωμένη καρδιακή παροχή και η αύξηση της πίεσης κοιλιακής πλήρωσης μπορούν να εντείνουν την κλίση πίεσης της στεφανιαίας άρδευσης. Αυτοί οι μηχανισμοί οδηγούν σε καρδιακή ισχαιμία και απελευθερώνουν cTn. Γενικά, η αιτιολογία των αυξημένων επιπέδων cTn στην ΚΑ είναι ασαφής και πιθανά πολυπαραγοντική:

- οξύ και χρόνιο μυοκαρδιακό stress
- χρόνια υποκλινική, υπενδοκαρδιακή ισχαιμία
- άμεση βλάβη μυοκαρδιακών κυττάρων
- αυξημένη απόπτωση
- αυξημένο μυοκαρδιακό turnover στα πλαίσια της προοδευτικής μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας

Τις περισσότερες φορές, αν και όχι αποκλειστικά, τα αυξημένα επίπεδα cTn σε οξεία ή χρόνια ΚΑ συσχετίζονται με την νέκρωση του μυοκαρδίου. Το OEM είναι η κύρια αιτία των αυξημένων επιπέδων cTn κυρίως στην οξεία αλλά και στη χρόνια ΚΑ. Οξεία ή χρόνια αναντιστοιχία μεταξύ προσφοράς και ζήτησης της αιμάτωσης του μυοκαρδίου συμμετέχει επίσης στην αύξηση των επιπέδων cTn σε ασθενείς με ΚΑ [81]. Σε οξεία ή χρόνια ΚΑ με μειωμένο ή διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, τα

αυξημένα επίπεδα cTn έχουν προγνωστική αξία για ανεπιθύμητες εκβάσεις. Σε ασθενείς με χρόνια ΚΑ, τα αυξημένα επίπεδα cTn γενικά συσχετίζονται με την βαρύτητα της ΚΑ. Όταν τα επίπεδα cTn είναι ήπια-μέτρια αυξημένα, αλλά κάτω από το όριο για OEM, τότε το πιο συχνό σενάριο είναι η οξεία απορρύθμιση προϋπάρχουσας χρόνιας ΚΑ στα πλαίσια οξείας ισχαιμικής βλάβης του μυοκαρδίου (με αρχικά αυξανόμενα και εν συνεχεία μειούμενα επίπεδα cTn). Μπορεί ωστόσο, να είναι αποτέλεσμα της χρόνιας ισχαιμικής βλάβης (με σταθερά επίπεδα cTn) [117].

Συγκριτικά με τα προαναφερθέντα βιβλιογραφικά δεδομένα, στην παρούσα μελέτη:

- διαπιστώθηκαν ήπια μόνο αυξημένες τιμές hs-cTn. Η αιτία για τη μικρή μόνο αύξηση αυτή της hs-cTn είναι πιθανά το γεγονός ότι μικρό μόνο ποσοστό του μελετώμενου πληθυσμού είχε το OEM ως αίτιο εκδήλωσης ΟΚΑ (10 ασθενείς, 11.2% του πληθυσμού της μελέτης).
- τα επίπεδα της hs-cTn ήταν ανεξάρτητα της ηλικίας. Αν και υπάρχουν ενδείξεις ότι οι τιμές της cTn είναι ηλικιοεξαρτώμενες, δεν έχουν επί του παρόντος καθιερωθεί ηλικιακά κριτήρια για τα επίπεδα της cTn
- τα επίπεδα της hs-cTn ήταν χαμηλότερα (αν και όχι σε στατιστικά σημαντικό βαθμό) στις γυναίκες, εύρημα συμβατό με τη βιβλιογραφία.
- οι ασθενείς με ΑΥ είχαν πολύ υψηλότερες τιμές hs-cTn σε σχέση με ασθενείς που δεν είχαν ΑΥ. Το εύρημα αυτό πιθανώς εξηγείται από το γεγονός ότι η ΑΥ αυξάνει το μυοκαρδιακό stress και έτσι πιθανώς επιτείνει την έκλυση cTn
- οι ασθενείς με ΧΑΠ είχαν πολύ υψηλότερες τιμές hs-cTn σε σχέση με ασθενείς που δεν είχαν ΧΑΠ. Αν και οι μελέτες δεν έχουν καταλήξει στην αιτιολόγηση της αυξημένης cTn σε ασθενείς με ΧΑΠ, η βιβλιογραφία αναφέρει ότι η παρόξυνση ΧΑΠ σχετίζεται με, κατά 4 φορές, αύξηση της cTn [118].

Εν κατακλείδι, στην παρούσα εργασία μελετήθηκαν ασθενείς με ΟΚΑ με μέση ηλικία τα 74 έτη και διαπιστώθηκαν ήπια αυξημένα επίπεδα hs-cTn που αντανakλούν την υποκείμενη μυοκαρδιακή ισχαιμία και επιπλέον σημαντικά αυξημένα επίπεδα NT-pro-BNP που αντιπροσωπεύουν την αιμοδυναμική επιβάρυνση και ισχαιμία που συμβαίνει στην ΟΚΑ. Συνεπώς, η πρωτοδιαγνωσθείσα ΚΑ αλλά και η απορρύθμιση γνωστής ΚΑ σχετίζεται με αύξηση των βιοδεικτών NT-

proBNP και hs-cTn ιδιαίτερα επί παρουσίας νεφρικής και πνευμονικής νόσου, αντίστοιχα.

Περιορισμοί της μελέτης

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης υπόκεινται σε συγκεκριμένους περιορισμούς. Αρχικά περιορισμό αποτελεί το σχετικά μικρό μέγεθος της μελέτης. Επίσης, το γεγονός ότι τα δεδομένα εξήχθηκαν από ένα μόνο κέντρο και σε συγκεκριμένη αστική περιοχή της Ελλάδας. Μεγαλύτερος πληθυσμός από περισσότερα κέντρα ανά την επικράτεια θα εξασφάλιζε μεγαλύτερη αντιπροσωπευτικότητα και συνεπώς αξιοπιστία στα συμπεράσματα της παρούσας μελέτης. Άλλος περιορισμός είναι το γεγονός ότι δεν αναλύθηκαν και επομένως δε λήφθηκαν υπόψη οι επιμέρους αιτίες εκδήλωσης της ΟΚΑ στην εξαγωγή των συμπερασμάτων.

Κεφάλαιο 5 - Συμπεράσματα / Μελλοντικές προοπτικές

5.1 Παρουσίαση κυρίων συμπερασμάτων

Συμπερασματικά, στον πληθυσμό της μελέτης μας:

- Η μέση ηλικία ($\pm$ SD) των νοσηλευόμενων ασθενών για ΟΚΑ ήταν τα 74.1 ($\pm$ 11.3) έτη.
- Η αναλογία ανδρών / γυναικών ήταν 56% / 44%.
- Πέραν της ΟΚΑ, παράλληλα συνυπήρχε ΑΥ στο 50.6%, ΔΛΠ στο 40.4%, ΣΔτ2 στο 37.1%, ΣΝ στο 36.0%, ΧΑΠ στο 27.0%, ΧΝΑ στο 15.7%, ΚΜ (μόνιμη ή παροξυσμική) στο 46.1% και Βηματοδότης-Απινιδωτής στο 11.2% των ασθενών.
- Διαπιστώθηκαν λίαν αυξημένα επίπεδα NT-proBNP [3131 (1414-6735) pg/ml] και ήπια αυξημένα επίπεδα hs-cTn [41 (19-94) ng/l] κατά την εισαγωγή των ασθενών.
- Διαπιστώθηκε χαμηλό LVEF, ιδίως στους άντρες [30 (25-50)% vs. 50 (40-60)%], σχετικά αυξημένες διαστάσεις της Αριστερής Κουλίας, ιδίως στους άντρες [LVEDD 58 (49-64) mm vs. 48 (44-52) mm] και αυξημένες διαστάσεις Αριστερού Κόλπου [LA volume 92 (65-118) ml, LAVi 54 (38-69) ml/m²].
- Οι ασθενείς με ΧΝΑ είχαν σαφώς υψηλότερα επίπεδα NT-proBNP.
- Οι ασθενείς με ΑΥ & οι ασθενείς με ΧΑΠ είχαν σαφώς υψηλότερα επίπεδα hs-cTn.
- Το NT-proBNP παρουσίασε στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση με την ηλικία ($r=+0.357$, $p=0.001$).
- Το NT-proBNP παρουσίασε στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση (διορθωμένη για ηλικία) με το LVEF ($r=-0.247$, $p=0.049$) και στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση (διορθωμένη για ηλικία) με την LVEDD ($r=+0.267$, $p=0.033$).
- Το LVEF παρουσίασε στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση (διορθωμένη για ηλικία) με την LVEDD ($r=-0.574$, $p<0.001$).
- Η LVEDD παρουσίασε στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση (διορθωμένη για ηλικία) με τον LA Volume ($r=+0.405$, $p=0.001$) και το LAVi ($r=+0.397$, $p=0.001$).
- Ο LA Volume παρουσίασε στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση (διορθωμένη για ηλικία) με το LAVi ($r=+0.996$, $p<0.001$).

5.2 Προτάσεις για περαιτέρω έρευνα

Τα συμπεράσματα της παρούσας μελέτης θα μπορούσαν περαιτέρω να διευκρινιστούν και ενδεχομένως να ισχυροποιηθούν ή να τροποποιηθούν από μεγαλύτερες μελλοντικές πολυκεντρικές μελέτες που θα εστιάσουν:

- σε νεότερους υπερηχοκαρδιογραφικούς δείκτες συστολικής δυσλειτουργίας όπως το Μυοκαρδιακό Strain [επίμηκες, κυκλοτερές και ακτινικό] τόσο της Αριστερής Κοιλίας όσο και του Αριστερού Κόλπου ή/και το Μυοκαρδιακό Έργο (με τους επιμέρους μετρούμενους-υπολογιζόμενους δείκτες αυτού).
- στις επιμέρους αιτίες οξείας εκδήλωσης συμπτωμάτων ΚΑ (π.χ. OEM, κολπική μαρμαρυγή με ταχεία κοιλιακή ανταπόκριση, αιμορραγία κλπ).
- στη διαστρωμάτωση των ευρημάτων βάσει άλλων συννοσηροτήτων, όπως π.χ. η παχυσαρκία ή το είδος της εμφυτευθείσας συσκευής (μονοεστιακός, διπλοεστιακός ή αμφικοιλιακός βηματοδότης ή απινιδωτής).
- στην πιθανή συσχέτιση των επιπέδων των βιοδεικτών (NT-proBNP και hs-cTN) κατά την εισαγωγή με τη διάρκεια της νοσηλείας.
- στις μεταβολές των βιοδεικτών (NT-proBNP και hs-cTN) κατά τη νοσηλεία καθώς και στους πιθανούς παράγοντες (π.χ. φαρμακευτικά ή/και διαιτητικά μέσα) που συμβάλλουν περισσότερο στις μεταβολές των βιοδεικτών.
- στη βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη πρόγνωση των ασθενών βάσει των επιπέδων των βιοδεικτών (NT-proBNP και hs-cTN) κατά την εισαγωγή και κατά την έξοδο και βάσει της μεταβολής αυτών κατά τη νοσηλεία.

Βιβλιογραφία

1. D Mendel. Book Review: Congestive Heart Failure: Current Research and Clinical Applications. J R Soc Med. 1983; 76: 438.
2. Lam CSP, Voors AA, de Boer RA, Solomon SD, van Veldhuisen DJ. Heart failure with preserved ejection fraction: from mechanisms to therapies. Eur Heart J. 2018; 39: 2780-2792.
3. Farmakis D, Parissis J, Lekakis J, Filippatos G. Acute heart failure: Epidemiology, risk factors, and prevention. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2015; 68: 245-248.
4. Adams KF Jr., Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). Am Heart J. 2005; 149: 209-216.
5. Gheorghiade M, Follath F, Ponikowski P, Barsuk JH, Blair JEA, et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. Eur J Heart Fail. 2010; 12: 423-433.
6. Gheorghiade M, Filippatos G, De Luca L, Burnett J. Congestion in acute heart failure syndromes: an essential target of evaluation and treatment. Am J Med. 2006; 119: S3-S10.
7. Testani JM, Chen J, McCauley BD, Kimmel SE, Shannon RP. Potential Effects of Aggressive Decongestion During the Treatment of Decompensated Heart Failure on Renal Function and Survival. Circulation. 2010; 122: 265-272.
8. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. N Engl J Med. 2000; 342: 1077-1084.
9. Komanduri S, Jadhao Y, Guduru SS, Cheriya P, Wert Y. Prevalence and risk factors of heart failure in the USA: NHANES 2013 - 2014 epidemiological follow-up study. J Community Hosp Intern Med Perspect. 2017; 7: 15-20.

10. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020; 22: 1342-1356.
11. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Alonso A, Beaton AZ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2022; 145: e153-e639.
12. Arias E. United States life tables, 2002. *Natl Vital Stat Rep.* 2004; 53: 1-38.
13. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2022; 24: 4-131.
14. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016; 37: 2129-2200.
15. Chiong JR, Cheung RJ. Loop diuretic therapy in heart failure: the need for solid evidence on a fluid issue. *Clin Cardiol.* 2010; 33: 345-352.
16. Goh CY, Vizzi G, De Cal M, Ronco C. Cardiorenal syndrome: a complex series of combined heart/kidney disorders. *Contrib Nephrol.* 2011; 174: 33-45.
17. Shchekochikhin D, Al Ammary F, Lindenfeld JA, Schrier R. Role of diuretics and ultrafiltration in congestive heart failure. *Pharmaceuticals (Basel).* 2013; 6: 851-866.
18. Lu R, Muciño-Bermejo MJ, Ribeiro LC, Tonini E, Estremadoyro C, et al. Peritoneal dialysis in patients with refractory congestive heart failure: a systematic review. *Cardiorenal Med.* 2015; 5: 145-156.
19. Caraballo C, Desai NR, Mulder H, Alhanti B, Wilson FP, et al. Clinical Implications of the New York Heart Association Classification. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8: e014240.
20. Jackevicius CA, Page RL, Buckley LF, Jennings DL, Nappi JM, et al. Key Articles and Guidelines in the Management of Heart Failure: 2018 Update. *J Pharm Pract.* 2019; 32: 77-92.

21. Fonarow GC, Adams KF Jr, Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ. ADHERE Scientific Advisory Committee, Study Group, and Investigators. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA*. 2005; 293: 572-580.
22. Krumholz HM, Parent EM, Tu N, Vaccarino V, Wang Y, et al. Readmission after hospitalization for congestive heart failure among Medicare beneficiaries. *Arch Intern Med*. 1997; 157: 99-104.
23. Ko DT, Alter DA, Austin PC, You JJ, Lee DS, et al. Life expectancy after an index hospitalization for patients with heart failure: a population-based study. *Am Heart J*. 2008; 155: 324-331.
24. Chioncel O, Mebazaa A, Maggioni AP, Harjola V-P, Rosano G, et al. Acute heart failure congestion and perfusion status – impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes; insights from the ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2019; 21: 1338-1352.
25. Murdoch DR, McMurray JJ. Acute heart failure: a practical guide to management. *Hosp Med*. 2000; 61: 725-729.
26. Gupta AK, Tomasoni D, Sidhu K, Metra M, Ezekowitz JA. Evidence-Based Management of Acute Heart Failure. *Can J Cardiol*. 2021; 37: 621-631.
27. Spaulding C, Cabanes L, Weber S. Pharmacological and therapeutic basis for combined administration of beta blockers and calcium channel blockers in the treatment of stable chronic angina. *Br J Clin Pract Suppl* 1997; 88: 17-22.
28. Lee DS, Vasan RS. Novel markers for heart failure diagnosis and prognosis. *Curr Opin Cardiol*. 2005; 20: 201-210.
29. Mezősi E, Bajnok L, Tóth K. A szív mint endokrin szerv [The heart as an endocrine organ]. *Orv Hetil*. 2012; 153: 2041-2047.
30. McGrath MF, de Bold ML, de Bold AJ. The endocrine function of the heart. *Trends Endocrinol Metab*. 2005; 16: 469-477.
31. Potter LR, Yoder AR, Flora DR, Antos LK, Dickey DM. Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. *Handb Exp Pharmacol*. 2009: 341-366.
32. Mair J. Biochemistry of B-type natriuretic peptide--where are we now? *Clin Chem Lab Med*. 2008; 46: 1507-1514.

33. de Bold AJ. Atrial natriuretic factor: a hormone produced by the heart. *Science*. 1985; 230: 767-770.
34. de Bold AJ. Atrial natriuretic factor of the rat heart. Studies on isolation and properties. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1982; 170: 133-138.
35. Kishimoto I, Dubois SK, Garbers DL. The heart communicates with the kidney exclusively through the guanylyl cyclase-A receptor: acute handling of sodium and water in response to volume expansion. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996; 93: 6215-6219.
36. Inagami T. Atrial natriuretic factor as a volume regulator. *J Clin Pharmacol*. 1994; 34: 424-426.
37. Honrath U, Matsuda Y, Sonnenberg H. Cardiovascular and renal functional effects of an antagonist of the guanylyl cyclase-linked ANF receptor. *Regul Pept*. 1994; 49: 211-216.
38. Vieira MA, Gao M, Nikonova LN, Maack T. Molecular and cellular physiology of the dissociation of atrial natriuretic peptide from guanylyl cyclase a receptors. *J Biol Chem*. 2001; 276: 36438-36445.
39. Chopra S, Cherian D, Verghese PP, Jacob JJ. Physiology and clinical significance of natriuretic hormones. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013; 17: 83-90.
40. Tamura N. [Signaling through natriuretic peptide receptors]. *Nihon Rinsho*. 2004; 62 (Suppl 9): 18-22.
41. Strom TM, Weil J, Bidlingmaier F. Platelet receptors for atrial natriuretic peptide in man. *Life Sci*. 1987; 40: 769-773.
42. King L, Wilkins MR. Natriuretic peptide receptors and the heart. *Heart*. 2002; 87: 314-315.
43. Hirose S, Ishido M, Uchida K, Shimonaka M. [Atrial natriuretic peptide receptors]. *Tanpakushitsu Kakusan Koso* 1988; 33: 2451-2460.
44. Andreassi MG, Del Ry S, Giannessi D. [Natriuretic peptide receptors and heart failure]. *Cardiologia*. 1999; 44: 241-248.
45. Rambotti MG, Spreca A, Donato R. Membrane-bound guanylate cyclase as the receptor of natriuretic peptides. A mini review. *Ital J Anat Embryol*. 1995; 100 (Suppl 1): 55-62.

46. La Villa G, Lazzeri C, Fronzaroli C, Franchi F, Gentilini P [Brain natriuretic peptide]. *Ann Ital Med Int.* 1995; 10: 233-241.
47. Herring N, Zaman JA, Paterson DJ. Natriuretic peptides like NO facilitate cardiac vagal neurotransmission and bradycardia via a cGMP pathway. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001; 281: H2318-2327.
48. de Bold AJ, Kuroski-de Bold ML, Boer PH, Dubé G, Mangat H, et al. A decade of atrial natriuretic factor research. *Can J Physiol Pharmacol.* 1991; 69: 1480-1485.
49. Dzau VJ, Baxter JD, Cantin M, de Bold A, Ganten D, et al. Nomenclature for atrial peptides. *N Engl J Med.* 1987; 316: 1278-1279.
50. Hirata Y, Sugimoto T. [Role of atrial natriuretic peptide in hypertension]. *Nihon Rinsho.* 1989; 47: 1979-1986.
51. Weidmann P, Saxenhofer H, Ferrier C. [History and physiology of atrial natriuretic peptides in man]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1987; 117: 1921-1930.
52. Windus DW, Stokes TJ, Morgan JR, Klahr S. The effects of atrial peptide in humans with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1989; 13: 477-484.
53. Ala-Kopsala M, Magga J, Peuhkurinen K, Leipälä J, Ruskoaho H, et al. Molecular heterogeneity has a major impact on the measurement of circulating N-terminal fragments of A- and B-type natriuretic peptides. *Clin Chem.* 2004; 50: 1576-1588.
54. Semmekrot B, Guignard JP. Atrial natriuretic peptide during early human development. *Biol Neonate.* 1991; 60: 341-349.
55. Tan AC, Russel FG, Thien T, Benraad TJ. Atrial natriuretic peptide. An overview of clinical pharmacology and pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 1993; 24: 28-45.
56. Franco V, Chen YF, Oparil S, Feng JA, Wang D, et al. Atrial natriuretic peptide dose-dependently inhibits pressure overload-induced cardiac remodeling. *Hypertension.* 2004; 44: 746-750.
57. Indolfi C, Piscione F, Volpe M, Lembo G, De Campora P, et al. [The effects of atrial natriuretic peptide on left ventricular function in subjects with heart failure]. *Cardiologia.* 1991; 36: 351-356.
58. Zolty R, Bauer C, Allen P, Garrity M, Vittorio TJ. Atrial natriuretic peptide stability. *Clin Biochem.* 2008; 41: 1255-1258.

59. Klinge R, Hystad M, Kjekshus J, Karlberg BE, Djøseland O, et al. An experimental study of cardiac natriuretic peptides as markers of development of congestive heart failure. *Scand J Clin Lab Invest*. 1998; 58: 683-691.
60. Peral de Bruno M, Coviello A, Meyer M, Forssmann WG. Relaxation of non-contracted smooth muscle by atrial natriuretic peptide. *Clin Exp Hypertens A*. 1992; 14: 1125-1139.
61. Clerico A. Pathophysiological and clinical relevance of circulating levels of cardiac natriuretic hormones: are they merely markers of cardiac disease? *Clin Chem Lab Med*. 2002; 40: 752-760.
62. Mezzasoma L, Cagini L, Antognelli C, Puma F, Pacifico E, et al. TNF- α regulates natriuretic peptides and aquaporins in human bronchial epithelial cells BEAS-2B. *Mediators Inflamm*. 2013; 2013: 159349.
63. Vesely DL, Chiou S, Douglass MA, McCormick MT, Rodriguez-Paz G, et al. Atrial natriuretic peptides negatively and positively modulate circulating endothelin in humans. *Metabolism*. 1996; 45: 315-319.
64. Arjamaa O, Nikinmaa M. Natriuretic peptides in hormonal regulation of hypoxia responses. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009; 296: R257-264.
65. D'Souza SP, Davis M, Baxter GF. Autocrine and paracrine actions of natriuretic peptides in the heart. *Pharmacol Ther*. 2004; 101: 113-129.
66. Mitaka C, Si MK, Tulafu M, Yu Q, Uchida T, et al. Effects of atrial natriuretic peptide on inter-organ crosstalk among the kidney, lung, and heart in a rat model of renal ischemia-reperfusion injury. *Intensive Care Med Exp*. 2014; 2: 28.
67. McDevitt DG. Pharmacological characteristics of beta blockers and their role in clinical practice. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1986; 8 (Suppl 6): S5-11.
68. Nosál R, Jancinová V, Petříková M. [The role of prostaglandins in the effect of beta-blockers on stimulated blood platelets]. *Vnitr Lek*. 1991; 37: 261-267.
69. Schiffrin EL. Vascular and cardiac benefits of angiotensin receptor blockers. *Am J Med*. 2002; 113: 409-418.
70. Kim Y, Karisa N, Jeon W, Lee H, Kim Y-C, et al. High-level production of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, as a calibrant of heart failure diagnosis, in *Escherichia coli*. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2019; 103: 4779-4788.

71. Siebert U, Januzzi JL Jr, Beinfeld MT, Cameron R, Gazelle GS. Cost-effectiveness of using N-terminal pro-brain natriuretic peptide to guide the diagnostic assessment and management of dyspneic patients in the emergency department. *Am J Cardiol.* 2006; 98: 800-805.
72. Antunes-Rodrigues J, de Castro M, Elias LL, Valença MM, McCann SM. Neuroendocrine control of body fluid metabolism. *Physiol Rev.* 2004; 84: 169-208.
73. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50: 2357-2368.
74. de Bold AJ, Bruneau BG, Kuroski de Bold ML. Mechanical and neuroendocrine regulation of the endocrine heart. *Cardiovasc Res.* 1996; 31: 7-18.
75. Fu S, Ping P, Wang F, Luo L. Synthesis, secretion, function, metabolism and application of natriuretic peptides in heart failure. *J Biol Eng.* 2018; 12: 2.
76. Tsuruda T, Boerrigter G, Huntley BK, Noser JA, Cataliotti A, et al. Brain natriuretic Peptide is produced in cardiac fibroblasts and induces matrix metalloproteinases. *Circ Res.* 2002; 91: 1127-1134.
77. Samson WK, Huang FL, Fulton RJ. Opposing neuroendocrine actions of the natriuretic peptides: C-type and A-type natriuretic peptides do not interact with the same hypothalamic cells controlling prolactin secretion. *J Neuroendocrinol.* 1995; 7: 759-763.
78. Jankowski P, Kawecka-Jaszcz K, Jastrzebski M. [New beta-blockers in the treatment of chronic ischaemic heart disease]. *Przegl Lek.* 2004; 61: 955-961.
79. Parmacek MS, Solaro RJ. Biology of the troponin complex in cardiac myocytes. *Prog Cardiovasc Dis.* 2004; 47: 159-176.
80. Bleier Jr, Vorderwinkler K-P, Falkensammer Jr, Mair P, Dapunt O, et al. Different intracellular compartmentations of cardiac troponins and myosin heavy chains: a causal connection to their different early release after myocardial damage. *Clin Chem.* 1998; 44: 1912-1918.
81. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012; 33: 2551-2567.
82. Seydelmann N, Liu D, Krämer J, Drechsler C, Hu K, et al. High-Sensitivity Troponin: A Clinical Blood Biomarker for Staging Cardiomyopathy in Fabry Disease. *J Am Heart Assoc.* 2016; 5: e002839.

83. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016; 37: 267-315.
84. Xu RY, Zhu XF, Yang Y, Ye P. High-sensitive cardiac troponin T. *J Geriatr Cardiol*. 2013; 10: 102-109.
85. Logeart D, Beyne P, Cusson C, Tokmakova M, Leban M, et al. Evidence of cardiac myolysis in severe nonischemic heart failure and the potential role of increased wall strain. *Am Heart J*. 2001; 141: 247-253.
86. Torre M, Jarolim P. Cardiac troponin assays in the management of heart failure. *Clin Chim Acta*. 2015; 441: 92-98.
87. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1990; 323: 236-241.
88. Narula J, Haider N, Virmani R, DiSalvo TG, Kolodgie FD, et al. Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure. *N Engl J Med*. 1996; 335: 1182-1189.
89. Brouwers FP, van Gilst WH, Damman K, van den Berg MP, Gansevoort RT, et al. Clinical risk stratification optimizes value of biomarkers to predict new-onset heart failure in a community-based cohort. *Circ Heart Fail*. 2014; 7: 723-731.
90. Roongsritong C, Warraich I, Bradley C. Common causes of troponin elevations in the absence of acute myocardial infarction: incidence and clinical significance. *Chest*. 2004; 125: 1877-1884.
91. Parikh RH, Seliger SL, Christenson R, Gottdiener JS, Psaty BM, et al. Soluble ST2 for Prediction of Heart Failure and Cardiovascular Death in an Elderly, Community-Dwelling Population. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5: e003188.
92. Velagaleti RS, Gona P, Larson MG, Wang TJ, Levy D, et al. Multimarker approach for the prediction of heart failure incidence in the community. *Circulation*. 2010; 122: 1700-1706.
93. deFilippi CR, de Lemos JA, Christenson RH, Gottdiener JS, Kop WJ, et al. Association of serial measures of cardiac troponin T using a sensitive assay with

incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults. *JAMA*. 2010; 304: 2494-2502.

94. Saunders JT, Nambi V, de Lemos JA, Chambless LE, Virani SS, et al. Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure, and mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*. 2011; 123: 1367-1376.

95. Peacock WF 4th, De Marco T, Fonarow GC, Diercks D, Wynne J, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2117-2126.

96. Felker GM, Hasselblad V, Tang WH, Hernandez AF, Armstrong PW, et al. Troponin I in acute decompensated heart failure: insights from the ASCEND-HF study. *Eur J Heart Fail*. 2012; 14: 1257-1264.

97. Parissis JT, Papadakis J, Kadioglou NP, Varounis C, Psarogiannakopoulos P, et al. Prognostic value of high sensitivity troponin T in patients with acutely decompensated heart failure and non-detectable conventional troponin T levels. *Int J Cardiol*. 2013; 168: 3609-3612.

98. Arenja N, Reichlin T, Drexler B, Oshima S, Denhaerynck K, et al. Sensitive cardiac troponin in the diagnosis and risk stratification of acute heart failure. *J Intern Med*. 2012; 271: 598-607.

99. Xue Y, Clopton P, Peacock WF, Maisel AS. Serial changes in high-sensitive troponin I predict outcome in patients with decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2011; 13: 37-42.

100. Latini R, Masson S, Anand IS, Missov E, Carlson M, et al. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation*. 2007; 116: 1242-1249.

101. Grodin JL, Neale S, Wu Y, Hazen SL, Tang WH. Prognostic comparison of different sensitivity cardiac troponin assays in stable heart failure. *Am J Med*. 2015; 128: 276-282.

102. Jungbauer CG, Riedlinger J, Buchner S, Birner C, Resch M, et al. High-sensitive troponin T in chronic heart failure correlates with severity of symptoms, left ventricular dysfunction and prognosis independently from N-terminal pro-b-type natriuretic peptide. *Clin Chem Lab Med*. 2011; 49: 1899-1906.

103. Gravning J, Askevold ET, Nymo SH, Ueland T, Wikstrand J, et al. Prognostic effect of high-sensitive troponin T assessment in elderly patients with chronic heart failure: results from the CORONA trial. *Circ Heart Fail*. 2014; 7: 96-103.
104. Nagarajan V, Hernandez AV, Tang WH. Prognostic value of cardiac troponin in chronic stable heart failure: a systematic review. *Heart*. 2012; 98: 1778-1786.
105. Auble TE, Hsieh M, Gardner W, Cooper GF, Stone RA, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with heart failure. *Acad Emerg Med*. 2005; 12: 514-521.
106. Hsiao J, Motta M, Wyer P. Validating the acute heart failure index for patients presenting to the emergency department with decompensated heart failure. *Emerg Med J*. 2012; 29: e5.
107. Hsieh M, Auble TE, Yealy DM. Validation of the Acute Heart Failure Index. *Ann Emerg Med*. 2008; 51: 37-44.
108. Zile MR. Diastolic heart failure. Diagnosis, prognosis, treatment. *Minerva Cardioangiol*. 2003; 51: 131-142.
109. [Heart failure. Diagnosis and prognosis readable from a simple blood test]. *MMW Fortschr Med*. 2004; 146: 59.
110. Jones NR, Hobbs FR, Taylor CJ. Prognosis following a diagnosis of heart failure and the role of primary care: a review of the literature. *BJGP Open*. 2017; 1: bjgpopen17X101013.
111. Berge K, Lyngbakken MN, Myhre PL, Brynildsen J, Røysland R, et al. High-sensitivity cardiac troponin T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in acute heart failure: Data from the ACE 2 study. *Clin Biochem*. 2021; 88: 30-36.
112. Li S, She F, Lv T, Geng Y, Xue Y, et al. The prognostic role of high-sensitivity cardiac troponin T over time in ischemic and non-ischemic heart failure. *Postepy Kardiol Interwencyjne*. 2021; 17: 54-59.
113. Omland T, Røsjø H, Giannitsis E, Agewall S. Troponins in heart failure. *Clin Chim Acta*. 2015; 443: 78-84.
114. Boogers MJ, Fukushima K, Bengel FM, Bax JJ. The role of nuclear imaging in the failing heart: myocardial blood flow, sympathetic innervation, and future applications. *Heart Fail Rev*. 2011; 16: 411-423.
115. Gherasim L. Troponins in Heart Failure - a Perpetual Challenge. *Maedica (Bucur)*. 2019; 14: 371-377.

116. Ma H, Zhou J, Zhang M, Shen C, Jiang Z, et al. The Diagnostic Accuracy of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Soluble ST2 for Heart Failure in Chronic Kidney Disease Patients: A Comparative Analysis. *Med Sci Monit.* 2023; 29: e940641.
117. Horwich TB, Patel J, Mac Lellan WR, Fonarow GC. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation.* 2003; 108: 833-838.
118. Søyseth V, Bhatnagar R, Holmedahl NH, Neukamm A, Høiseth AD, et al. Acute exacerbation of COPD is associated with fourfold elevation of cardiac troponin T. *Heart.* 2013; 99: 122-126.