



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ
ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ
ΒΑΡΕΩΣ ΠΑΣΧΟΝΤΑ»**



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Αναστολείς Συμμεταφοράς Νατρίου- Γλυκόζης 2 σε ασθενείς με
Καρδιακή Ανεπάρκεια**

Σιαχούλη Ευανθία

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Τσολάκη Βασιλική, Επιμελήτρια ΕΣΥ, PhD, Διδάσκουσα ΠΜΣ, Επιβλέπων Καθηγήτρια
Ζακυνθινός Επαμεινώνδας, Διευθυντής ΠΜΣ, Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας,
Καρδιολόγος Μέλος Τριμελούς Επιτροπής
Μακρής Δημοσθένης, Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 31/ 05/ 2024



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ
ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ
ΒΑΡΕΩΣ ΠΑΣΧΟΝΤΑ»**



**Sodium-Glucose co-Transporter 2 Inhibitors in patients with
Heart Failure**

Περιεχόμενα:

Εξώφυλλο	1
Σελίδα τίτλου στα Αγγλικά.....	2
Περιεχόμενα	3
Ελληνική Περίληψη.....	4
Αγγλική Περίληψη (Abstract).....	5
Εισαγωγή	6
Σκοπός - Μέθοδος.....	8
Γενικό Μέρος	9
Ορισμός, Στάδια Καρδιακής Ανεπάρκειας, Κατηγοριοποίηση.....	9
Προχωρημένη Καρδιακή Ανεπάρκεια.....	10
Δεξιά Καρδιακή Ανεπάρκεια.....	11
Οξεία και Χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια.....	11
Παράγοντες κινδύνου καρδιακής ανεπάρκειας.....	12
Εξέλιξη και Διάγνωση.....	13
Διάγνωση HfrEF, HFmrEF, HFpEF.....	15
Διάγνωση Οξείας Καρδιακής Ανεπάρκειας.....	17
Διάγνωση Χρόνιας Καρδιακής Ανεπάρκειας.....	17
Μέθοδοι αντιμετώπισης της Καρδιακής Ανεπάρκειας.....	18
Αντιμετώπιση HFpEF, HFmrEF, HFpEF.....	18
Αντιμετώπιση Οξείας Καρδιακής Ανεπάρκειας.....	22
Αντιμετώπιση Χρόνιας Καρδιακής Ανεπάρκειας.....	23
Αναστολείς Συμμεταφοράς Νατρίου- Γλυκόζης 2.....	23
Ορισμός.....	24
Δαπαγλιφλοζίνη.....	25
Εμπαγλιφλοζίνη.....	27
Συνδυασμός Μελετών.....	29
Συμπεράσματα.....	31
Βιβλιογραφία.....	33

Ελληνική Περίληψη:

Εισαγωγή: Οι αναστολείς συμμεταφοράς νατρίου-γλυκόζης 2 (SGLT2 inhibitors) είναι μία ομάδα φαρμάκων που αρχικά χρησιμοποιήθηκαν στη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Πιο πρόσφατα, εξελίχθηκε η θεωρία ότι τα φάρμακα αυτά επιδρούν και στη καρδιακή ανεπάρκεια προστατευτικά σε πολλούς τομείς, με βασική εφαρμογή τους στη μείωση των πιθανών πολλαπλών νοσηλειών αλλά και την ελάττωση των ποσοστών της θνητότητας είτε καρδιαγγειακής είτε άλλης αιτιολογίας. Οι μελέτες που πραγματοποιήθηκαν εστιάζουν στους ασθενείς με ήδη διαγνωσμένη καρδιακή ανεπάρκεια χωρίς όμως να είναι απαραίτητο η συννοσηρότητα από σακχαρώδη διαβήτη, αφού στις περισσότερες μελέτες επιλέγονται οι ασθενείς ανεξαρτήτου αν πάσχουν ή όχι από διαβήτη. Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας ήταν να ανασκοπηθεί η βιβλιογραφία σχετικά με την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Σκοπός- Μέθοδος: Πρόκειται για μία ανασκοπική μελέτη της οποίας τα δεδομένα αντλήθηκαν από σχετικά άρθρα των τελευταίων ετών και συμπεριλαμβάνουν κλινικές κυρίως μελέτες που αναδεικνύουν την επίδραση και την ασφάλεια των αναστολέων συμμεταφοράς νατρίου-γλυκόζης 2 σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Ο εξεταζόμενος πληθυσμός των συμμετεχόντων ανά μελέτη ήταν 4744 ασθενείς στην DAPA-HF, 6263 ασθενείς στην DELIVER Trial και στις EMPEROR-Reduced / Preserved 3730 και 5988 ασθενείς αντίστοιχα.

Αποτελέσματα: Οι κύριες μελέτες αναφοράς στους αναστολείς συμμεταφοράς νατρίου-γλυκόζης 2 σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου σωματικής δραστηριότητας NYHA II-IV, ανεξαρτήτου ύπαρξης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαφορετικό ποσοστό κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας της καρδιάς αναλόγως με την εξεταζόμενη μελέτη είναι η DAPA-HF, η DELIVER Trial, η EMPEROR-Reduced Trial και η EMPEROR-Preserved Trial. Όλες οι παραπάνω αναφερόμενες μελέτες αποτελούν διπλά τυφλές τυχαιοποιημένες έρευνες ελεγχόμενες από πλασματικό φάρμακο και αφορούν την δαπαγλιφλοζίνη και την εμπαγλιφλοζίνη. Τα αποτελέσματα και των τεσσάρων μελετών αποδεικνύουν ότι συγκριτικά με τις ομάδες του πλασματικού φαρμάκου, στις ομάδες των ασθενών που λαμβάνουν είτε δαπαγλιφλοζίνη είτε εμπαγλιφλοζίνη παρατηρούνται μειωμένα ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας.

Συμπεράσματα: Οι SGLT2 αναστολείς είναι μια ομάδα φαρμάκων που παρουσιάζεται κατάλληλη για τη συστηματική θεραπεία ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και παρατηρείται ότι παρέχει προστατευτικό ρόλο σε ασθενείς κυρίως με μειωμένο κλάσμα εξώθησης αλλά και σε αυτούς με διατηρημένο, παρουσιάζοντας μικρότερα ποσοστά νέων εισαγωγών σε νοσοκομειακές δομές λόγω καρδιακής ανεπάρκειας και μειωμένη θνητότητα καρδιαγγειακής ή διαφορετικής αιτιολογίας.

Αγγλική Περίληψη (Abstract):

Introduction: Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2 inhibitors) are a group of drugs originally used in the treatment of type 2 diabetes mellitus. A recent evolutionary theory has evolved that these drugs also have a protective effect on many aspects of heart failure, with their main application in reducing possible multiple hospitalizations and reducing any other cardiovascular mortality. The studies carried out focus on patients that have an existing diagnosis of heart failure but without necessarily having diabetes mellitus comorbidities, where in most studies patients are selected regardless of their diabetes diagnosis. The aim of this study was to review the literature on the effectiveness of the drug in patients with heart failure.

Purpose and Methodology: This study is a literature review, and its data were found on relevant articles of recent years including mainly clinical trials that highlight the effect and safety of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with heart failure. The participant population per study was 4744 patients in DAPA-HF, 6263 patients in the DELIVER Trial, 3730 in EMPEROR-Reduced/Preserved and 5988 patients, respectively.

Outcomes: The main references on sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with NYHA II-IV, stage heart failure regardless of type 2 diabetes mellitus and different percentage of left ventricular ejection fraction are DAPA-HF, DELIVER Trial, EMPEROR-Reduced Trial and EMPEROR-Preserved Trial. All trials above mentioned double-blind randomized placebo-controlled approach, involving dapagliflozin and empagliflozin. The outcomes of all four trial studies show that reduced heart failure related morbidity and mortality rates were found in either dapagliflozin or empagliflozin groups, compared to the placebo drug trial population groups.

Conclusion: SGLT2 inhibitors are a group of drugs that is presented suitable for the systemic treatment of patients with heart failure, and it is observed that it provides a reduced ejection fraction protective role in patients, also those with preserved one, reducing hospitalization rates due to heart failure and reduced mortality of cardiovascular or different aetiology.

Εισαγωγή:

Η ιστορία της καρδιολογίας γενικότερα ξεκινά από τα αρχαία χρόνια, που η καρδιά θεωρούνταν μια πηγή θερμότητας και διατήρησης του πνεύματος. Με το πέρασμα των χρόνων αναθεωρήθηκαν αυτές οι αντιλήψεις αφού έγινε η γνωστή η ανατομία της καρδιάς και η ύπαρξη των στεφανιαίων αγγείων. Το 1616 μάλιστα ο William Harvey ανακοίνωσε ότι το αίμα και η κίνηση του οφείλονται στην λειτουργία της καρδιάς. Στη θεωρία του αυτή έδειξε, επίσης, ότι η καρδιά ήταν η αιτία ύπαρξης σφυγμού στις αρτηρίες και το κυριότερο ότι το αίμα δεν απορροφάτε απλώς από την καρδιά αλλά ακολουθεί μια πορεία η οποία επαναλαμβάνεται συνεχώς μεταξύ καρδιάς, πνευμόνων και του υπόλοιπου σώματος. Επιπλέον θεωρίες αναπτύχθηκαν στο μεσοδιάστημα με επίτευγμα του 19^{ου} αιώνα να υπάρχει πλέον η δυνατότητα καταγραφής του σφυγμού και η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης. Συνέχεια αυτών αποτέλεσε η εύρεση του ηλεκτροκαρδιογραφήματος από τον William Einthoven, το οποίο από 1920 και μετά αποτέλεσε τον κυριότερο τρόπο διάγνωσης πιθανής ισχαιμίας, εμφράγματος και αρρυθμίας. Άλλες μεγάλες ανακαλύψεις που έγιναν τα επόμενα χρόνια όπως η αορτοστεφανιαία παράκαμψη, η αγγειοπλαστική και ο υπέρηχος καρδιάς αποτέλεσαν τις βάσεις διάγνωσης και αντιμετώπισης των νοσημάτων της.

Η ιστορία της καρδιακής ανεπάρκειας ξεκινά επίσης από τα αρχαία χρόνια. Το 18^ο αιώνα, βέβαια, ο Giovanni Battista Morgagni και ο William Withering ανέλυσαν και προσπαθήσαν να κατανοήσουν τη καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ μια εργασία του Withering για την ανάλυση ενός φυτού για τη θεραπεία του οιδήματος αποτέλεσε μια από τις πρώτες φαρμακολογικές ουσίες για την αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας. Το 19^ο αιώνα αναλύθηκαν ακόμη περισσότερο η παθοφυσιολογία της καρδιάς και ο μηχανισμός δημιουργίας καρδιακής ανεπάρκειας, ενώ σημαντικό επίτευγμα ήταν η εφεύρεση του στηθοσκοπίου από τον René Laennec. Παρατηρήθηκαν επίσης και έγιναν πιο ευδιάκριτα τα βασικά χαρακτηριστικά της καρδιακής ανεπάρκειας όπως η δύσπνοια, η κόπωση και το οίδημα. Στον 20^ο αιώνα, δε, πραγματοποιήθηκε σημαντική εξέλιξη στην φαρμακολογία και τις επεμβατικές πράξεις της καρδιακής ανεπάρκειας με την χρήση των διουρητικών φαρμάκων, των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, των β- αποκλειστών και των αναστολέων υποδοχείς αγγειοτενσίνης II. Στις επεμβατικές διεργασίες πέραν της αορτοστεφανιαίας παράκαμψης και της αντικατάστασης βαλβίδας πραγματοποιήθηκε η πρώτη μεταμόσχευση καρδιάς από τον Dr. Christiaan Barnard το 1967 και θεωρήθηκε ως ένας τρόπος αντιμετώπισης τελικού σταδίου ανεπάρκειας της καρδιάς. Τέλος, τον 21^ο αιώνα ενισχύθηκαν και εξελίχθηκαν περαιτέρω οι παραπάνω διεργασίες και επιπλέον προέκυψαν νέες επιλογές θεραπείας με τις εμφυτεύσιμες συσκευές που υποστηρίζουν την καρδιά ακόμη και σε επικίνδυνες για τη ζωή αρρυθμίες. Κατευθυντήριες οδηγίες και σταδιοποίηση της καρδιακής ανεπάρκειας καθορίστηκαν από τον Αμερικάνικο οργανισμό καρδιολογίας και τον Ευρωπαϊκό οργανισμό καρδιολογίας βάση των οποίων πραγματοποιείται η διάγνωση αλλά και το πλάνο αντιμετώπισης των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια.

Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί ένα χρόνιο σύνδρομο κατά το οποίο η καρδιά αδυνατεί ως αντλία να προσφέρει το απαραίτητο αίμα για να καλύψει τις ανάγκες και του ίδιου του οργάνου αλλά και του υπόλοιπου σώματος. Η μείωση της ικανότητάς της να γεμίζει ή να εκβάλλει αίμα οδηγεί συνήθως σε συμπτώματα όπως κόπωση, δύσπνοια, πρήξιμο κυρίως στα κάτω άκρα αλλά και δυσκολία στην εκτέλεση καθημερινών δραστηριοτήτων. Οι συνήθειες υποκείμενοι νόσοι που μπορούν να την προκαλέσουν είναι η στεφανιαία νόσος αγγείων, η αρτηριακή υπέρταση, οι βαλβιδοπάθειες και κάποιες λοιμώξεις ή τοξίνες ενώ η αντιμετώπιση της στηρίζεται ταυτόχρονα σε προσωπικές βλαβερές αλλαγές της καθημερινότητας, σε συγκεκριμένη φαρμακολογία ανάλογα με την κάθε περίπτωση, ακόμη και χρήση υποστηρικτικών συσκευών εάν αυτό είναι απαραίτητο. Η καρδιακή ανεπάρκεια, λοιπόν, παραμένει μια ιδιαίτερα σημαντική πρόκληση για τη δημόσια υγεία, αλλά η συνεχής εξέλιξη της ιατρικής προσφέρει ελπίδα για βελτιωμένα αποτελέσματα και ποιότητα ζωής για τους ασθενείς που πάσχουν από το σύνδρομο.

Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια φαίνεται γενικά να μην έχουν υψηλά ποσοστά μακροπρόθεσμης επιβίωσης ενώ παρουσιάζονται υψηλά ποσοστά θανάτου σε βάθος 5 ετών σε διαφορετικούς τύπους καρδιακής ανεπάρκειας ανεξαρτήτου του ποσοστού του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας της καρδιάς. Έχουν, δε, σημειωθεί βελτιώσεις σε ορισμένες δημογραφικές ομάδες και σε αναλογία με τις νέες και εξελιγμένες μεθόδους αντιμετώπισης ωστόσο, η καρδιακή ανεπάρκεια παραμένει ένα κρίσιμο ζήτημα υγείας με σημαντική θνησιμότητα και νοσηρότητα.

Στην φαρμακολογική αντιμετώπιση, λοιπόν, της καρδιακής ανεπάρκειας έρχονται να συνεισφέρουν οι αναστολείς συμμεταφοράς νατρίου-γλυκόζης 2 (SGLT2 inhibitors) όπου αναστέλλουν τη λειτουργία των πρωτεϊνών SGLT2 στα εγγύς σωληνάρια των νεφρών παρεμποδίζοντας τη γλυκόζη και ιόντα νατρίου να περάσουν από τη κυτταρική μεμβράνη των κυττάρων του νεφρικού διηθήματος στην κυκλοφορία του αίματος. Η αρχική λειτουργία αυτών των φαρμάκων ήταν να περιορίζουν την αύξηση της γλυκόζης στην κυκλοφορία του αίματος παρακρατώντας ένα μέρος της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο νεφρικό διήθημα και αποβάλλοντας το στη συνέχεια στα ούρα. Έτσι και η χρήση τους επικεντρωνόταν σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Μετά από κάποια χρόνια, παρατηρώντας οι ερευνητές τα οφέλη των αναστολέων στο οργανισμό των ασθενών ανέλυσαν την πιθανή επίδραση των αναστολέων στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και συμπέραναν ότι ανεξαρτήτου του γεγονότος αν είχαν ή όχι σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 οι εξεταζόμενοι ασθενείς τα φάρμακα αυτά λειτουργούσαν ευεργετικά σε πολλούς τομείς. Τα SGLT2i παρουσίασαν προστασία καρδιαγγειακή, νεφρική και μεταβολική.

Πιο συγκεκριμένα, όσο αφορά την καρδιαγγειακή προστασία που παρουσίασαν, πραγματοποιήθηκαν αρκετές αναλύσεις και κλινικές δοκιμές που απέδειξαν ότι αναστολείς SGLT2 μειώνουν τον κίνδυνο νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια και καρδιαγγειακό θάνατο. Τέτοιες κλινικές μελέτες αποτελούν η DAPA-HF και η DELIVER Trial που ελέγχουν τη δαπαγλιφλοζίνη σε ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (DAPA-HF) και ήπια μειωμένο κλάσμα εξώθησης ή διατηρημένο (DELIVER Trial). Για την εμπαγλιφλοζίνη έγιναν επίσης κλινικές δοκιμές η EMPEROR-Reduced και η EMPEROR-Preserved οι οποίες ελέγχουν κατά παρόμοιο τρόπο την επίδραση και την ασφάλεια της ουσίας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια η μία εξ αυτών σε αυτούς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης ενώ η άλλη σε αυτούς με ήπια μειωμένο ή διατηρημένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας της καρδιάς. Τα αποτελέσματα και των τεσσάρων δοκιμών επιβεβαίωσαν την αρχική υπόθεση και έτσι οι αναστολείς συμμεταφοράς νατρίου-γλυκόζης 2 συστήνονται πλέον ως κατάλληλος επιπρόσθετος τρόπος θεραπευτικής αγωγής σε συνδυασμό με την ήδη υπάρχουσα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Σκοπός – Μέθοδος:

Σκοπός

Ο σκοπός της παρούσας δευτερογενούς μελέτης είναι να διερευνήσει λεπτομερώς τη λειτουργία και την ασφάλεια των αναστολέων συμμεταφοράς νατρίου-γλυκόζης 2 σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Στόχος της μελέτης είναι η διερεύνηση της επίδρασης των SGLT2i στην πιθανότητα πολλαπλών επανεισαγωγών των ασθενών και η διερεύνηση τους στη μείωση των πιθανοτήτων για καρδιαγγειακό θάνατο ή θνησιμότητας από άλλη αιτιολογία.

Μεθοδολογία

Η μεθοδολογία περιλαμβάνει αρχικά τη διατύπωση του ερευνητικού ερωτήματος η οποία ήταν: <<Ποια είναι η επίδραση των αναστολέων συμμεταφοράς νατρίου-γλυκόζης 2 σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια>>

Πριν την ανασκόπηση, αναπτύχθηκε και καταγράφηκε ένα λεπτομερές πρωτόκολλο που περιλάμβανε: Σαφώς καθορισμένο ερευνητικό ερώτημα, τα κριτήρια επιλογής μελετών, τη στρατηγική, τους μεθόδους συλλογής και τους μεθόδους ανάλυσης δεδομένων.

Στη συνέχεια, λήφθηκαν υπόψη τα κριτήρια επιλογής έχοντας κριτήρια ένταξης μελέτες που εξετάζουν την επίδραση των SGLT2 αναστολέων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια από διπλά τυφλές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCTs), δημοσιεύσεις στα Αγγλικά και μελέτες που περιλαμβάνουν δεδομένα από το 2010 έως το 2024. Στα κριτήρια αποκλεισμού τέθηκαν μη τυχαιοποιημένες μελέτες, Systematic reviews, Meta-analysis, Reviews και ανασκοπήσεις, σχολιασμοί και επιστολές.

Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων PubMed. Η αναζήτηση περιλάμβανε λέξεις-κλειδιά όπως "SGLT2 inhibitors", "Heart Failure", "Dapagliflozin", "Empagliflozin" και "Randomized controlled trial".

Έγινε πλήρης αξιολόγηση των επιλεγμένων μελετών βάσει των κριτηρίων ένταξης και αποκλεισμού, περιγραφική ανάλυση και παρουσίαση των αποτελεσμάτων.

Για την εκτέλεση της βιβλιογραφικής ανασκόπησης χρησιμοποιήθηκαν συγκεκριμένα εργαλεία και παράμετροι. Για την δημιουργία του αλγόριθμου αναζήτησης χρησιμοποιήθηκε η παρακάτω ερώτηση:

((SGLT2 inhibitors OR Empagliflozin OR Sotagliflozin OR Dapagliflozin) AND (Heart Failure))

Η παραπάνω ερώτηση επέστρεψε 646 αποτελέσματα στην μηχανή αναζήτησης PubMed. Ως μηχανή αναζήτησης θεωρήθηκε δόκιμο να χρησιμοποιηθεί το PubMed, στο οποίο τέθηκαν τα παρακάτω φίλτρα αναζήτησης:

- Humans
- English
- Adult: 19+ years,
- Young Adult: 19-24 years
- Adult: 19-44 years
- Middle Aged + Aged: 45+ years
- Middle Aged: 45-64 years
- Aged: 65+ years
- 80 and over: 80+ years.

Για την διαλογή των άρθρων χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα rayyan.ai, στο οποίο αρχικά προστέθηκαν τα 646 άρθρα, από τα οποία επιλέχθηκαν αρχικά τα 54 με βάση τον τίτλο και στη συνέχεια με την συνάφεια του περιεχομένου σε συνάρτηση με το υπό διερεύνηση θέμα, ο τελικός αριθμός των άρθρων ήταν τα 20.

Γενικό Μέρος

Η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) αποτελεί ένα σύνδρομο, κατά το οποίο η καρδιά αδυνατεί να ικανοποιήσει τις απαραίτητες μεταβολικές λειτουργίες των υπολοίπων οργάνων, εξαιτίας της μειωμένης λειτουργικότητας της αντλίας ως προς την αιμάτωση και τη μεταφορά οξυγόνου. Παγκοσμίως περίπου 64 χιλιάδες άνθρωποι νοσούν από καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ ταυτόχρονα φαίνεται ότι ο πληθυσμός που πλήττεται αυξάνεται συνεχώς. Οι αιτίες που ωθούν σε ΚΑ είναι αρκετές με κάποιες από αυτές να είναι ο αυξανόμενος γηραιός πληθυσμός, η μεγαλύτερη επιβίωση μετά από ένα οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΟΕΜ) καθώς και διάφορες συννοσηρότητες.¹ Το 1997 η καρδιακή ανεπάρκεια χαρακτηρίστηκε ως μία νέα επιδημία. Αυτό προέκυψε καθώς παρατηρήθηκε μεγάλη αύξηση των νοσηλείων λόγω καρδιακής ανεπάρκειας σε πολλά κέντρα εξέτασης ασθενών. Ωστόσο, από τα μέσα του 20^{ου} αιώνα, φαίνεται ότι η επίπτωση της ΚΑ δεν έχει διαφοροποιηθεί στη λευκή φυλή και οι αυξημένες νοσηλείες συσχετίζονται με τη βελτίωση στις μεθόδους θεραπείας ύστερα από τη διάγνωση της νόσου.²

Στάδια ΚΑ και κατηγοριοποίηση

Το 2001 για πρώτη φορά αναφέρθηκαν τα στάδια της ΚΑ βάσει της προόδου και της εξέλιξης της νόσου στις κατευθυντήριες οδηγίες του Αμερικανικού Καρδιολογικού οργανισμού /Αμερικανικού κολλεγίου καρδιολογίας (American Heart Association/American College of Cardiology – AHA/ACC). Η κατηγοριοποίηση πραγματοποιήθηκε σε 4 στάδια με Α και Β να αποτελούν τα προκαταρκτικά στάδια της καρδιακής ανεπάρκειας, ενώ τα C και D αποτελούν στάδια της ΚΑ από το C προς το D με αυξανόμενο βαθμό σοβαρότητας της νόσου.² Τα στάδια αυτά διαφοροποιούνται αναλόγως με τα χαρακτηριστικά των ασθενών ως εξής³:

A - Σε κίνδυνο για ΚΑ	Χωρίς συμπτώματα καρδιακής νόσου ή αυξημένους καρδιακούς βιοδείκτες βλάβης ή διάτασης που έχουν όμως παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. (Υπέρταση, Αθηροσκλήρωση, Σακχαρώδη διαβήτη, μεταβολικό σύνδρομο ή παχυσαρκία)
B-Ασυμπτωματική ΚΑ	Χωρίς συμπτώματα ή εμφανή σημεία ΚΑ αλλά ισχύει έστω ένα από τα παρακάτω: • Δομική καρδιακή νόσος (structural heart disease) • Ενδείξεις αυξημένων πιέσεων πλήρωσης αριστερής κοιλίας • Ασθενείς με παράγοντες κινδύνου και αυξημένα επίπεδα B-Νατριουρητικού πεπτιδίου (B-type natriuretic peptide – BNP) ή παρατεταμένα αυξημένη καρδιακή τροπονίνη.
C– Συμπτωματική ΚΑ	Συμπτώματα δομικής καρδιακής νόσου με παροντικά ή και προηγούμενα συμπτώματα ΚΑ
D – Προχωρημένη ΚΑ	Έντονα συμπτώματα ΚΑ με πολλαπλές νοσηλείες παρά τη συστηματική θεραπεία και συμπτώματα τα οποία εμποδίζουν την ομαλή καθημερινή τους δραστηριότητα.

Επιπλέον, ο καρδιολογικός οργανισμός Νέας Υόρκης (New York Heart Association – NYHA) κατηγοριοποίησε τη καρδιακή ανεπάρκεια με κριτήριο τη σχέση πρόκλησης δύσπνοιας ανάλογα με τη σωματική δραστηριότητα. Τα στάδια αναφέρονται ως NYHA I-IV με:

- Τη κατηγορία I να αναφέρεται σε ασθενείς που δεν αντιμετωπίζουν προβλήματα δύσπνοιας κατά τη σωματική άσκηση.
- Τη κατηγορία II να αφορά ασθενείς που έχουν ήπια συμπτώματα δύσπνοιας κατά τη σωματική δραστηριότητα αλλά δεν αντιμετωπίζουν προβλήματα κατά την ηρεμία.

- Τη κατηγορία III με ασθενείς με μέτρια συμπτώματα δύσπνοιας σε συνθήκες ήπιας σωματικής άσκησης αλλά μεγαλύτερη άνεση σε συνθήκες ηρεμίας.
Και
- Τη κατηγορία IV στην οποία οι ασθενείς έχουν σοβαρά συμπτώματα δύσπνοιας ακόμη και στην ηρεμία².

Τέλος, η προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια (Advanced Heart Failure – AdvHF) είναι μία κατάσταση η οποία έχει οριστεί από την επιστημονική κοινότητα με συγκεκριμένα κριτήρια και μπορεί να μας οδηγήσει κλινικά στη χρήση προχωρημένων θεραπειών όπως η μεταμόσχευση καρδιάς και η μηχανική υποστήριξη της κοιλίας (Ventricular Assist Device – VAD). Τα κριτήρια που ορίζουν την προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια είναι καθορισμένα και πρέπει να πληρούνται όλα ώστε να προκύπτει η διάγνωση της AdvHF και να αντιμετωπίζεται με τον κατάλληλο τρόπο. Το 2018 ο Ευρωπαϊκός καρδιολογικός οργανισμός ανέφερε τα κριτήρια ένταξης τα οποία περιλαμβάνουν:^{2,4}

1. Σοβαρά συμπτώματα δύσπνοιας/σωματικής δραστηριότητας κατηγορίας NYHA III-IV
2. Σοβαρή καρδιακή δυσλειτουργία με παρουσία ενός τουλάχιστον από τα παρακάτω: ▪ Μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (Left ventricular ejection fraction - LVEF $\leq 30\%$) ▪ Ανεπάρκεια δεξιάς κοιλίας ▪ Μη χειρουργήσιμες καρδιακές βαλβίδες – βαλβιδοπάθειες ▪ Συγγενείς καρδιοπάθειες χωρίς δυνατότητα επέμβασης ▪ Σοβαρή δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας ή δομικές ανωμαλίες και παρατεταμένα ή συνεχώς αυξανόμενα επίπεδα BNP ή NT-proBNP
3. Τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω: ▪ Χαμηλή καρδιακή παροχή με ανάγκη για χορήγηση ενδοφλέβιων ινóτροπων ή αγγειοδραστικών φαρμάκων ▪ Ανάγκη από ενδοφλέβια χορήγηση μεγάλων δόσεων διουρητικών φαρμάκων λόγω συχνών επεισοδίων πνευμονικής ή συστηματικής συμφόρησης ▪ Αρρυθμίες επικίνδυνες για τη ζωή ▪ Περισσότερες από μία εισαγωγές σε νοσοκομείο ως επείγον απρογραμματίστα τους τελευταίους 12 μήνες.
4. Καρδιολογικής προέλευσης σοβαρή μείωση στην ικανότητα άσκησης που καθιστά αδύνατη την πραγματοποίηση του τεστ των 6 λεπτών περπατήματος ($<300\text{m}$) ή μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου $\text{pVO}_2 < 12\text{mL/Kg/min}$ ή $<50\%$ από την αναμενόμενη τιμή (predicted value)

Πέραν του διαχωρισμού σε στάδια της ΚΑ προκύπτει μια επιπλέον κατηγοριοποίηση μέσω της μέτρησης του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας με πιο σύνηθες μέσο υπολογισμού να είναι το υπερηχογράφημα καρδιάς. Έτσι διακρίνεται σε καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (Heart Failure with preserved Ejection Fraction - Hfpef, LVEF $\geq 50\%$), ΚΑ ήπια μειωμένου κλάσματος εξώθησης (Heart Failure with mildly reduced Ejection Fraction - HfmrEF, LVEF 40–49%) και ΚΑ με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (Heart Failure with reduced Ejection Fraction - HfrEF, LVEF $< 40\%$). Σε νέες αναλύσεις που έγιναν σε ασθενείς με Hfpef και HfmrEF στις οποίες συμπεριλαμβανόταν ασθενείς με κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας περίπου 40%-50% φάνηκε ότι η θεραπεία που ήταν περισσότερο ωφέλιμη για αυτούς τους ασθενείς ήταν παρόμοια με τη κατάλληλη θεραπεία σε μειωμένου κλάσματος καρδιακής ανεπάρκειας ασθενείς. Έτσι, τροποποιήθηκε το όνομα από ΚΑ μεσαίου εύρους (Heart Failure with mid-range Ejection Fraction) που ήδη υπήρχε σε ΚΑ με ήπια μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας⁴. Μέσω μίας συστηματικής έρευνας, βέβαια, φαίνεται ότι οι κατευθυντήριες οδηγίες της Αυστραλίας και της Νέας Ζηλανδίας δεν αποδέχονται τη ΚΑ ήπια μειωμένου κλάσματος εξώθησης καθώς θεωρείται ότι δεν αντικατοπτρίζει ένα καλώς καθορισμένο κλινικό πλαίσιο με συνέπεια να μην υπάρχουν και συγκεκριμένες προτάσεις αντιμετώπισης. Παρόλα αυτά, το κολλέγιο καρδιολογίας, ο αμερικάνικος καθώς και ο ευρωπαϊκός καρδιολογικός οργανισμός

την καρδιακή ανεπάρκεια με EF 40-49% την έχουν ορίσει ως ΚΑ ήπια μειωμένου κλάσματος εξώθησης.²

Το ποσοστό του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας συχνά αντικατοπτρίζει τις διαφορετικές αιτίες πρόκλησης ΚΑ, αφού παρατηρείται ότι ανάλογα με τη κατηγορία ΚΑ συναντάμε και άλλη παθογένεση. Έτσι, η ΚΑ με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας χαρακτηρίζεται συνήθως από διαστολική δυσλειτουργία, ενώ η ΚΑ με μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας από σημαντική συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Αντικειμενικές ενδείξεις δομικών και λειτουργικών διαταραχών με συνοδό διαστολική δυσλειτουργία ή και αυξημένες πιέσεις πλήρωσης της αριστερής κοιλίας καθώς και πιθανές αυξημένες μετρήσεις τιμών του νατριουρικού πεπτιδίου συνάδουν με ΚΑ με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας⁴. Οι αιτίες της διαστολικής δυσλειτουργίας είναι συχνά αποτέλεσμα παχυσαρκίας, χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας και διαταραχών όπως καρδιακή αμυλοείδωση. Αντίστοιχα, στη ΚΑ με χαμηλό κλάσμα εξώθησης, η συστολική δυσλειτουργία φαίνεται να προκύπτει ως δευτερογενής συνέπεια σε μυοκαρδιακή βλάβη, για παράδειγμα μετά από ένα οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, καθώς και από μυοκαρδιοπάθειες και βαλβιδοπάθειες.¹

Δεξιά καρδιακή Ανεπάρκεια

Η ΚΑ μπορεί να είναι αποτέλεσμα δεξιάς καρδιακής δυσλειτουργίας. Η λειτουργία της δεξιάς κοιλίας εξαιτίας υπερφόρτωσης όγκου ή πίεσης μπορεί να διαταραχθεί με αποτέλεσμα την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας. Αν και, η πιο συνήθης αιτία πρόκλησης χρόνιας δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας είναι λόγω δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας σε συνδυασμό με πνευμονική υπέρταση, υπάρχουν και επιπλέον λόγοι που την προκαλούν όπως βαλβιδοπάθειες, έμφραγμα του μυοκαρδίου και μυοκαρδιοπάθεια δεξιάς κοιλίας αρρυθμιολογικής αιτιολογίας (Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy-ARVC). Η διάγνωση της δεξιάς ΚΑ γίνεται συνήθως με τη χρήση υπερήχου καρδιάς μέσω της μέτρησης της δεξιάς καρδιακής λειτουργίας, πιο συγκεκριμένα με μέτρηση της μετατόπισης του πλάγιου τμήματος του δακτυλίου της τριγλώχινας βαλβίδας (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion-TAPSE), της κλασματικής μεταβολής της επιφάνειας της δεξιάς κοιλίας (Fractional area change- FAC) και με τη χρήση doppler απεικόνιση της συστολικής ταχύτητας του δακτυλίου της τριγλώχινας βαλβίδας (RV s'). Για τη φλεβική συμφόρηση που συνήθως προκαλείται κατά την δεξιά ΚΑ χρησιμοποιούνται ως πρώτη γραμμή διουρητικά φάρμακα που βοηθούν στην αποσυμφόρηση, ενώ σε περιπτώσεις αιμοδυναμικής αστάθειας και χαμηλής καρδιακής παροχής χρησιμοποιούνται νοραδρεναλίνη ή και ινότροπα φάρμακα⁴.

Οξεία και Χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια

Ένας ακόμη διαχωρισμός που προκύπτει στα είδη της καρδιακής ανεπάρκειας είναι η οξεία καρδιακή ανεπάρκεια (Acute heart failure- AHF) και η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (Chronic heart failure- CHF). Η οξεία ΚΑ παρουσιάζεται με αιφνίδιας έναεξης συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας τα οποία είναι έντονα και συνήθως οδηγούν το άτομο στο να ζητήσει άμεση ιατρική βοήθεια με συνέπεια την πιθανή επείγουσα εισαγωγή του σε νοσοκομείο για να αντιμετωπισθεί με τις κατάλληλες θεραπείες. Μάλιστα, υπολογίζεται ότι άνω των 65 ετών η εισαγωγή σε νοσοκομείο λόγω οξείας ΚΑ αποτελεί μια από τις κυρίαρχες αιτίες νοσηλείας και συνδέεται με μεγαλύτερα ποσοστά επαναλαμβανόμενων εισαγωγών και θνητότητας. Φαίνεται λοιπόν στατιστικά ότι περίπου 4% - 10% να είναι η ενδονοσοκομειακή θνητότητα, ενώ στον πρώτο χρόνο μετά το εξιτήριο από το νοσοκομείο η θνητότητα κυμαίνεται μεταξύ 25% με 30%⁴.

Η χρόνια ΚΑ αποτελεί την ήδη εγκατεστημένη και διαγνωσμένη κατάσταση του συνδρόμου αλλά χαρακτηρίζεται επίσης όταν η έναρξη των συμπτωμάτων γίνεται σταδιακά. Για να γίνει η διάγνωση ως χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια θα πρέπει να παρατηρούνται σημεία και συμπτώματα ΚΑ όπως και καρδιακή δυσλειτουργία. Κύρια συμπτώματα που έχουν οι ασθενείς που πάσχουν είναι η δύσπνοια, η

κόπωση καθώς και το πρήξιμο των κάτω άκρων. Παράγοντες που είναι πιθανότεροι να οδηγήσουν σε χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια φαίνεται να αποτελούν⁴:

- Προηγούμενο Έμφραγμα του μυοκαρδίου
- Στεφανιαία Νόσος
- Αρτηριακή Υπέρταση
- Σακχαρώδης Διαβήτης
- Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια
- Αλκοολισμός
- Καρδιοτοξική Χημειοθεραπεία
- Οικογενειακό ιστορικό αιφνίδιου θανάτου ή μυοκαρδιοπάθειας.

Σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια πολλές φορές μπορεί να προκύψει ένα επεισόδιο οξείας απορρύθμισης της ΚΑ με αποτέλεσμα τη πιθανότητα εισαγωγής του ατόμου στο νοσοκομείο ή θεραπεία με ενδοφλέβια χορήγηση διουρητικών φαρμάκων σε κάποια νοσοκομειακή δομή. Αυτό το επεισόδιο οξείας απορρύθμισης συγκαταλέγεται στην οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και χαρακτηρίζεται ως οξεία μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια (Acute decompensated HF – ADHF).

Παράγοντες κινδύνου Καρδιακής Ανεπάρκειας:

Συνοπτικά οι παράγοντες κινδύνου πρόκλησης ΚΑ είναι οι παρακάτω:

- Στεφανιαία νόσος
- Υπέρταση
- Έμφραγμα του Μυοκαρδίου
- Μυοκαρδιοπάθειες
- Βαλβιδοπάθειες
- Σακχαρώδης Διαβήτης
- Παχυσαρκία
- Κάπνισμα
- Αρρυθμίες
- Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια
- Αλκοολισμός
- Ηλικία
- Υπνική Άπνοια
- Δυσλειτουργίες του Θυρεοειδούς Αδένα
- Οικογενειακό ιστορικό και κληρονομικότητα

Η καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να εκδηλωθεί στις περισσότερες νόσους της καρδιάς, έτσι οι παράγοντες κινδύνου είναι κοινοί και διαφοροποιείται η βαρύτητά τους αναλόγως με την ηλικία, τη φυλή και την εθνικότητα. Υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, υπερχοληστερολαιμία αλλά και κάπνισμα και καθιστικός τρόπος ζωής αποτελούν κύριους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας είτε αυτοί συνδέονται έμμεσα με στεφανιαία νόσο των αγγείων (ΣΝ) είτε ακόμη και άμεσα όπως στο σακχαρώδη διαβήτη ή τη παχυσαρκία που φαίνεται να προκαλούν ΚΑ μέσω διαφόρων μονοπατιών. Η στεφανιαία νόσος συσχετίζεται αρκετά με την καρδιακή ανεπάρκεια ειδικά στην περίπτωση σοβαρών εμφραγμάτων του μυοκαρδίου (ΕΜ) τα οποία δημιουργούν κοιλιακές ουλές και αναδιαμόρφωση της καρδιάς, γεγονότα που συμβάλουν στην εμφάνιση ΚΑ. Η διαδικασία από την οποία προκύπτει συνήθως η στεφανιαία νόσος αφορά τα στεφανιαία αγγεία που τροφοδοτούν την καρδιά και την δυσλειτουργία αυτών λόγω συνήθως είτε σχηματισμένης αθηρωματικής πλάκας που μπλοκάρει τα αγγεία είτε πάχυνσης των τοιχωμάτων των αγγείων με αποτέλεσμα τη μείωση της ροής του αίματος. Παρότι την τελευταία δεκαετία έχει μειωθεί η συχνότητα των σοβαρών εμφραγμάτων παρατηρείται ότι δεν υπάρχει αναλογική μείωση των εμφραγμάτων που προκαλούν ΚΑ, με συνέπεια

να πιστεύεται ότι ταυτόχρονα παίζουν ρόλο και άλλοι μηχανισμοί στη πρόκληση ΚΑ μετά από ένα έμφραγμα του μυοκαρδίου.²

Οι παραπάνω παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου πολλές φορές συνυπάρχουν και αλληλοεπιδρούν μεταξύ τους αυξάνοντας έτσι την πιθανότητα να εξελιχθεί το σύνδρομο. Η ίδια πεποίθηση κυριαρχεί όσο αφορά επίσης και τη πολλαπλή συννοσηρότητα που τη συναντάμε κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς. Στα νεότερα ηλικιακά άτομα, σε αντίθεση, ισχυρές ενδείξεις υποστηρίζουν ότι σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση ΚΑ διαδραματίζουν οι καρδιομεταβολικοί παράγοντες, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η παχυσαρκία. Ο διαβήτης, ειδικά ο αρρυθμιστος, προκαλώντας βλάβες σε αγγεία και σε νεύρα αυξάνει την πιθανότητα κινδύνου εμφάνισης κάποιας καρδιολογικής νόσου και κατά συνέπεια καρδιακής ανεπάρκειας. Αντίστοιχα, η παχυσαρκία συμβάλλει στην εμφάνιση υπέρτασης, υπνικής άπνοιας όπως και διαβήτη καθώς λόγω του αρκετά αυξημένου σωματικού βάρους η καρδιά στρεσάρετε επιπλέον ώστε να μπορέσει να ανταπεξέλθει στις απαιτήσεις με συνέπεια την αύξηση κινδύνου ΚΑ.²

Όπως η παχυσαρκία, έτσι και η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να οδηγήσει σε υπέρταση ή διαβήτη όποτε και να αυξήσει την πιθανότητα καρδιακής ανεπάρκειας, ενώ επίσης εξαιτίας της νεφρικής δυσλειτουργίας κατακρατούνται υγρά και προκαλείται ανισορροπία στις συγκεντρώσεις των ηλεκτρολυτών με συνέπειες συμφόρησης και μεταβολικές διαταραχές που επιδεινώνουν το σύνδρομο της καρδιακής ανεπάρκειας. Όσο αφορά τις βαλβιδοπάθειες επηρεάζεται η ροή του αίματος σε διαφορετικό βαθμό ανάλογα με τη δυσλειτουργία της βαλβίδας είτε αυτή έχει προκύψει από συγγενή ανωμαλία είτε είναι επίκτητη με αποτέλεσμα να προκαλεί ΚΑ. Τέλος, οι καρδιακές αρρυθμίες δείχνουν ότι παίζουν ρόλο στην εκδήλωση ΚΑ, όμως αυτή η διαπίστωση αναμένεται να ερευνηθεί σε μεγαλύτερο βαθμό.²

Ως παράγοντες κινδύνου συνυπολογίζονται επίσης, οι μυοκαρδιοπάθειες προκληθείσες είτε από αμυλοείδωση είτε γενετικής προέλευσης. Η θεωρία αυτή, αν και δεν υπάρχουν αρκετά επιδημιολογικά δεδομένα, δείχνει να υποστηρίζεται ανεξάρτητα εάν αναφερόμαστε σε HfrEF ή σε HfrEF. Η αναδιαμόρφωση της καρδιάς που συμβαίνει μετά από ένα έμφραγμα συνοδευόμενη από αύξηση δεικτών φλεγμονής και ίνωσης (CRP- c αντιδρώσα πρωτεΐνη, ST2 υποδοχέας, galectin-γαλακτίνη) φαίνεται να συσχετίζεται με την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας. Πιο συγκεκριμένα, τα ινίδια αμυλοειδούς που σχηματίζονται προκύπτουν από μία μετάλλαξη της κληρονομικής αμυλοειδωσης ATTR (αμυλοειδές τρανσθυρετίνης) ή από έναν μηχανισμό που συχνά οφείλεται στη γήρανση του πληθυσμού ATTR αγρίου τύπου. Έτσι η λανθασμένη αναδίπλωση της τρανσθυρετίνης ή η προλευκωματίνη με την εναπόθεση τους στο μυοκάρδιο προκαλούν μυοκαρδιοπάθεια, με τη ATTR μυοκαρδιοπάθεια να έχει αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ΚΑ. Επιπλέον, υπολογίζεται ότι 10% με 15% των ηλικιωμένων ατόμων που πάσχουν από ΚΑ έχουν αδιάγνωστη αμυλοείδωση αγρίου τύπου στην οποία το υπέρηχοκαρδιογράφημα αλλά και η μαγνητική τομογραφία (MRI) καρδιάς βοηθούν υποστηρικτικά ενώ τη διάγνωση μπορεί να δώσει η μη επεμβατική πυρηνική απεικόνιση με την απουσία μίας μονοκλωνικής πρωτεΐνης. Στοιχεία που μπορούν να βοηθήσουν στην υποψία αμυλοείδωσης αγρίου τύπου είναι το σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα αλλά και η στένωση οσφυϊκού σπονδύλου. Τέλος, η αναγνώριση της γενετικής συνεισφοράς στην καρδιακή ανεπάρκεια βοηθά στην εντόπιση του γενετικού παράγοντα που παίζει καθοριστικό ρόλο στην κατανόηση καρδιολογικών συμπτωμάτων πριν καταλήξουμε σε ΚΑ. Η διατακτική μυοκαρδιοπάθεια που αποτελεί συνήθη αιτία πρόκλησης καρδιακής ανεπάρκειας φαίνεται να προκαλείται και μέσω γενετικής προέλευσης αφού μετά τον γενετικό έλεγχο ασθενών με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια στο 15% με 40% εντοπίστηκε μια μετάλλαξη ένοχη για τη εμφάνιση της νόσου εξαρτώμενη βέβαια από το αν έχουμε οικογενή ή σποραδική μυοκαρδιοπάθεια. Σε οικογενή έκφανση της νόσου οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν το γενετικό έλεγχο όλων των συγγενών 1^{ου} βαθμού, ενώ σε σποραδική δεν είναι απαραίτητο.²

Εξέλιξη και Διάγνωση

Η διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας βασίζεται σε ένα σύνολο κλινικών σημείων και συμπτωμάτων σε συνδυασμό με τον έλεγχο διαφόρων βιοχημικών και αιμοδυναμικών παραμέτρων. Οι κατευθυντήριες οδηγίες των AHA/ACC/HFSA-Heart Failure Society of America 2022 και του European Society of Cardiology - ESC 2021 ακολουθούν την ίδια γραμμή διάγνωσης της ΚΑ μέσω της οποίας πέραν της κλινικής διεργασίας ταξινόμησης, ακολουθεί η μέτρηση του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (BNP), του N τύπου τερματικού νατριουρητικού πεπτιδίου (N-terminal pro B-type natriuretic peptide - NT-proBNP) καθώς και άλλων εξετάσεων όταν αυτό κριθεί απαραίτητο. Αφού επιβεβαιωθεί η διάγνωση της ΚΑ, ανάλογα με το στάδιο που βρίσκεται και το διαχωρισμό βάση του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας σχηματίζεται ένα πλάνο αντιμετώπισης αναλόγως με τις ανάγκες του εκάστοτε ασθενούς.³

Το ιατρικό ιστορικό του ασθενούς καθώς και η κλινική εξέταση δε παύουν να αποτελούν καθοριστικούς τρόπους που συμβάλουν στη διάγνωση της ΚΑ αλλά και στο να μας δίνουν πληροφορίες σχετικές με τον μηχανισμό δημιουργίας του συνδρόμου. Παραδείγματα των αντλούμενων πληροφοριών που συσχετίζονται με τη διάγνωση αποτελούν τα παρακάτω:³

- Γνωστή μυοκαρδιοπάθεια με ή χωρίς οικογενειακό ιστορικό (Μέσω των AHA/ACC/HFSA/ESC συνιστάται γενετικός έλεγχος στους συγγενείς πρώτου βαθμού όταν πρόκειται για κληρονομούμενη μυοκαρδιοπάθεια)
- Προηγούμενο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου
- Στεφανιαία νόσος
- Σακχαρώδης Διαβήτης
- Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ)
- Γνωστός καρκίνος με καρδιοτοξική χημειοθεραπεία
- Αλκοολισμός

Αντίστοιχα, κατά τη κλινική εξέταση αντλούνται στοιχεία και γίνεται παρατήρηση συμπτωμάτων, κυρίως συσχετιζόμενα με τη συμφόρηση, που βοηθούν στη διάγνωση όπως:³

- Ορθόπνοια
- Οίδημα
- Διάταση σφαγίτιδας
- Τρίτος καρδιακός ήχος
- Ηπατοσφαγιτιδικό αντανακλαστικό
- Δύσπνοια
- Παχυσαρκία
- Παροξυσμική νυχτερινή δύσπνοια

Παρατηρείται, λοιπόν, ότι και στις αμερικάνικες αλλά και στις ευρωπαϊκές οδηγίες των τελευταίων ετών η διάγνωση στηρίζεται και προκύπτει κατά κύριο λόγο από το ιατρικό ιστορικό τη κλινική εξέταση αλλά και την πιθανή κληρονομικότητα. Η καταγραφή ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) 12 απαγωγών, η ακτινογραφία θώρακος, η ανάλυση εξετάσεων αίματος που μας βοηθούν για παράδειγμα στην εύρεση μυοκαρδιακής βλάβης ή στην πιθανότητα πρόκλησης αρρυθμίας καθώς και το διαθωρακικό υπέρηχοκαρδιογράφημα (Transthoracic Echocardiography-TTE) αποτελούν εξετάσεις που συστήνονται μέσω των κατευθυντήριων οδηγιών των AHA/ACC/HFSA/ESC ως βασικές και ικανές εξετάσεις που συμβάλουν στη διάγνωση της ΚΑ.³

Η ιδιαίτερη σημασία του BNP/NT-ProBNP αναφέρεται στις κατευθυντήριες οδηγίες αμερικάνικων και ευρωπαϊκών οργανισμών καθώς χαρακτηρίζεται από υψηλή ευαισθησία και μπορεί να μας βοηθήσει να αποκλείσουμε την ύπαρξη ΚΑ σε μία επείγουσα κατάσταση. Στις κατευθυντήριες οδηγίες των ACC/AHA/HFSA του 2022 αναφέρεται δε, ότι συνιστάται η μέτρηση του εγκεφαλικού νατριουρητικού

πεπτιδίου αφού αποσκοπεί και στην διαστρωμάτωση κίνδυνου σχηματισμού ΚΑ καθώς και στη πρόγνωση του συνδρόμου. Βέβαια, η αύξηση της μέτρησης του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου μπορεί να έχει προκληθεί και από διαφορετικό αίτιο καρδιολογικό ή μη. Αύξηση του BNP, λοιπόν, παρατηρείται και εξαιτίας:³

- Οξέως στεφανιαίου συνδρόμου
- Πνευμονικής εμβολής
- Μυοκαρδίτιδας
- Βαλβιδοπάθειας
- Νεφρικής νόσου
- Αναιμίας

Επιπλέον, προσφορά στη διάγνωση της ΚΑ λαμβάνεται από την απεικόνιση καρδιακού μαγνητικού συντονισμού (Cardiac magnetic resonance imaging -CMRI). Από τις οδηγίες ευρωπαϊκών και αμερικάνικων οργανισμών απορρέεται ότι η μαγνητική καρδιάς δίνει καλύτερη εικόνα όταν στον υπέρηχο καρδιάς δεν προκύπτει η επιθυμητή απόδοση λόγω χαμηλής ποιότητας της εικόνας. Ωστόσο, ο ευρωπαϊκός οργανισμός καρδιολογίας συνιστά τη χρησιμοποίηση της μαγνητικής απεικόνισης της καρδιάς και με διαφορετικούς τρόπους όπως για:³

- Χαρακτηρισμό της μορφολογίας της καρδιάς σε υποψία διηθητικής νόσου
- Νόσος Fabry
- Μυοκαρδίτιδα
- Διατατική Μυοκαρδιοπάθεια (Διάκριση ισχαιμικής ή μη-ισχαιμικής μυοκαρδιακής βλάβης)

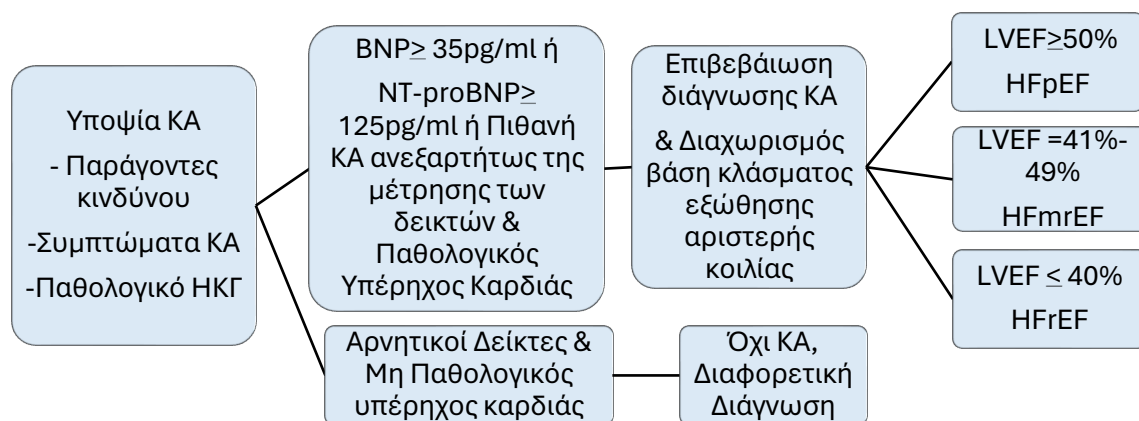
Εκτός από την μαγνητική απεικόνιση, η αξονική τομογραφία (Computed tomography-CT) των στεφανιαίων αγγείων αποτελεί μια μέθοδο που συντελεί στη διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας και πραγματοποιείται ακόμη και σε ασθενείς με στηθάγχη ανεξάρτητα από τη λήψη των απαραίτητων φαρμάκων που ήδη λαμβάνουν, σύμφωνα με οδηγίες του ESC. Αντιθέτως, το σπινθηρογράφημα καρδιάς (SPECT), ο υπέρηχος καρδιάς υπό στρες (Stress echocardiography) αλλά και η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET scan) είναι εξετάσεις οι οποίες δε συστήνονται αυστηρά αλλά προτιμάται η χρησιμοποίησή τους σε ασθενείς με γνωστή στεφανιαία νόσο. Παρόλες τις διαγνωστικές μεθόδους που ήδη αναφέρθηκαν, σε περιπτώσεις ασθενών με συνεχή επεισόδια στηθάγχης χωρίς κλινική βελτίωση υπό ήδη υπάρχουσα φαρμακευτική αγωγή, συνιστάται από τις κατευθυντήριες οδηγίες του ESC ως κύρια μέθοδος εκλογής η επεμβατική αγγειογραφία.³

Υπάρχουν, επίσης, εξετάσεις οι οποίες δεν αποσκοπούν άμεσα στη διάγνωση αλλά στην πλέον εξέλιξη του συνδρόμου όπως το τεστ καρδιοπνευμονικής άσκησης (CPET), το οποίο αξιολογεί την ικανότητα άσκησης και προβλέπει τη πορεία της ΚΑ και συστήνεται ως υψηλής εκλογής εξέταση για τη χρήση σε προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια και σε μεταμόσχευση καρδιάς από αμερικάνικους και ευρωπαϊκούς οργανισμούς καρδιολογίας. Τέλος, η βιοψία καρδιάς δε πραγματοποιείται ως εξέταση ρουτίνας εξαιτίας κυρίως των πολλαπλών επιπλοκών που μπορεί να προκύψουν, όπως σχηματισμός κάποιου θρόμβου, διάτρηση και επιπωματισμός. Συμπερασματικά, η διάγνωση της ΚΑ αποτελείται από ένα σύνολο εξετάσεων κλινικών, απεικονιστικών και εργαστηριακών. Κατά κύριο λόγο, η αρχική διάγνωση στηρίζεται στο ιατρικό ιστορικό, την κλινική εξέταση, τη κληρονομικότητα, τη μέτρηση εξετάσεων αίματος και του νατριουρητικού πεπτιδίου, το ηλεκτροκαρδιογράφημα αλλά και τον υπέρηχο καρδιάς. Ωστόσο, φαίνεται ότι υπάρχουν πλέον στη διάθεση μας αρκετές επιπλέον εξετάσεις που βοηθούν στην διάγνωση αλλά και την εξέλιξη της ΚΑ.³

Διάγνωση HFpEF, HFmrEF, HFrEF

Γενικότερα, ο αλγόριθμος της διάγνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας στηρίζεται εξ αρχής σε σημεία και συμπτώματα ΚΑ, σε πιθανούς παράγοντες κίνδυνου καθώς και σε μη φυσιολογικά ευρήματα στο ηλεκτροκαρδιογράφημα καρδιάς. Από τη στιγμή που υπάρχουν αυτές οι υποψίες γίνεται λήψη και μέτρηση των εργαστηριακών εξετάσεων με οδηγό το BNP και το NT-proBNP που μας βοηθούν στη

διάγνωση. $\text{BNP} \geq 35 \text{ pg/ml}$ ή $\text{NT-proBNP} \geq 125 \text{ pg/ml}$ ή μεγάλη υποψία ΚΑ ακόμη και αν δεν είναι διαθέσιμη η μέτρηση των δεικτών με ταυτόχρονα ευρήματα μη φυσιολογικά στο ΗΚΓ επιβεβαιώνουν τη διάγνωση της ΚΑ, ενώ βάση και των μετρήσεων στον υπέρηχο καρδιάς διαχωρίζεται και σε κατηγορία αναλόγως με το ποσοστό του κλάσματος εξώθησης. Σε περίπτωση που δεν υφίστανται οι παραπάνω παράμετροι θετικοί δεν είναι πιθανή διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας.⁴



Σχήμα 1 - Αλγόριθμος διάγνωσης ΚΑ

Στη καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας-HfprEF η διάγνωση πολλές φορές κυμαίνεται παρά το γεγονός ότι υπάρχουν πλέον αρκετοί αλγόριθμοι, που έχουν δοκιμαστεί σε ποικίλες κλινικές μελέτες, ικανοί να οδηγήσουν στην διάγνωση. Δυο από αυτούς τους αλγόριθμους αποτελούν, οι οποίοι βασίζονται σε σκορ, οι H₂FPEF και HFA-PEFF και συστήνονται και οι δυο για τη διάγνωση της HfprEF με τη διαφορά ότι αναλόγως με το σκορ που χρησιμοποιείται διαφοροποιούνται οι ασθενείς που θεωρείται ότι πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης ή ότι απαιτούνται επιπλέον εξετάσεις. Επίσης, κάθε περίπτωση διαφοροποιείται καθώς δεν είναι πάντα δυνατή η πρόσβαση σε όλα τα εξιδεικευμένα τεστ, για αυτό το λόγο και αναφέρεται ότι η διάγνωση κυμαίνεται. Έτσι, προτείνεται μια πιο απλή προσέγγιση της κατάστασης μέσω εξετάσεων και συνθηκών διαθέσιμων στους περισσότερους θεράποντες. Κάποια από τα κριτήρια που βοηθούν στην διάγνωση της ΚΑ με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης αποτελούν:^{5,6}

- Το μέγεθος του αριστερού κόλπου (Left Atrium – LA, $\text{LA} > 32 \text{ mL/m}^2$), η ταχύτητα E μιτροειδούς βαλβίδας (mitral E velocity $> 90 \text{ cm/s}$), η ταχύτητα του διαφράγματος (septal e' velocity $< 9 \text{ cm/s}$) και η αναλογία E/e0 ratio > 9 , στοιχεία πέρα από τα οποία αυξάνεται αρκετά ο καρδιαγγειακός θάνατος.
- Συμπτώματα ΚΑ
- $\text{LVEF} \geq 50\%$
- Αντικειμενικές λειτουργικές ή και δομικές βλάβες του μυοκαρδίου με παρουσία αριστερής διαστολικής δυσλειτουργίας ή αυξημένων πιέσεων πλήρωσης της αριστερής κοιλίας συμπεριλαμβανομένου της αύξησης των τιμών του εγκεφαλικού νατριουρετικού πεπτιδίου.

Σε περιπτώσεις στις οποίες η διάγνωση δεν είναι σίγουρη συνιστάται να γίνονται επιπλέον εξετάσεις, όπως τεστ καρδιοπνευμονικής άσκησης για να γίνει πιθανή διαφοροδιάγνωση της δύσπνοιας με την επιβεβαίωση της μείωσης της ικανότητας άσκησης. Επιπλέον εξετάσεις που θα στηρίξουν θετικά ή όχι την διάγνωση πραγματοποιούνται και όταν ο υπέρηχος καρδιάς και οι αιματολογικές εξετάσεις είναι διφορούμενες. Μεγαλύτερη βεβαιότητα στη διάγνωση απορρέει από τη αιμοδυναμική επεμβατική εξέταση όπου γίνεται μέτρηση της πίεσης ενσφύγωσης των πνευμονικών τριχοειδών επεμβατικά (Pulmonary capillary wedge pressure- PCWP) και της τελοδιαστολικής πίεσης της αριστερής κοιλίας (Left Ventricular end-diastolic pressure). $\text{PCWP} \geq 15 \text{ mmHg}$ σε κατάσταση ηρεμίας ή $\text{PCWP} \geq 25 \text{ mmHg}$ κατά την άσκηση ή τελοδιαστολική πίεση αριστερής κοιλίας $\geq 16 \text{ mmHg}$ θεωρούνται ικανές διαγνωστικές τιμές. Ωστόσο, επειδή δεν είναι μια μέθοδος διαθέσιμη σε όλους τους θεράποντες , η

επιστημονική κοινότητα βασίζεται στο γεγονός ότι συνήθως όσο μεγαλύτερη είναι η μη επεμβατική μέτρηση των πιέσεων πλήρωσης της αριστερής κοιλίας τόσο πιθανότερη και η διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας.^{5,6}

Στη καρδιακή ανεπάρκεια με ήπια μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας-HFmrEF φαίνεται να ακολουθείται ο αλγόριθμος διάγνωσης της ΚΑ που παρατίθεται στο Σχήμα 1 παραπάνω, ο οποίος ισχύει και για τις τρεις κατηγορίες διαχωρισμού ΚΑ που διακρίνονται αναλόγως με το ποσοστό του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας. Για να τεθεί η διάγνωση είναι απαραίτητο να παρατηρούνται συμπτώματα και σημεία καρδιακής ανεπάρκειας και υπερηχογράφημα καρδιάς στο οποίο η μέτρηση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας να κυμαίνεται μεταξύ 41% και 49%, δηλαδή ήπια μειωμένο. Η αύξηση των δεικτών στο αίμα του BNP/ NT-proBNP αποτελεί επίσης χαρακτηριστικό που βοηθά στη διάγνωση, χωρίς όμως να είναι απαραίτητο, καθώς και οποιοδήποτε στοιχείο που αποδεικνύει κάποια δομική βλάβη της καρδιάς όπως το αυξημένο μέγεθος του αριστερού κόλπου, υπερτροφία της αριστερής κοιλίας ή ακόμη και αυξημένες μετρήσεις πλήρωσης της αριστερής κοιλίας. Σε γενικό πλαίσιο ο μέσος όρος των ασθενών με HfmrEF δείχνει ότι έχει χαρακτηριστικά και στοιχεία τα οποία τείνουν να είναι περισσότερο παρόμοια με αυτά των ασθενών με HfrEF παρά με αυτά που διακρίνουν τους ασθενείς με HfrEF. Έτσι πιο συχνά στη κατηγορία αυτή παρατηρούνται άνδρες κυρίως νέοι που πολύ πιθανόν είναι να πάσχουν από στεφανιαία νόσο των αγγείων, ενώ δυσκολότερα παρατηρούνται άτομα με κολπική μαρμαρυγή και μη καρδιακής προέλευσης συννοσηρότητες. Ωστόσο, παρά τα κοινά στοιχεία με την καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, σε επείγουσα κατάσταση η θνησιμότητα των ασθενών με ήπια μειωμένο κλάσμα είναι μικρότερη και μεγαλύτερη από τους ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης.⁷

Στη καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας – HfrEF η διάγνωση βασίζεται στον αλγόριθμο της καρδιακής ανεπάρκειας που παρουσιάζεται στο Σχήμα 1, με τη διαφορά ότι για να χαρακτηριστεί ως μειωμένο το κλάσμα εξώθησης είναι $EF \leq 40\%$. Η γνωμάτευση προέρχεται κυρίως ως απεικονιστικό συμπέρασμα του υπερήχου καρδιάς, ωστόσο εάν μέσω υπερήχου καρδιάς δε μπορεί να διευκρινιστεί το ποσοστό του κλάσματος τότε μπορούν να βοηθήσουν η μαγνητική απεικόνιση καρδιάς ή πιο σπάνια και πυρηνικής απεικόνισης τεχνικές.⁸

Διάγνωση Οξείας Καρδιακής Ανεπάρκειας, Χρόνιας Καρδιακής Ανεπάρκειας

Η διαγνωστική προσέγγιση της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας ξεκινά με την πρώτη επαφή του ασθενή και βάση κλινικών, απεικονιστικών, εργαστηριακών και άλλων εξετάσεων σχεδιάζεται το πλάνο αντιμετώπισης. Αρχικά, λαμβάνεται το ιατρικό ιστορικό και παρατηρείται η παρουσία σημείων ή και συμπτωμάτων που φέρουν την υποψία οξείας ΚΑ. Διεργασίες όπως , ΗΚΓ, παλμική οξυμετρία, υπέρηχος καρδιάς, βασικές εργαστηριακές εξετάσεις αίματος, ακτινογραφία θώρακος και μέτρηση νατριουρητικών πεπτιδίων, βοηθούν στην διάγνωση. Πιο συγκεκριμένα, τιμές νατριουρητικών πεπτιδίων $BNP \geq 100$ pg/ml, $NT-proBNP \geq 300$ pg/ml και $MR-proANP \geq 120$ pg/ml (Mid-regional-pro atrial natriuretic peptide) σε συνδυασμό με τις απεικονιστικές εξετάσεις επιβεβαιώνουν την διάγνωση της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας. Σε περίπτωση που δεν είναι δυνατή η μέτρηση πεπτιδίων στο πλάσμα του αίματος η ακτινογραφία θώρακος και ο υπέρηχος πνευμόνων αναδεικνύοντας συμφόρηση ή και πιθανή λοίμωξη μπορεί επίσης να κατευθύνει τον θεράποντα στη διάγνωση. Μία ακόμη εργαστηριακή εξέταση που μπορεί να συνεισφέρει είναι η τροπονίνη, η οποία βέβαια είναι αυξημένη στα περισσότερα οξεία καρδιαγγειακά σύνδρομα όμως ταυτόχρονα είναι χρήσιμη αφού στα περισσότερα περιστατικά οξείας ΚΑ βρίσκεται αυξημένη.⁴

Η διαγνωστική προσέγγιση της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας βασίζεται στον αλγόριθμο του σχήματος 1, ενώ φαίνεται πιθανότερο να παρουσιάζεται μετά από ιστορικό οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου, καρδιαγγειακών νοσημάτων, αρτηριακής υπέρτασης, σακχαρώδη διαβήτη, χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας και των υπόλοιπων παραγόντων που αναφέρονται στους παράγοντες πρόκλησης

του συνδρόμου. Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται οι εξετάσεις που πραγματοποιούνται με σκοπό την διάγνωση της χρόνιας ΚΑ.^{4,9}

Ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών	Παθολογικό καρδιογράφημα με πιθανά ευρήματα: Κολπική μαρμαρυγή, Q κύματα, υπερτροφική αριστερή κοιλία, παρατεταμένο εύρος QRS
Μέτρηση Νατριουρητικών πεπτιδίων	BNP ≥ 35 pg/ml , NT-proBNP ≥ 125 pg/ml, MR-proANP ≥ 40 pmol/L Η μέτρηση πραγματοποιείται εάν οι δείκτες είναι διαθέσιμοι. Μικρότερες τιμές των προαναφερόμενων αποκλείουν συνήθως την διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας.
Διαθωρακικό Υπερηχοκαρδιογράφημα καρδιάς	Καθορισμός ποσοστού κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας, πληροφορίες για το μέγεθος και πιθανή υπερτροφία αριστερής κοιλίας, έλεγχος κίνησης τοιχωμάτων καρδιάς (πιθανή ανωμαλία στην κίνηση μπορεί να υποδηλώνει Στεφανιαία νόσο, σύνδρομο Takotsubo ή μυοκαρδίτιδα), πληροφορίες για την λειτουργία της δεξιάς κοιλίας, πνευμονική υπέρταση και έλεγχος λειτουργικής ικανότητας των βαλβίδων.
Ολοκληρωμένος αιματολογικός εργαστηριακός έλεγχος	Ολικός εργαστηριακός έλεγχος οργάνων/συστημάτων. Βασικές εξετάσεις όπως ουρία και κρεατινίνη ορού αίματος, ηλεκτρολύτες, εξετάσεις για ήπαρ και θυρεοειδή προτείνονται καθώς βοηθούν στη πιθανή διαφορετική διάγνωση από ΚΑ.
Ακτινογραφία θώρακος	Συνεισφέρει στο διαχωρισμό της αιτίας πρόκλησης της δύσπνοιας, όπως στην περίπτωση πνευμονικών διαταραχών. Επίσης, η ανάδειξη πιθανής ύπαρξης πνευμονικής συμφόρησης ή καρδιομεγαλίας ενισχύει την πιθανότητα καρδιακής ανεπάρκειας.

Μέθοδοι Αντιμετώπισης Καρδιακής Ανεπάρκειας

Η βάση της αντιμετώπισης σε όλα τα είδη της καρδιακής ανεπάρκειας στηρίζεται, αρχικά, στη φαρμακευτική αντιμετώπιση του συνδρόμου, εναλλακτικές μέθοδοι αποτελούν τη χρήση συσκευών και άλλων μη φαρμακολογικών επεμβάσεων προτιμάται όμως να στηρίζεται η αντιμετώπιση στη φαρμακευτική αγωγή και σε περίπτωση αδυναμίας διαχείρισης μόνο μέσω αγωγής να εξετάζονται τα ενδεχόμενα χρησιμοποίησης και των επιπλέον μεθόδων. Ανεξαρτήτου τρόπου αντιμετώπισης όλοι αποσκοπούν στους ίδιους στόχους, οι οποίοι είναι η βελτίωση της κλινικής κατάστασης του ασθενή, η μείωση της θνητότητας και μείωση των πολλαπλών εισαγωγών στα νοσοκομειακά ιδρύματα και ο περιορισμός της χειροτέρευσης της κατάστασης του ασθενή.⁴

Αντιμετώπιση HFrEF

Στη πρώτη γραμμή της φαρμακευτικής αντιμετώπισης της καρδιακής ανεπάρκειας με μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας υπάρχουν μια σειρά από φάρμακα όπου όλα έχουν αποδειχθεί ότι χρησιμεύουν στη μείωση νέων εισαγωγών λόγω ΚΑ και στη μείωση της θνητότητας είτε από καρδιαγγειακό αίτιο είτε από οποιοδήποτε άλλο αίτιο. Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) καθώς και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα διαμορφώνονται από τα παρακάτω φάρμακα και μέσω αυτών φαίνεται να βελτιώνεται η κατάσταση του ασθενή και το ποσοστό επιβίωσης. Τα φάρμακα αυτά είναι τα εξής:^{4,10,11}

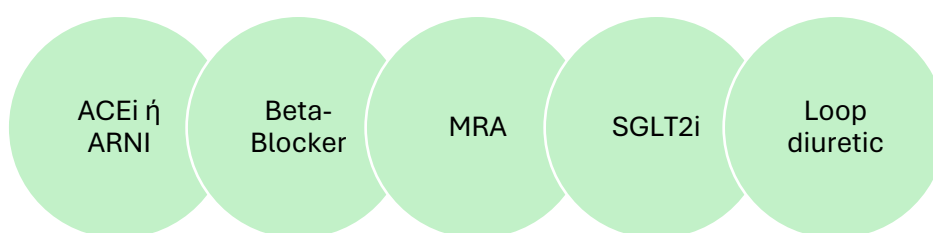
- Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (Angiotensin-converting enzyme inhibitor- ACE inhibitors)
- ή Υποδοχέας αγγειοτενσίνης / αναστολέας νεπριλυσίνης

(Angiotensin receptor /neprilysin inhibitor -ARNI)

- B- Αποκλειστής (Beta-Blocker)
- Ανταγωνιστές υποδοχέα αλατοκορτικοειδών (Mineralocorticoid receptor antagonist -MRA)

Ο συνδυασμός αυτών των φαρμάκων, ενός ACEi ή ARNI με beta-blocker και MRA, φαίνεται να αποτελεί τη βάση αντιμετώπισης της καρδιακής ανεπάρκειας εκτός και αν αντενδείκνυνται ή δεν είναι ανεκτά από τον ασθενή. Οι δόσεις αυτών προτιμάται να είναι τιτλοδοτημένοι βάση των αντίστοιχων κλινικών μελετών που έχουν πραγματοποιηθεί ή στη μέγιστη ανεκτή δόση ανάλογα με τον ασθενή. Οι κατευθυντήριες οδηγίες του ευρωπαϊκού οργανισμού καρδιολογίας προτείνουν , δε, ότι σε περίπτωση που ένας ασθενής παραμένει συμπτωματικός με τη χρήση ACEi, beta-blocker και MRA να αντικαθίσταται ο αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης με υποδοχέα αγγειοτενσίνης/αναστολέα νεπριλυσίνης. Ωστόσο, μεταξύ των δύο αυτών φαρμάκων, σε πρώτη γραμμή χρησιμοποιείται ACEi ενώ η χρήση του ARNI ως πρώτη γραμμή πριν τη χρήση ενός ACEi ακόμη συζητάτε. Μέσω των ερευνών που έχουν πραγματοποιηθεί όσο αφορά τον υποδοχέα αγγειοτενσίνης/ αναστολέα νεπριλυσίνης απορρέεται ότι παρά τα πολλαπλά κλινικά οφέλη, οι ασθενείς παρουσιάζουν συμπτωματική υπόταση πιο συχνά σε σχέση με αυτούς που λαμβάνουν ACEi και μπορεί επίσης να υπάρξει μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης ($eGFR \geq 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$). Έτσι, για τη χορήγηση ARNI επισημαίνεται να ελέγχεται η αρτηριακή πίεση (ΑΠ) και ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης να είναι $\geq 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$, ενώ σε περίπτωση εναλλαγής από ACEi σε ARNI θα πρέπει να υπάρχει ένα διάστημα διακοπής του πρώτου φαρμάκου από την αρχή του δεύτερου αντίστοιχα τουλάχιστον 36 ώρες για την ελάττωση της πιθανότητας εμφάνισης της επιπλοκής του αγγειοοιδήματος.^{4,10,11}

Σε ασθενείς που ήδη υπόκεινται σε θεραπεία με τον συνδυασμό των ACEi/ARNI, beta-blocker και MRA, είτε έχουν είτε όχι σακχαρώδη διαβήτη, συστήνεται να χορηγείτε ως επιπλέον στην αγωγή αναστολέας συμμεταφοράς νατρίου-γλυκόζης 2 (SGLT2 inhibitor). Τα SGLT2, εμπαγλιφλοζίνη και δαπαγλιφλοζίνη, όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με τον παραπάνω συνδυασμό φαρμάκων πρώτης γραμμής έχει αποδεχθεί ότι συνεισφέρουν στην μείωση της θνητότητας και στην βελτίωση της κατάστασης υγείας των ασθενών με ΚΑ και μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας. Κύρια βοηθητικά φάρμακα στη συνολική αγωγή αποτελούν και τα διουρητικά αγκύλης (loop diuretic), τα οποία βοηθούν στην αποσυμφόρηση του ασθενή λόγω της κατακράτησης υγρών που έχει προκληθεί από τη καρδιακή ανεπάρκεια. Συνοπτικά, όσο αφορά την φαρμακολογική αντιμετώπιση ατόμων με NYHA II-IV και EF<40% έχουμε:⁴



Εικόνα 1- Πρώτη γραμμή φαρμάκων αντιμετώπισης HFrEF

Στις κατηγορίες των προαναφερόμενων φαρμάκων ανήκουν οι παρακάτω φαρμακευτικές ουσίες:

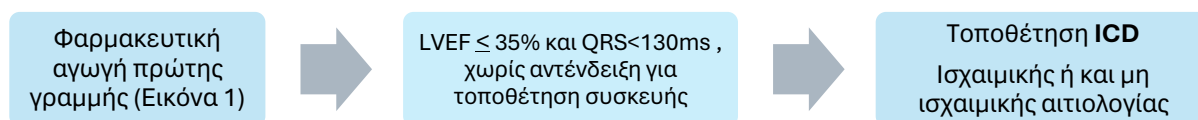
ACEi	Εναλαπρίλη, Ραμιπρίλη, Καπτοπρίλη, Λισινοπρίλη, Τρανδολαπρίλη
ARNI	Σακουμιπρίλη/Βαλσαρτάνη
Beta-Blockers	Βισοπρολόλη, Καρβεδιλόλη, Μετοπρολόλη, Νεπιβολόλη
MRAs	Επλερενόνη, Σπειρονολακτόνη
SGLT2 inhibitor	Εμπαγλιφλοζίνη, Δαπαγλιφλοζίνη

Τη παραπάνω φαρμακευτική αγωγή αναλόγως με την εξέλιξη του εκάστοτε ασθενή και τι μπορεί να λάβει η όχι, συμπληρώνουν επιπλέον φάρμακα που αποσκοπούν και αυτά στη μείωση της θνητότητας και μείωση των επιπλοκών οπότε και των επιπλέον εισαγωγών όπως επίσης και συσκευές που υποστηρίζουν αιμοδυναμικά τον ασθενή. Ένα είδος φαρμάκων που μπορούν να αντικαταστήσουν ένα ACEi ή ARNI σε περίπτωση που ένα άτομο είναι συμπτωματικό και δε μπορεί να λάβει κάποιο από αυτά, είναι οι αναστολείς των υποδοχέων αγγειοτενσίνης (Angiotensin receptor blocker – ARB). Βέβαια, το άτομο συνεχίζει και λαμβάνει beta-blocker και MRA ώστε να συμπληρώνεται ορθά η αγωγή. Οι αναστολείς των υποδοχέων αγγειοτενσίνης που δείχνουν ότι έχουν επίδραση σε ασθενείς με ΚΑ με μειωμένο κλάσμα εξώθησης είναι η καντεσартάνη, η βαλσαρτάνη και η λοσαρτάνη.^{4,10}

Μία άλλη δραστική ουσία η οποία συνεισφέρει στην ΚΑ είναι η ιβαμπραδίνη. Η ιβαμπραδίνη είναι μια ουσία που ρυθμίζει τη καρδιακή συχνότητα επιβραδύνοντας την, μέσω αναστολής του I_f καναλιού στο φλεβόκομβο και χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις που έχουμε συμπτωματικό ασθενή με φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό, καρδιακή συχνότητα σε κατάσταση ηρεμίας ≥ 70 σφύξεις/λεπτό και κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας $\leq 35\%$ για την ελάττωση των νέων εισαγωγών και τη μείωση της θνητότητας. Η λειτουργία της, όμως, είναι αποτελεσματική μόνο σε ασθενείς με φυσιολογική καρδιακή συχνότητα (Sinus rhythm- SR). Έτσι χρησιμοποιείται σε δυο περιπτώσεις, πρώτον όταν πάρα τη λήψη των κατάλληλων δόσεων ή ακόμη και της μέγιστης επιτρεπτής δόσης β-αποκλειστή είναι απαραίτητη για τη μείωση της καρδιακής συχνότητας και όταν υπάρχει αντένδειξη για τη λήψη β-αποκλειστή. Και στις δυο περιπτώσεις χορηγείται σε συνδυασμό με ACEi ή ARNI και MRA.⁴

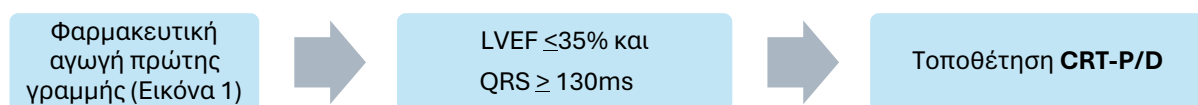
Τα διουρητικά φάρμακα, δηλαδή τα διουρητικά αγκύλης και τα θειαζιδικά διουρητικά (thiazide diuretic), εάν και συστήνονται για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων και των σημείων συμφόρησης του ασθενή και βελτιώνουν την δυνατότητα άσκησης φαίνεται να έχουν μικρό αριθμό μελετών που να αποδεικνύουν την προσφορά τους στην νοσηρότητα και τη θνητότητα σε ΚΑ με μειωμένο κλάσμα εξώθησης. Ωστόσο, η χρήση τους είναι να βοηθούν στην καλύτερη και περισσότερη αποβολή υγρών από το σώμα σε περιπτώσεις έντονης συμφόρησης και σε καθημερινή βάση για την αποφυγή της μη ανεκτής από τον οργανισμό συλλογής υγρών. Τα διουρητικά αγκύλης, σε σχέση με τα θειαζινικά διουρητικά, έχουν πιο έντονη και μικρότερης διάρκειας διούρηση όμως λόγω της διαδοχικής λειτουργίας τους στους νεφρούς επιδρούν καλύτερα σε περιπτώσεις αντίστασης στη διούρηση. Όταν η λήψη των διουρητικών φαρμάκων γίνεται από τον ίδιο τον ασθενή είναι συνετό να προϋπάρξει εκπαίδευση σε σχέση με σημεία και συμπτώματα αλλά και υπολογισμός του σωματικού βάρους σε καθημερινή βάση που θα πρέπει να παρατηρεί ώστε να ρυθμίζεται η δόση του φαρμάκου και να περιορίζονται η συμφόρηση του οργανισμού του. Επιπλέον διουρητική δράση αποδεικνύεται ότι έχουν και άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ΚΑ, αυτά είναι τα MRAs, ARNI και τα SGLT2. Τέλος, κατά βάση η φαρμακευτική αγωγή της HfrEF στηρίζεται στα παραπάνω φάρμακα όμως υπάρχουν και άλλες υποκατηγορίες φαρμάκων όπου στοχεύουν πιο συγκεκριμένα κάποιες ανάγκες των ασθενών όπως η διγοξίνη που μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενή με ΚΑ και κολπική μαρμαρυγή (Atrial fibrillation- AF) ή και σε κάποιες ομάδες ατόμων όπως η υδραλαζίνη και η δινιτρική ισοσορβίνη που χρησιμοποιούνται σε μαύρους ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξώθησης και διευρυμένη αριστερή κοιλία, NYHA III-IV, παρά τη κλασική θεραπεία με τα φάρμακα πρώτης γραμμής για τη μείωση θνητότητας και επιπλοκών.⁴

Πέραν της φαρμακευτικής αγωγής η αντιμετώπιση της HfrEF γίνεται και με κάποιες υποστηρικτικές συσκευές ενίοτε κατάλληλες για τον εκάστοτε ασθενή και τις ανάγκες του. Παρακάτω παρουσιάζονται κάποιες τεχνικές που πραγματοποιούνται, οι οποίες συνεισφέρουν στη μείωση των επανεισαγωγών σε νοσοκομειακές δομές και τη μείωση της θνητότητας σε επιλεγμένους ασθενείς καρδιακής ανεπάρκειας που παρουσιάζουν συγκεκριμένα συμπτώματα. Οι συσκευές αυτές αποτελούνται από τον εμφυτεύσιμο καρδιομετατροπέα απινιδωτή (Implantable cardioverter device – ICD), τη θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού με βηματοδότη (Cardiac resynchronization therapy Pacemaker – CRTP) και τη θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού με απινιδιστή (Cardiac resynchronization therapy defibrillator – CRTD).⁴



Εικόνα 2 - Αντιμετώπιση HFrEF με ICD

QRS= Τα επάρματα Q,R, και S στο ΗΚΓ



Εικόνα 3 - Αντιμετώπιση HFrEF με CRT-P/D

QRS = Τα επάρματα Q,R και S στο ΗΚΓ

Τα ποσοστά θανάτου ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια είναι μεγάλα και συχνά παρατηρείται ότι ο θάνατος επέρχεται ξαφνικά και σε ανύποπτο χρόνο. Παρά την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή που χορηγείται στα άτομα με ΚΑ οι υποστηρικτικές συσκευές που αναφέρθηκαν αυξάνουν τα ποσοστά επιβίωσης αφού είναι ικανές να προλαμβάνουν μια αρρυθμία, βραδυκαρδία ή και ασυστολία που μπορεί να προκύψουν. Ο ICD συνιστάται σε περίπτωση κοιλιακής αρρυθμίας που ταυτόχρονα προκαλεί αιμοδυναμική αστάθεια στον ασθενή, με την προϋπόθεση ότι μιλάμε για ασθενή που έχει προσδόκιμο επιβίωσης πάνω από έναν χρόνο και η αρρυθμία δεν έχει συμβεί σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου τις πρώτες 48 ώρες. Επίσης, συνιστάται σε περιπτώσεις ισχαιμικής και μη ισχαιμικής αιτιολογίας συμπτωματικής ΚΑ με NYHA II-III και αυξημένες πιθανότητες αιφνίδιου θανάτου. Υπάρχουν και άλλοι λόγοι εμφύτευσης απινιδωτή όπως σε ασθενείς που αναμένουν σε σύντομο χρονικό διάστημα να κάνουν μεταμόσχευση καρδιάς και έχουν πιθανότητες αιφνίδιου θανάτου, όμως κατά βάση συστήνεται στις παραπάνω περιπτώσεις.^{4,12}

Η θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού (Cardiac resynchronization therapy – CRT) χρησιμοποιείται με σκοπό τη μείωση της θνητότητας, της νοσηρότητας καθώς και της βελτίωσης της καρδιακής λειτουργίας άρα και των επικείμενων συμπτωμάτων. Υπάρχουν διάφοροι λόγοι βάσει των οποίων συστήνεται η θεραπεία με επανασυγχρονισμό, με κύριο λόγο ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, LVEF ≤ 35% και SR που λαμβάνουν τουλάχιστον για 3 μήνες θεραπεία πρώτης γραμμής αλλά έχουν διάρκεια του διαστήματος QRS στο ηλεκτροκαρδιογράφημα ≥ 150ms και διαταραχή αγωγής τύπου αριστερού ημισκελικού αποκλεισμού (Left bundle branch block – LBBB). Η θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού σε αντίθεση με τη τοποθέτηση βηματοδότη δεξιάς κοιλίας αποτελεί ακόμη μια περίπτωση που συνιστάται η χρήση CRT όταν αναφερόμαστε σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια μειωμένου κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας ανεξαρτήτως σταδίου του συνδρόμου και διάρκειας διαστήματος QRS με υψηλού βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό ενώ υποστηρίζει στην προκειμένη περίπτωση και ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Όπως προαναφέρθηκε αν και συνιστάται η θεραπεία σε HFrEF με φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό και προ υπάρχουν φαρμακευτική αγωγή όταν η διάρκεια του διαστήματος QRS είναι 130-149ms και έχουμε LBBB ή QRS ≥ 150ms και δεν έχουμε αριστερό μπλοκ δέσμης τότε η θεραπεία να μην προτείνεται αλλά ως δευτερεύουσα επιλογή θεραπείας.⁴

Αντιμετώπιση HFmrEF

Στη καρδιακή ανεπάρκεια με ήπια μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας 40%-49% η θεραπεία δεν είναι τόσο καθορισμένη καθώς δεν υπάρχουν ακόμη συγκεκριμένες μελέτες δράσης των φαρμάκων εφαρμοσμένες αποκλειστικά σε αυτή τη κατηγορία ασθενών. Ωστόσο, πρώτη γραμμή αντιμετώπισης αποτελούν τα διουρητικά φάρμακα, τα οποία βοηθούν στην αποσυμφόρηση με την αποβολή της περίσσειας των υγρών του οργανισμού. Ενίοτε, η χρήση ενός ACEi φαρμάκου είναι επίσης ιδιαίτερα πιθανή γιατί παρόλο που δεν υπάρχουν οι κατάλληλες μελέτες, οι περισσότεροι από τους ασθενείς με ΚΑ ήπια μειωμένου κλάσματος εξώθησης πάσχουν ήδη πιθανόν από στεφανιαία νόσο, αρτηριακή υπέρταση ή συστολική δυσλειτουργία μετά από ένα οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου οπότε θα

λαμβάνουν ήδη αγωγή με ACEi. Μια άλλη ομάδα φαρμάκων η οποία μπορεί να συλλογιστεί όσο αφορά την προσφορά της σε ασθενείς με HfmrEF είναι τα ARBs, πιο συγκεκριμένα παρόλο που και εδώ δε συναντάμε ειδικές μελέτες η καντεσαρτάνη μέσω μιας ανασκοπικής έρευνας έδειξε ότι συνέισφερε στη μείωση των νέων εισαγωγών σε νοσοκομειακές δομές και στη βελτίωση της κατάστασης του ασθενή, συνεπώς αποτελεί ακόμη ένα είδος που πιθανόν βοηθά άτομα αυτής της κατηγορίας. Η θεραπεία με MRAs, ARNI, beta- blockers θεωρείται επίσης πιθανή παρά την απουσία υπεύθυνων μελετών λόγω της λογικά ταυτόχρονης συννοσηρότητας με άλλα νοσήματα, όπως AF ή στηθάγχης που η θεραπεία απαρτίζεται από αυτά τα είδη φαρμάκων. Τέλος, σχετικά με την εμφύτευση συσκευών υπάρχει επιπλέον έλλειμμα στην βιβλιογραφία και δεν προτιμάται εύκολα.⁴

Αντιμετώπιση HFpEF

Στην αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας $\geq 50\%$ δεν υπάρχουν δεδομένα από έρευνες που να αποδεικνύουν ότι συγκεκριμένα φάρμακα συνεισφέρουν στη μείωση της νοσηρότητας και της θνητότητας. Οι συστάσεις αποτελούνται από βοηθητικές πράξεις με αποτέλεσμα να γίνεται προσπάθεια ώστε να μην χειροτερεύσει η κατάσταση ενός ασθενή αλλά και την πιθανή βελτίωση του καθώς και αύξηση της επιβίωσης. Αυτές οι συστάσεις παρουσιάζονται παρακάτω:^{4,13}

- Διερεύνηση για πιθανές καρδιολογικές και μη συννοσηρότητες που συσχετίζονται με την ΚΑ διατηρημένου κλάσματος και κατάλληλη θεραπεία αυτών.
- Διουρητικά φάρμακα για την αντιμετώπιση της συμφόρησης.
- Ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης με φαρμακευτική αγωγή.
- Λήψη στατινών για την αντιμετώπιση της υπερλιπιδαιμίας και τη μείωση των καρδιαγγειακών συμβάντων.
- Λήψη SGLT2 αναστολέων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη με ή χωρίς καρδιαγγειακή νόσο.
- Διακοπή καπνίσματος και αλκοόλ καθώς και επίβλεψη σωματικού βάρους για αποφυγή παχυσαρκίας.

Αντιμετώπιση Οξείας ΚΑ

Η οξεία καρδιακή ανεπάρκεια συνήθως παρουσιάζεται μέσω τεσσάρων κλινικών καταστάσεων, όπου η κάθε μία από αυτές απαιτεί διαφορετικό τρόπο αντιμετώπισης. Οι κλινικές αυτές περιπτώσεις είναι η οξεία μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια, το οξύ πνευμονικό οίδημα, καρδιογενής καταπληξία και δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια.⁴

Η ADHF(Acute decompensated heart failure) είναι η πιο συχνή έκφανση της οξείας ΚΑ περίπου στο 50%-70% και συνήθως προϋπάρχει ήδη καρδιακή ανεπάρκεια στον ασθενή ανεξαρτήτου κλάσματος εξώθησης και ίσως έχει στο ιστορικό του και κάποια δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας. Σε αυτή τη περίπτωση πρέπει να αντιμετωπίζεται η συμφόρηση των ασθενών με διουρητικά φάρμακα και να ελέγχεται η περίπτωση πρόκλησης του οιδήματος λόγω υποαιμάτωσης. Η συνήθης φαρμακολογία που απαιτείται για την αντιμετώπιση του συνδρόμου είναι διουρητικά φάρμακα και ινóτροπα και αγγειοσυσπαστικά φάρμακα σε περίπτωση περιφερικής υποαιμάτωσης ή υπότασης.⁴

Το οξύ πνευμονικό οίδημα αναφέρεται σε συμφόρηση των πνευμόνων. Παρουσιάζεται με έντονη δύσπνοια, ορθόπνοια ακόμη και αναπνευστική ανεπάρκεια, ταχύπνοια με πάνω από 25 αναπνοές το λεπτό και αυξημένο αναπνευστικό έργο. Η αντιμετώπιση στηρίζεται γενικά στην υποβοήθηση της αναπνοής μέσω χορήγησης οξυγόνου με μη επεμβατικούς τρόπους αλλά και επεμβατικό μηχανικό αερισμό αν αυτό κριθεί απαραίτητο. Ταυτόχρονη χορήγηση διουρητικών φαρμάκων για την ελάττωση της συμφόρησης του ασθενούς και χρήση ινóτροπων και αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων σε περίπτωση αιμοδυναμικής αστάθειας και υπότασης.⁴

Η καρδιογενής καταπληξία αποτελεί ένα σημαντικό και συχνά θανατηφόρο κλινικό σύνδρομο, που έχει ως αποτέλεσμα την αδυναμία της καρδιάς και τη δυσλειτουργία άντλησης, επηρεάζοντας έτσι την ικανότητα της να διατηρεί επαρκή ιστική άρδευση. Η διάγνωση της καρδιογενούς καταπληξίας βασίζεται γενικώς στην κλινική εικόνα καθώς και στον έλεγχο διαφόρων αιμοδυναμικών και βιοχημικών χαρακτηριστικών ενώ η θεραπεία στηρίζεται κυρίως στην πρώιμη διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση και στη διατήρηση της αιμοδυναμικής κατάστασης μέσω φαρμακευτικής αγωγής (ινότροπα, αγγειοσπαστικά φάρμακα) αλλά και μηχανικής υποστήριξης της κυκλοφορίας.⁴

Αντιμετώπιση Χρόνιας ΚΑ

Η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια αντιμετωπίζεται με τις ήδη αναφερόμενες θεραπείες είτε φαρμακευτικές είτε επεμβατικές αναλόγως με το αίτιο από το οποίο έχει προκύψει και τις ανάγκες του κάθε ασθενή. Ωστόσο από τη στιγμή που αναφερόμαστε σε μια χρόνια νόσο υπάρχουν επιπλέον διεργασίες που μπορούν να βοηθήσουν στην καλύτερη αντιμετώπιση του συνδρόμου, στη μείωση των συχνών εισαγωγών σε νοσοκομειακές δομές, δηλαδή τη μείωση των επιπλοκών, στη βελτίωση της ποιότητας της καθημερινότητας του ατόμου και στη γενικότερη αύξηση της επιβίωσης. Έτσι βασικός σκοπός είναι η εκπαίδευση του ασθενή και του περιβάλλοντος αυτού από κατάλληλα εκπαιδευμένο προσωπικό σχετικά με τη καρδιακή ανεπάρκεια. Η κατανόηση από το άτομο της αιτίας πρόκλησης του συνδρόμου και ίσως η αποφυγή διαφόρων συνηθειών που μπορεί να ενισχύουν την εμφάνιση επιπλοκών αποτελούν ιδιαίτερα σημαντικές πράξεις για τη ορθότερη διαχείριση του συνδρόμου. Προτείνεται, λοιπόν, η συμμετοχή του ατόμου σε ομάδες υπεύθυνες για την εκμάθηση αποδοχής και πειθαρχίας με τη καρδιακή ανεπάρκεια, όπως και στρατηγικές προσωπικής διαχείρισης με σκοπό την μείωση τυχόν επιπλοκών και μείωση της θνητότητας. Τέλος, ανεξάρτητα από την εκάστοτε θεραπευτική αντιμετώπιση της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, προτείνεται στους ασθενείς αυτούς να πραγματοποιούν ετήσια λήψη εμβολίων κατά του ιού της γρίπης και του πνευμονιόκοκκου ώστε να έχουν ισχυρότερο ανοσοποιητικό σύστημα, άρα και λιγότερες πιθανές νέες εισαγωγές στο νοσοκομείο.⁴

Αναστολείς Συμμεταφοράς Νατρίου-Γλυκόζης 2

Ορισμός

Οι συμμεταφορείς νατρίου-γλυκόζης 2 (Sodium-Glucose co-Transporter 2-SGLT2) είναι πρωτεΐνες που τις συναντάμε στα εγγύς σωληνάρια των νεφρών και ο ρόλος τους είναι να συμβάλλουν στην επαναφορά της γλυκόζης από το νεφρικό διήθημα στην αιματική κυκλοφορία. Η ρύθμιση, λοιπόν, της γλυκόζης στο αίμα επιτυγχάνεται με τη συνεισφορά των SGLT2 που διευκολύνουν τη ταυτόχρονη μεταφορά μορίων γλυκόζης και ιόντων νατρίου μέσω της κυτταρικής μεμβράνης των κυττάρων. Οι αναστολείς συμμεταφοράς νατρίου-γλυκόζης 2 (SGLT2 inhibitors) είναι φάρμακα που αρχικά χρησιμοποιήθηκαν για την αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (Diabetes mellitus type 2-T2D) αλλά αργότερα ερευνήθηκε και αποδείχθηκε ο προστατευτικός ρόλος τους σε ασθενείς με ΚΑ και ΧΝΑ ενώ φαίνεται να έχουν επίδραση και στη ρύθμιση του σωματικού βάρους, στη νατριούρηση, αλλά και στη αρτηριακή πίεση. Όσο αφορά τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 τα SGLT2i λειτουργούν μπλοκάροντας την φυσιολογική λειτουργία της πρωτεΐνης που εξωθούσε τη γλυκόζη στην κυκλοφορία του αίματος παρακρατώντας την στα ούρα με αποτέλεσμα την μείωση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα.¹⁴

Η λειτουργία των SGLT2 αναστολέων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια δεν αφορά μόνο την μείωση της γλυκόζης στη κυκλοφορία του αίματος αλλά πλαισιώνει και άλλους τομείς και ως σύνολο προσφέρει στην αντιμετώπιση της ΚΑ. Μέσω των μελετών φαίνεται ότι εφαρμόζεται ως θεραπευτική μέθοδος κυρίως σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια μειωμένου κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας ενώ πιο πρόσφατες αναφορές δείχνουν την προσφορά τους και στη καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. Όπως ήδη έχει αναφερθεί στη αντιμετώπιση της HfrEF η θεραπεία με SGLT2 συνιστάται στη πρώτη γραμμή φαρμάκων (Εικόνα 1) από τον ευρωπαϊκό οργανισμό καρδιολογίας και συμβαδίζει με αυτές τις οδηγίες και το αμερικάνικο κολέγιο καρδιολογίας, συνεπώς

διακρίνεται ότι αποτελούν μια κατηγορία φαρμάκων που συνεισφέρουν πολύπλευρα στην αντιμετώπιση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και όχι μόνο σε διαβητικούς ασθενείς.^{14,15}

Σκοπός

Ο σκοπός της ανασκόπησης είναι η μελέτη της λειτουργίας των SGLT2 αναστολέων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια είτε πάσχουν είτε όχι από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και ποια είναι τα οφέλη των φαρμάκων αυτών στην μείωση των πολλαπλών νοσηλειών λόγω επιπλοκών της ΚΑ, στην αποσυμφόρηση και στη μείωση της θνητότητας. Παρακάτω θα αναλυθούν έρευνες που αφορούν ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που λαμβάνουν αναστολείς συμμεταφοράς νατρίου-γλυκόζης 2, με επίκεντρο τη δαπαγλιφλοζίνη και την εμπαγλιφλοζίνη.

Δαπαγλιφλοζίνη

Η δαπαγλιφλοζίνη είναι ένα φάρμακο, το οποίο ανήκει στην κατηγορία των SGLT2 αναστολέων και χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, της καρδιακής ανεπάρκειας αλλά και της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας. Η βασική λειτουργία της δαπαγλιφλοζίνης είναι να μπλοκάρει την μεταφορά της γλυκόζης από τους νεφρούς στην κυκλοφορία του αίματος και ταυτόχρονα να την αποβάλλει στα ούρα. Τα τελευταία χρόνια έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές μελέτες σχετικά με την συνεισφορά αυτών των φαρμάκων στην καρδιακή ανεπάρκεια και κατά κύριο λόγο στην καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας.^{15,16}

DAPA-HF

Μια από αυτές τις έρευνες είναι η DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure) η οποία εξετάζει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της δαπαγλιφλοζίνης σχετικά με ασθενείς που πάσχουν από χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και πιο συγκεκριμένα ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (HfrEF), ενώ τα αποτελέσματα της σχετίζονται με την ύπαρξη ή όχι χειροτέρευσης της κατάστασης υγείας του πάσχον και της μείωσης ή όχι της θνητότητας από καρδιαγγειακό αίτιο. Πρόκειται για τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη διπλά τυφλή και αφορά ασθενείς με χρόνια ΚΑ και μειωμένο κλάσμα εξώθησης, με τη δόση της δαπαγλιφλοζίνης να ορίζεται ως 10mg ημερήσια και η λήψη γίνεται μία φορά την ημέρα. Η δαπαγλιφλοζίνη συγκρίνεται με πλασματικό φάρμακο με σκοπό την επίτευξη της μελέτης.¹⁵

Τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη απευθύνονται σε άτομα ανεξαρτήτου φύλου άνω των 18 ετών τα οποία πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια με κλάσμα εξώθησης $\leq 40\%$, κατάταξη NYHA> II και ήδη λαμβάνουν θεραπεία αντιμετώπισης για HfrEF ή ακόμη και έχουν χρειαστεί την υποστήριξη από κάποια συσκευή. Επιπλέον κριτήριο αποτελεί η συγκέντρωση του πεπτιδίου NT-proBNP του οποίου η τιμή διαχωρίζεται εάν ο ασθενής δεν έχει νοσηλευτεί τους τελευταίους 12 μήνες ($\geq 600\text{pg/mL}$), εάν έχει νοσηλευτεί τους τελευταίους 12 μήνες ($\geq 400\text{pg/mL}$) και αν έχει πάσχει από κολπική μαρμαρυγή ή πτερυγισμό ($\geq 900\text{pg/mL}$). Σε αντίθεση στα βασικά κριτήρια αποκλεισμού συγκαταλέγονται ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, η υπόταση με συστολική αρτηριακή πίεση κάτω από 95mmHg, GFR $< 30\text{mL/min/1.73m}^2$ ή και απότομη πτώση της νεφρικής λειτουργίας και οποιοδήποτε άλλος λόγος ο οποίος είναι αρκετά πιθανό να προσδώσει στον ασθενή αρκετά μικρό προσδόκιμο επιβίωσης.^{15,16}

Η μελέτη συνολικά απαρτίστηκε από 4744 ασθενείς σε 410 πόλεις 20 χωρών και αποτελεί την μία από τις δύο μεγαλύτερες μελέτες νοσηρότητας και θνητότητας ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια μειωμένου κλάσματος εξώθησης σε σχέση με τη χορήγηση αναστολέων συμμεταφοράς νατρίου-γλυκόζης 2. Στη έρευνα τυχαιοποιήθηκαν άτομα ανεξαρτήτου αν είχαν γνωστό σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ή όχι, πιο συγκεκριμένα 58% των ασθενών δεν είχαν T2D κατά την ένταξη τους στην έρευνα.¹⁵ Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η δαπαγλιφλοζίνη είναι αποτελεσματική σε αυτούς τους ασθενείς και συστήνεται πλέον στις κατευθυντήριες οδηγίες ως συστηματική θεραπευτική αγωγή σε συνδυασμό με την υπόλοιπη θεραπεία για HfrEF καθώς φάνηκε ότι συνεισφέρει στη μείωση της εμφάνισης επιπλοκών

στον ασθενή, βελτίωσε τα συμπτώματα και μείωσε την θνητότητα είτε από καρδιαγγειακό αίτιο είτε από άλλη αίτια θανάτου.¹⁷

Μέσω της ίδιας μελέτης έγινε συσχετισμός της αιτιολογίας της καρδιακής ανεπάρκειας, δηλαδή αν αυτή προκύπτει λόγω ισχαιμικής ή μη ισχαιμικής αιτιολογίας. Συγκεκριμένα από τους 4744 ασθενείς, οι 2674 (56,4%) όπως αναφέρεται από τα δεδομένα της έρευνας είχαν ισχαιμικής αιτιολογίας καρδιακής ανεπάρκειας ενώ οι 2070 (43,6%) είχαν μη ισχαιμικής αιτιολογίας ΚΑ, συμπεριλαμβανομένου από αυτούς οι 383 ασθενείς (8,1%) όπου η αιτιολογία ήταν άγνωστη. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ανεξαρτήτως της αιτιολογίας η δαπαγλιφλοζίνη συγκρινόμενη με πλασματικό φάρμακο βελτιώνει τα συμπτώματα της ΚΑ, μειώνει τη πιθανότητα χειροτέρευσης της κατάστασης του ασθενούς και μειώνει την θνητότητα. Αναφορικά η αναλογία κινδύνου (Hazar ratio -HR) και το διάστημα εμπιστοσύνης (Confidence interval – CI) αποδείχθηκαν ότι σε ισχαιμικής αιτιολογίας ΚΑ είναι HR 0.77 95% CI 0.65-0.92 ενώ σε μη ισχαιμικής αιτιολογίας είναι HR 0.71 95% CI 0.58-0.87. Ως δευτερεύοντα αποτελέσματα φαίνεται ότι η τιμή σημαντικότητας (P-value) της δαπαγλιφλοζίνης, είτε έχουμε ισχαιμικής είτε μη ισχαιμικής αιτιολογίας ΚΑ, θεωρείται σταθερή καθώς παρατηρείται ότι στις νοσηλείες από ΚΑ ή για καρδιαγγειακό θάνατο P value = 0.45, για νοσηλείες με ΚΑ P value = 0.73, για καρδιαγγειακό θάνατο P value = 0.13, θάνατο από οποιαδήποτε αιτία P value = 0.10 και τέλος για πρόσφατη νοσηλεία ή καρδιαγγειακό θάνατο P value = 0.19.¹⁷

Πάνω στην DAPA-HF στηρίχθηκε και η διερεύνηση της επίδρασης της δαπαγλιφλοζίνης σε ασθενείς που κατά τη διάρκεια της μελέτης υπέστησαν κάποια κοιλιακή αρρυθμία, καρδιακή ανακοπή ή ακόμη και αιφνίδιο θάνατο. Το ρίσκο του να υποστεί ένας ασθενής κάτι από τα παραπάνω μειώθηκε κατά 21% όταν στην ήδη υπάρχουσα συστηματική τους αγωγή προστέθηκε η δαπαγλιφλοζίνη. Επίσης, όσο αφορά τους ασθενείς που δεν έχουν κάποιο είδος εμφυτεύσιμης συσκευής ή έχουν βάλει ICD ή CRT-D, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η δαπαγλιφλοζίνη έχει ιδιαίτερη επίδραση σε άτομα χωρίς κάποια υποστηρικτική συσκευή ενώ αντίστοιχα σε αυτούς που έχουν ICD ή CRT-D δεν είχε μεγάλη επίδραση. Από τους 4744 ασθενείς τουλάχιστον οι 115 (2,4%) αντιμετώπισαν κάποια σοβαρή κοιλιακή αρρυθμία ενώ από τους 500 καρδιαγγειακούς θανάτους οι 206 (41%) θεωρήθηκαν ως αιφνίδιοι θάνατοι και από όλους τους ασθενείς 23 υπέστησαν καρδιακή ανακοπή και μόνο 8 (35%) από αυτούς επιβίωσαν. Τέλος, η αναλογία κινδύνου σε ασθενείς χωρίς ICD ή CRT-D βρέθηκε HR 0.71 95% CI 0.54-0.93 σε σύγκριση με αυτούς που έχουν κάποια εμφυτεύσιμη συσκευή όπου τα δεδομένα έδειξαν ότι έχουμε HR 0.99 95% CI 0.67-1.45, ωστόσο πάρα την διαφορά στην επίδραση της δαπαγλιφλοζίνης σε αυτούς που έχουν συσκευή η τιμή σημαντικότητας δεν αλλάζει ιδιαίτερα αφού P = 0.174.¹⁸

DELIVER Trial

Η DELIVER (Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients With Preserved Ejection Fraction Heart Failure) μελέτη πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς που πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια με ήπια μειωμένο ή διατηρημένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF>40%) με βασικό σκοπό της έρευνας τη χρήση της δαπαγλιφλοζίνης, τον έλεγχο της επίδρασης της και ασφάλειάς της στην βελτίωση της καθημερινής ζωής των ασθενών αυτών. Πρόκειται για μία τυχαιοποιημένη μελέτη, διπλά τυφλή και πολυκεντρική (353 πόλεις σε 20 χώρες) κατά την οποία χορηγείται μια δόση ημερήσια των 10mg δαπαγλιφλοζίνης σε σύγκριση με πλασματικό φάρμακο. Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείται από 6.263 ασθενείς με ΚΑ με ήπια μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας ή διατηρημένο σταθερούς αιμοδυναμικά, ενώ συμπεριλαμβάνονται σε αυτούς 654 (10,4%) άτομα όπου την ώρα της ένταξής τους στη μελέτη νοσηλεύονταν ή βρισκόταν στο χρονικό περιθώριο των 30 ημερών μετά από τη νοσηλεία τους. Κατάλληλοι για την ένταξη στην διαδικασία της έρευνας ήταν οι ασθενείς που όπως προαναφέρθηκε έχουν LVEF>40%, με ή και χωρίς T2D, εναρκτήρια ηλικία 40 ετών και πάνω, NYHA II-IV, αυξημένες τιμές των νατριουρητικών πεπτιδίων και ευρήματα στον υπέρηχο καρδιάς διεσταλμένο αριστερό κόλπο ή υπερτροφία αριστερής κοιλίας.^{19,20}

Τα αποτελέσματα της DELIVER ως πρωτεύον στόχο εστιάζουν στην μείωση του καρδιαγγειακού θανάτου καθώς και την πιθανή επιδείνωση της κατάστασης του ασθενούς με HfrEF ή HfmrEF μέσω

της προσθήκης της δαπαγλιφλοζίνης στην φαρμακευτική αγωγή των ασθενών. Έδειξαν, λοιπόν, ότι σε ασθενείς που δεν είχαν πρόσφατη νοσηλεία (5.609 ασθενείς) το ποσοστό εκδήλωσης του καρδιαγγειακού θανάτου ή των επιπλοκών με συνέπεια της χειροτέρευσης της κατάστασης υγείας του ατόμου ήταν 916 ασθενείς, δηλαδή 7,8 εκδηλώσεις σε κάθε 100 άτομα ανά χρόνο. Η αναλογία κινδύνου καθώς και το διάστημα εμπιστοσύνης για τα παραπάνω δεδομένα διαμορφώνεται ως HR 2,21 95% CI 1,90-2,57 $P < 0,001$. Αντίστοιχα, στους ασθενείς που είχαν πρόσφατη νοσηλεία (654 ασθενείς) το ποσοστό εκδήλωσης αυτών που παρουσίασαν τις συνέπειες ήταν 206 ασθενείς, δηλαδή 17,5 εκδηλώσεις σε κάθε 100 άτομα ανά χρόνο. Στην συγκεκριμένη περίπτωση φαίνεται ότι η αναλογία κινδύνου είναι πιο αυξημένη και αυτό σημαίνει ότι είναι πιθανότερο ένας ασθενής με πρόσφατη νοσηλεία να υποστεί κάποια από τις αρχικές συνέπειες. Έτσι σε περίπτωση καρδιαγγειακού θανάτου έχουμε HR 2,11 95% CI 1,68-2,65 $P < 0,001$, σε τυχόν επιπλοκές και χειροτέρευση της νόσου HR 2,30 95% CI 1,93-2,73 $P < 0,001$, σε συμβάν νέας νοσηλείας HR 2,42 95% CI 2,02-2,90 $P < 0,001$ και σε θάνατο από ανεξάρτητο λόγο έχουμε HR 1,68 95% CI 1,42-1,99 $P < 0,001$. Συνοπτικά τα γενικά αποτελέσματα για καρδιαγγειακό θάνατο ή επιδείνωση της υγείας του ασθενή μας δίνουν αναλογία κινδύνου 2,44 95%, διάστημα εμπιστοσύνης 2,01-2,97 και τιμή σημαντικότητας μικρότερη του 0,001. Η δαπαγλιφλοζίνη κατάφερε να ελαττώσει τις συνέπειες αυτές με 22% μείωση στους ασθενείς με πρόσφατη νοσηλεία (HR 0,78 95% CI 0,60-1,03) και 18% μείωση σε αυτούς χωρίς πρόσφατη νοσηλεία (HR 0,82 95% CI 0,72-0,94).^c Επιπλέον, ανάλυση πραγματοποιήθηκε σχετικά με τη πιθανή διαφορά στην απόδοση του φαρμάκου σχετικά με την ηλικία των ασθενών της μελέτης (40 ετών έως 99 ετών) η οποία έδειξε ότι δεν υπήρχε ουσιαστικά διαφορά ανάμεσα στις διάφορες κατηγορίες (P interaction $> 0,7$ για όλους).²¹ Παρατηρώντας τα παραπάνω αποτελέσματα, η χορήγηση δαπαγλιφλοζίνης φαίνεται να είναι ασφαλής και να βοηθά στη μείωση των πρωτεϊνών αποτελεσμάτων της μελέτης και συστήνεται η χορήγηση της να ξεκινά είτε κατά τη διάρκεια της νοσηλείας είτε και μικρό χρονικό διάστημα μετά το εξιτήριο του ασθενούς από το νοσοκομείο.¹⁹

Εμπαγλιφλοζίνη

Η εμπαγλιφλοζίνη ανήκει στη κατηγορία των SGLT2 αναστολέων και αρχικά η χρήση της αφορούσε άτομα τα οποία πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Στη συνέχεια αποδείχθηκε ότι λόγω της λειτουργίας της, η οποία είναι να μπλοκάρει την πορεία της γλυκόζης από τους νεφρούς στην κυκλοφορία του αίματος και έτσι να ρυθμίζεται η κυκλοφορούμενη γλυκόζη και να αποβάλλεται περισσότερη γλυκόζη στα ούρα, έχει ευεργετικές ιδιότητες και στην αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας. Η οσμωτική διούρηση, νατριούρηση, είναι μια ικανότητα που προσφέρουν τα SGLT2i η οποία μέσω των ερευνών φαίνεται να συμβάλει ιδιαιτέρως στην μείωση των νοσηλείων σε άτομα που πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια. Από τις μελέτες, λοιπόν, που θα ακολουθήσουν φαίνεται ο προστατευτικός ρόλος της εμπαγλιφλοζίνης ως προς τις πολλαπλές νοσηλείες και τον θάνατο είτε καρδιαγγειακό είτε από άλλα αίτια.²²

EMPEROR- Reduced Trial

Μία από τις μεγαλύτερες μελέτες σχετικά με την εμπαγλιφλοζίνη και το συσχετισμό της σε ασθενείς με ΚΑ, είναι η EMPEROR- Reduced μελέτη (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction) η οποία αναλύει την επίδραση της φαρμακευτικής αυτής ουσίας με επίκεντρο την νοσηρότητα και τη θνητότητα σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας ανεξάρτητα αν οι ασθενείς πάσχουν ή όχι από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Πρόκειται για μία τρίτης φάσης πολυκεντρική μελέτη η οποία εμπεριέχει άτομα από διαφορετικές φυλές και εθνικότητες, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη και ελεγχόμενη από πλασματικό φάρμακο. Τα κριτήρια ένταξης ασθενών στην EMPEROR είναι οι ασθενείς με χρόνια ΚΑ και κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας $\leq 40\%$ με πρόσφατο υπολογισμό του ποσοστού λίγο πριν την συμμετοχή, ηλικία ≥ 18 ετών, συμμετέχουν και τα δυο φύλα και NYHA II-IV για τους τουλάχιστον 3 τελευταίους μήνες. Οι ασθενείς ώστε να ενταχθούν πρέπει να λαμβάνουν ήδη φαρμακευτική αγωγή με σταθερές δόσεις για την εβδομάδα πριν την τυχαιοποίηση και στην αγωγή να περιλαμβάνονται ACEi ή ARNI, MRA, β - Αποκλειστής και διουρητικά φάρμακα.²³

Η έρευνα συνολικά συμπεριέλαβε 3730 ασθενείς με τα παραπάνω χαρακτηριστικά, 520 κέντρα σε 20 χώρες και η θεραπεία ακολουθούσε ημερήσια δόση εμπαγλιφλοζίνης 10mg, μία φορά λήψη την ημέρα ή δόση πλασματικού φαρμάκου για περίπου 16 μήνες. Μέσω της τυχαιοποίησης βρέθηκε ότι ο αριθμός των ασθενών που έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη ήταν 1863 και στο πλασματικό φάρμακο 1867 ασθενείς. Έξτρα κριτήρια ένταξης τα οποία βοήθησαν στο να συμπεριληφθούν κυρίως ασθενείς με LVEF $\leq$ 30% ήταν η προϋπόθεση εισαγωγής των ατόμων με πάνω από 30% κλάσμα της πρόσφατης προηγούμενης νοσηλείας για ΚΑ το διάστημα του τελευταίου ενός χρόνου ή αρκετά πιο αυξημένα επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων σε σχέση με τα άτομα με LVEF $\leq$ 30%. Με ακρίβεια, οι τιμές σε των πεπτιδίων που απαιτούσε η μελέτη ήταν: NT-proBNP $\geq$ 1000pg/ml για LVEF μεταξύ 31% και 35%, NT-proBNP $\geq$ 2500pg/ml για LVEF μεταξύ 36% με 40% ενώ για LVEF $\leq$ 30% NT-proBNP $\geq$ 600pg/ml.^{24,25,26}

Στο σύνολο των ασθενών είχε κάποια αποτελέσματα σε σχέση με τις πολλαπλές νοσηλείες, το θάνατο είτε καρδιαγγειακό είτε όχι. Αυτά αναφέρονται στον παρακάτω πίνακα:²⁴

Θάνατος για οποιοδήποτε λόγο ή Νοσηλεία για ΚΑ	512 ασθενείς στο πλασματικό φάρμακο. (23,3%) 407 ασθενείς στην εμπαγλιφλοζίνη. (17,8%)	24% Μικρότερη πιθανότητα στους ασθενείς με εμπαγλιφλοζίνη σύγκριση με το πλασματικό φάρμακο. HR: 0,76 95% CI:0,67-0,87 P < 0,0001
Θάνατος για οποιοδήποτε λόγο ή Νοσηλεία για καρδιαγγειακό πρόβλημα	674 ασθενείς στο πλασματικό φάρμακο (33,4%) 556 ασθενείς στην εμπαγλιφλοζίνη (26,1%)	22% Μικρότερο ρίσκο στους ασθενείς με εμπαγλιφλοζίνη σύγκριση με το πλασματικό φάρμακο. HR: 0,78 95% CI: 0,70-0,87 P < 0,0001
Θάνατος ή Νοσηλεία από οποιοδήποτε αιτία	860 ασθενείς στο πλασματικό φάρμακο (47,3%) 743 ασθενείς στην εμπαγλιφλοζίνη (38,4%)	19% Μικρότερη πιθανότητα στους ασθενείς με εμπαγλιφλοζίνη σύγκριση με το πλασματικό φάρμακο. HR: 0,81 95% CI: 0,74-0,90 P < 0,0001

Επίσης στην ομάδα ατόμων που έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη αποδείχθηκε ότι σε γενικότερη σύγκριση με πλασματικό φάρμακο είναι ελαττωμένη η πιθανότητα για οποιοδήποτε νοσηλεία, θνητότητα είτε καρδιαγγειακής αιτιολογίας είτε όχι, σε περίπτωση νοσηλείας έχει μειωθεί ο αριθμός ασθενών που είχαν ανάγκη από νοσηλεία σε μονάδες εντατικής θεραπείας ή ανάγκη από αγγειοσυσπαστικά και ινóτροπα φάρμακα ακόμη και χειρουργικών επεμβάσεων. Επιπλέον φαίνεται να συνεισφέρει στη διουρητική ικανότητα, στην διατήρηση ή ακόμη και αύξηση του λειτουργικής ικανότητας (NYHA classification) και τέλος στη πιθανότητα επείγουσας νοσηλείας από καρδιακή ανεπάρκεια. Παρακάτω παρουσιάζονται πίνακες των παραπάνω συμπερασμάτων της μελέτης.²⁴

Πίνακας συχνότητας νοσηλείων:²⁴

Συνολικός αριθμός Νοσηλείων για ΚΑ	Εμπαγλιφλοζίνη γκρουπ	Πλασματικό φάρμακο γκρουπ
1 φορά	160 ασθενείς	231 ασθενείς
2 φορές	50 ασθενείς	61 ασθενείς
$\geq$ 3 φορές	36 ασθενείς	50 ασθενείς

Πίνακας Νοσηλειών:²⁴

Συνολικός αριθμός νοσηλειών για ΚΑ Εμπαγλιφλοζίνη (388 ασθενείς) Πλασματικό φάρμακο (553 ασθενείς)	HR: 0,70 95% CI:0,58-0,85 P =0,0003
Συνολικός αριθμός νοσηλειών καρδιαγγειακής προέλευσης Εμπαγλιφλοζίνη (819 ασθενείς) Πλασματικό φάρμακο (999 ασθενείς)	HR: 0,78 95% CI: 0,67-0,91 P < 0,0001
Συνολικός αριθμός νοσηλειών οποιαδήποτε αιτιολογίας Εμπαγλιφλοζίνη (1364 ασθενείς) Πλασματικό φάρμακο (1570 ασθενείς)	HR: 0,85 95% CI: 0,75-0,95 P =0,007

Μέσα στην πλειοψηφία των αποτελεσμάτων, όπως προαναφέρθηκε, παρατηρείται ότι στην ομάδα της εμπαγλιφλοζίνης ο ολικός αριθμός των εισαγωγών στο νοσοκομείο που έχουν ανάγκη από μονάδα εντατικής θεραπείας (HR: 0,67 95% CI:0,50-0,90 P =0,008) ή η καθυστέρηση της πρώτης πιθανής εισαγωγής με βαριά συμπτώματα (HR: 0,65 95% CI:0,50-0,85 P =0,002) αποδεικνύεται μικρότερη σχετικά με την αντιστοιχία της στην ομάδα του πλασματικού φαρμάκου. Τέλος, η εμπαγλιφλοζίνη συμβάλλει στη μείωση χρήσης αγγειοσυσπαστικών και ινóτροπων φαρμάκων καθώς μηχανικών ή χειρουργικών επεμβάσεων αφού μελέτη δείχνει ότι όχι απλώς μειώνει τις πιθανότητες να είναι απαραίτητα τέτοιου είδους φάρμακα κατά μια νοσηλεία (HR: 0,75 95% CI: 0,57-0,98 P=0,03) αλλά και ότι ελαττώνεται και το ρίσκο να υπάρξουν τέτοιες νοσηλείες (HR: 0,64 95% CI: 0,47-0,87 P=0,005).²⁴

Από τα πολλαπλά οφέλη, λοιπόν, της εμπαγλιφλοζίνης αναδεικνύεται και η διουρητική της ικανότητα όπως παρατηρούμε σε μια άλλη ανάλυση της EMPEROR η οποία μας δείχνει ότι από το συνολικό αριθμό των ασθενών 482 ασθενείς δεν χρησιμοποιούσανε καθόλου διουρητική αγωγή (13,2%), 731 ασθενείς ελάμβαναν μικρότερη των 40mg αγωγή (20%) και 1032 ασθενείς ελάμβαναν μεγαλύτερη από 40mg δόση (28,2%). Ωστόσο, ανεξάρτητα της ποσοτικής δοσολογίας της διουρητικής αγωγής, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι υπάρχει συνεχόμενο όφελος από την χρήση της.²⁶

Πίνακας Διούρησης – Εμπαγλιφλοζίνης:²⁶

Διουρητική Δόση	Εμπαγλιφλοζίνη: Αναλογία κινδύνου, Διάστημα εμπιστοσύνης
>40mg	HR: 0,88 95% CI: 0,71-1,10
40mg	HR: 0,65 95% CI: 0,51- 0,82
<40mg	HR: 0,78 95% CI: 0,47- 1,29

EMPEROR- Preserved Trial

Η EMPEROR- Preserved (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction) είναι μία τρίτης φάσης πολυκεντρική μελέτη που ελέγχεται από πλασματικό φάρμακο και λειτουργεί σε παράλληλα γκρουπ. Αφορά ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας της καρδιάς, δηλαδή >40%, οι οποίοι είτε πάσχουν είτε όχι από T2D. Ο σκοπός αυτής της μελέτης είναι η ανάδειξη της επίδρασης της εμπαγλιφλοζίνης στη νοσηρότητα και θνητότητα στους ασθενείς με τα παραπάνω χαρακτηριστικά. Τα κριτήρια εισαγωγής λοιπόν στην έρευνα πέραν της χρόνιας ΚΑ που πρέπει να είναι διαγνωσμένη τουλάχιστον 3 μήνες πριν την ένταξη, του LVEF>40% με πρόσφατη καταμέτρηση χωρίς να υπάρχει παρελθοντικός υπολογισμός μικρότερος του 40% και της συμμετοχής διαβητικών και μη ασθενών που αναφέρθηκαν είναι η ηλικία μεγαλύτερη ή ίση με 18 ετών ανεξαρτήτου φύλου, είναι η αύξηση των νατριουρητικών πεπτιδίων. Η τιμή αυτών είναι επιθυμητή για τυχαιοποίηση στη μελέτη ως NT-proBNP >300pg/ml σε ασθενείς χωρίς κολπική μαρμαρυγή, ενώ σε αυτούς με κολπική μαρμαρυγή η τιμή

διαφοροποιείται σε NT-proBNP > 900pg/ml. Άλλες προϋποθέσεις αποτελούν η ύπαρξη δομικών βλαβών κατά το υπερηχογράφημα καρδιάς, όπως αύξηση αριστερού κόλπου ή η εισαγωγή σε νοσοκομειακή δομή το διάστημα του τελευταίου χρόνου εξαιτίας της καρδιακής ανεπάρκειας. Σε κάθε περίπτωση μια εβδομάδα πριν μπει ο ασθενής στη μελέτη η φαρμακευτική δόση των διουρητικών φαρμάκων πρέπει να παραμένει σταθερή.^{27,28,29}

Από το 2017 έως το 2020 εντάχθηκαν στη μελέτη 5988 άτομα σε 23 διαφορετικές χώρες. Πρωτογενή αποτελέσματα της μελέτης αποτελούν ο καρδιαγγειακός θάνατος και μία ή και περισσότερες νοσηλείες με αίτια τη ΚΑ. Στην ομάδα που ήταν τυχαιοποιημένη στο πλασματικό φάρμακο τα παραπάνω πρωτογενή αποτελέσματα συνέβησαν σε 511 ασθενείς (17,1%) σε σύγκριση με 415 ασθενείς (13,8%) που ανήκανε στην ομάδα λήψης εμπαγλιφλοζίνης, δηλαδή 8,7 περιστατικά συγκριτικά με 6,9 περιστατικά κάθε 100 χρόνια(ασθενών). Η αναλογία κινδύνου και το διάστημα εμπιστοσύνης προσαρμόζονται αναλόγως οπότε έχουμε, HR:0,79 95% CI:0,69-0,90 P <0.001. Επίσης, αποτελέσματα μεμονωμένα για τις συνολικές νοσηλείες λόγω καρδιακής ανεπάρκειας είχαμε σε 259 ασθενείς (8,6%) που συγκαταλέγονταν στην ομάδα της εμπαγλιφλοζίνης ενώ στην ομάδα του πλασματικού φαρμάκου ο συνολικός αριθμός είναι 352 ασθενείς (11,8%), έτσι έχουμε HR:0,71 95% CI: 0.60-0.83. Αντίστοιχα στα αποτελέσματα των συνολικών καρδιαγγειακών θανάτων έχουμε 219 ασθενείς (7,3%) με εμπαγλιφλοζίνη και 244 ασθενείς (8,2%) στο πλασματικό φάρμακο τυχαιοποιημένους, συνεπώς η αναλογία κινδύνου και το διάστημα εμπιστοσύνης είναι HR:0,91 95% CI:0,76-1,09.³⁰

Τα αποτελέσματα αναλύθηκαν, επίσης, και μεταξύ των δύο φύλων και έδειξαν ότι η εμπαγλιφλοζίνη φέρει τα ίδια σχεδόν συμπεράσματα είτε στο γυναικείο φύλο είτε στο αντρικό φύλο σχετικά τα παραπάνω πρωτογενή αποτελέσματα, αφού αποδείχθηκε ότι εμπαγλιφλοζίνη μειώνει τον καρδιαγγειακό θάνατο και τις πολλαπλές νοσηλείες λόγω καρδιακής ανεπάρκειας κατά παρόμοιο τρόπο σε γυναίκες και άντρες. Στη συνολική μελέτη ο αριθμός των γυναικών ήταν 2676 και των ανδρών 3312, δηλαδή 44,7% και 55,3% αντίστοιχα. Τα βασικά χαρακτηριστικά των δύο φύλων φαίνεται να έχουν κάποιες διαφορές, αυτές είναι:³¹

- Το γυναικείο φύλο κυρίως ήταν μεγαλύτερο ηλικιακά και μεγαλύτερη σωματικό βάρος συγκριτικά με το αντρικό φύλο.
- Οι γυναίκες είχαν κατά κόρον μεγαλύτερο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας της καρδιάς και μικρότερο KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire).
- Οι γυναίκες συνήθως είχαν μη ισχαιμικής αιτιολογίας ΚΑ, υψηλή αρτηριακή πίεση, χειρότερη φυσική δραστηριότητα (υψηλότερο NYHA) και αγωγή συμπεριλαμβανομένης διουρητικής αγωγής συγκριτικά με τους άντρες.

Αντιθέτως , όσο αφορά την συστολική αρτηριακή πίεση, τα νατριουρητικά πεπτίδια, τα ποσοστά του αιματοκρίτη και το ουρικό οξύ δεν παρατηρείται διαφορά μεταξύ των φύλων.³¹

Πίνακας αποτελεσμάτων μεταξύ των δύο φύλων:³¹

Αποτελέσματα	Θήλυ	Άρρεν
Καρδιαγγειακός θάνατος ή Νοσηλείες λόγω ΚΑ	HR:0,75 95% CI: 0,61-0,92	HR: 0,81 95% CI: 0.69-0,96
Συνολικός αριθμός νοσηλειών καρδιακής ανεπάρκειας	HR: 0,71 95% CI: 0,53-0,94	HR: 0,75 95% CI: 0,59-0,95
Πρώτη νοσηλεία ΚΑ	HR: 0,70 95% CI: 0,54-0,89	HR:0,72 95% CI: 0,58-0,89

Συνδυασμός Μελετών

Ερευνητές συγκεντρώσανε δεδομένα από αρχεία ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια στη Σουηδία το χρονικό διάστημα 2000-2018 και προσπάθησαν να ανακαλύψουν πόσο πιθανό είναι να μπορεί ένας ασθενής να λάβει δαπαγλιφλοζίνη ή εμπαγλιφλοζίνη βάση της πραγματικής ζωής και των ερευνών. Τα δεδομένα αντλήθηκαν μέσω 4 μελετών, της DAPA-HF, της DELIVER trial, της EMPEROR- Reduced trial και της EMPEROR -Preserved trial. Επιλέχθηκαν 49.317 άτομα βάση τριών σεναρίων και το

κριτήριο ένταξης ήταν η ήδη υπάρχουσα καρδιακή ανεπάρκεια ανεξαρτήτου κλάσματος εξώθησης με 55% των ασθενών να έχει μειωμένο κλάσμα εξώθησης (<40%), 22% του συνόλου είχαν ήπια μειωμένο κλάσμα εξώθησης (40%-49%) και τέλος, 23% του συνόλου διατηρημένο κλάσμα εξώθησης στον υπέρηχο καρδιάς. Μέσω αυτών των ποσοστών αναδεικνύεται ότι το 55% του πληθυσμού της μελέτης (n=26887) ήταν ικανό να επιλεγεί από τις μελέτες DAPA-HF και EMPEROR-Reduced λόγω μειωμένου κλάσματος εξώθησης και το 45% (n=22430) ήταν επιλέξιμο στις DELIVER και EMPEROR-Preserved λόγω LVEF>40%.³²

Οι 4 αυτές μελέτες ανεξαρτήτως των κριτηρίων ένταξης της κάθε μίας, όλες απαιτούν ασθενείς που να είναι σε σταθερή κατάσταση υγείας και για αυτό παρατηρείται ότι η DAPA-HF, EMPEROR-Reduced και η EMPEROR- Preserved έχουν επιλέξει ασθενείς που δε νοσηλεύονται. Ωστόσο, στη DELIVER μελέτη υπήρχε η δυνατότητα επιλογής και νοσηλευόμενων ασθενών με δεδομένο όμως ότι για τουλάχιστον 24 ώρες και περισσότερο δεν βρίσκονται σε θεραπεία με ενδοφλέβια διουρητικά φάρμακα. Τα τρία σενάρια που σχηματίστηκαν και βάση αυτών διαχωρίστηκαν οι μετρήσεις επιλεξιμότητας ήταν τα εξής:³²

1. <<Σενάριο μελέτης>>. Εμπειρίχε όλα τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού των μελετών.
2. <<Πραγματικό Σενάριο>>. Όπου παρουσιάζονται ως κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού τα πιθανότερα χαρακτηριστικά των ασθενών που θα τους είναι χρήσιμα τα SGLT2 στην κλινική πράξη. Όπως NYHA ταξινόμηση, ηλικία, επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων, νεφρική λειτουργία, υπόταση και σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1.
3. <<Το σενάριο Ταμπέλας>>. Με τη δαπαγλιφλοζίνη να απαιτεί NYHA II-IV και να αποκλείονται ασθενείς με GFR <25mL/min/1.73m² και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1. Ενώ, στην εμπαγλιφλοζίνη έχουμε τα αντίστοιχα κριτήρια αναλόγως αν αναφερόμαστε στη μελέτη για το μειωμένο ή το διατηρημένο κλάσμα εξώθησης με επιπλέον περιορισμό να μην είναι το GFR < 20mL/min/1.73m².

Σε αυτή, λοιπόν, την ανάλυση των 4 μελετών σε σχέση με την χρήση της δαπαγλιφλοζίνης και της εμπαγλιφλοζίνης σε πληθυσμό με καρδιακή ανεπάρκεια με NYHA II-IV ανεξαρτήτως του ποσοστού του κλάσματός εξώθησης της αριστερής κοιλίας βρέθηκε ότι στο σύνολο των ασθενών περίπου 30% με 35% είναι δυνατό να επιλεγεί για τη χορήγηση των SGLT2. Ωστόσο, δε παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ δαπαγλιφλοζίνης και εμπαγλιφλοζίνης αφού και στις δυο περιπτώσεις τα ποσοστά επιλεξιμότητας ήταν παρόμοια. Ανάμεσα βέβαια στα τρία σενάρια υπήρξαν διαφορετικά ποσοστά. Στο <<Σενάριο μελέτης>> οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη μελέτη σε σχέση με αυτούς που αποκλείστηκαν είχαν πιο βαριά καρδιακή ανεπάρκεια, έπασχαν από περισσότερες συννοσηρότητες και στο γενικό σύνολο τους είχαν μεγαλύτερες πιθανότητες για πολλαπλές νοσηλίες και είτε για καρδιαγγειακή είτε για οποιονδήποτε άλλο λόγο θνητότητα. Στο <<Πραγματικό σενάριο>> που αφορά την κλινική πράξη βρέθηκε με μεγαλύτερα ποσοστά επιλεξιμότητας (55% με 61%) στη δαπαγλιφλοζίνη και στην εμπαγλιφλοζίνη. Τέλος, στο <<Σενάριο Ταμπέλας>> τα ποσοστά ήταν επίσης αρκετά υψηλά με 74% με 81% επιλέξιμα άτομα να λάβουν εμπαγλιφλοζίνη ή δαπαγλιφλοζίνη.³²

Ακόμη μια μελέτη παρατήρησης συσχέτισε την εμπαγλιφλοζίνη στους ασθενείς και των δυο μελετών της EMPEROR, μειωμένου και διατηρημένου κλάσματος εξώθησης, με σκοπό να ερευνήσει την περίπτωση που οι ασθενείς σταματούν να λαμβάνουν την φαρμακευτική αυτή ουσία και ποια θα είναι η αλλαγή στην νοσηρότητα και στη θνητότητα. Ο συνολικός χρόνος διενέργειας των δυο μελετών, EMPEROR-Reduced και EMPEROR-Preserved, ήταν περίπου 16 μήνες και 26 μήνες αντίστοιχα. Σε αυτό το διάστημα οι ασθενείς που είχαν τυφλά ενταχθεί λάμβαναν είτε 10mg/ ημερήσια δόση εμπαγλιφλοζίνης είτε πλασματικό φάρμακο.³³

Από το σύνολο των ασθενών που συμμετείχαν στις δύο μελέτες, 6799 ασθενείς με ακρίβεια στην ομάδα της εμπαγλιφλοζίνης 3418 ασθενείς και στην ομάδα του πλασματικού φαρμάκου 3381 ασθενείς σταμάτησαν να λαμβάνουν την θεραπεία προοδευτικά χωρίς όμως να έχει αποκαλυφθεί το τυφλό σύστημα. Από αυτούς οι 3981 μετά το πέρας περίπου 30 ημερών από τη διακοπή της θεραπείας υποβλήθηκαν σε κάποιες αξιολογήσεις προσωπικού τύπου και εργαστηριακές εξετάσεις πριν και μετά

τη διακοπή, ενώ στο σύνολο τους οι 1961 ανήκαν στην ομάδα της εμπαγλιφλοζίνης και 2020 ασθενείς στο πλασματικό φάρμακο. Συγκριτικά στις δυο ομάδες, ενώ στα άτομα που λαμβάνανε πλασματικό φάρμακο δεν εντοπίστηκαν στα ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας μεγάλες αλλαγές, στα άτομα τα οποία αποσύρθηκαν και ήταν τυχαιοποιημένα στο γκρουπ της εμπαγλιφλοζίνης τα ποσοστά του κινδύνου επιπλοκών της ΚΑ, νοσηλείων και θνητότητας αυξήθηκαν.³³

Τα αποτελέσματα μετά από 90 ημέρες από την έναρξη έως τον τερματισμό των μελετών και την αποκάλυψη του τυφλού συστήματος έδειξαν ότι τα ετήσια ποσοστά ασθενών στην ομάδα της εμπαγλιφλοζίνης (10,7 περιστατικά ανά 100 χρόνια-ασθενών, 95% CI: 9,0-12,6) για την νοσηρότητα και θνητότητα ήταν μικρότερα σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν πλασματικό φάρμακο (13,5 περιστατικά ανά 100 χρόνια-ασθενών, 95% CI: 11,5-15,6) και αναλογία κινδύνου HR: 0,76 95% CI: 0,60-0,96. Αντιθέτως, όταν έγινε διακοπή του φαρμάκου για 30 μέρες παρατηρήθηκαν μετατροπές των ποσοστών στα άτομα που έπαιρναν εμπαγλιφλοζίνη ενώ στο πλασματικό φάρμακο δεν είχαμε ιδιαίτερες αλλαγές. Οι τιμές διαμορφώθηκαν ως εξής:³³

Πίνακας Αποτελεσμάτων μετά από την διακοπή του φαρμάκου για 30 ημέρες

Εμπαγλιφλοζίνη	17 περιστατικά ανά 100 χρόνια-ασθενών, 95% CI: 12,6-22,1 HR: 1,75 95% CI: 1,20-2,54, P=0,0034
Πλασματικό φάρμακο	14,1 περιστατικά ανά 100 χρόνια-ασθενών 95% CI: 10,1-18,8 HR: 1,12 95% CI: 0,76-1,66 P= 0,068

Από τα παραπάνω αποτελέσματα φαίνεται ότι μετά την απόσυρση του φαρμάκου για 30 ημέρες η πιθανότητα για νέα εισαγωγή λόγω καρδιακής ανεπάρκειας ή ο καρδιαγγειακός θάνατος αυξάνεται στα άτομα που λάμβαναν εμπαγλιφλοζίνη αλλά όχι σε αυτά που ήταν τυχαιοποιημένα στο πλασματικό φάρμακο με αλλαγή στην αναλογία κινδύνου της εμπαγλιφλοζίνης από 0,76 95% CI: 0,60 με 0,96 σε 1,18 95% CI: 0,78 με 1,80.³³

Συμπεράσματα

Από τις μελέτες που συζητήθηκαν παραπάνω καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι τα SGLT2i, δηλαδή η εμπαγλιφλοζίνη και η δαπαγλιφλοζίνη, έχουν τη δυνατότητα και συνεισφέρουν στο έργο της αντιμετώπισης της καρδιακής ανεπάρκειας. Οι φαρμακευτικές αυτές ουσίες αν και ο αρχικός τους στόχος ήταν να αποτρέπουν την υπεργλυκαιμία μπλοκάροντας και παρακρατώντας στο νεφρικό διήθημα τη γλυκόζη αντί της μεταφοράς της στην κυκλοφορία του αίματος σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, απέδειξαν τον επιπλέον προστατευτικό τους ρόλο στην καρδιακή ανεπάρκεια.

Η δαπαγλιφλοζίνη αποτελεί έναν αναστολέα συμμεταφοράς νατρίου-γλυκόζης 2, η οποία δοκιμάστηκε σε ασθενείς με στάδιο NYHA από II έως IV με ή και χωρίς σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και μέσω δύο βασικών μελετών, που πέραν των υπολοίπων κριτηρίων ο βασικός τους διαχωρισμός ήταν το ποσοστό του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας της καρδιάς, ελέγχθηκε η συνεισφορά του φαρμάκου και η ασφάλεια του σε αυτούς τους ασθενείς. Η DAPA-HF, μια διπλά-τυφλή πολυκεντρική μελέτη, που ανέδειξε ότι η δαπαγλιφλοζίνη λειτουργεί προστατευτικά σε ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης και μέσω της σύγκρισης της με πλασματικό φάρμακο αποδείχθηκε ότι οι πιθανότητες να συμβούν νέες νοσηλείες εξαιτίας καρδιακής ανεπάρκειας ή καρδιαγγειακός θάνατος μειώνονται στα άτομα που λαμβάνουν δαπαγλιφλοζίνη σε σχέση με αυτά που λαμβάνουν το πλασματικό φάρμακο. Επιπλέον διαχωρισμός στην ίδια μελέτη πραγματοποιήθηκε σχετικά με την αιτιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας, ισχαιμική ή όχι, όπου και σε αυτή τη περίπτωση παρατηρήθηκε ότι τα ποσοστά είναι παρόμοια, ανεξαρτήτως αιτιολογίας και η δαπαγλιφλοζίνη συνεχίζει να επιδρά μειώνοντας την χειροτέρευση της κατάσταση των ασθενών με ΚΑ και την θνητότητα. Τέλος, η δαπαγλιφλοζίνη επιδρά θετικά και μειώνοντας το ρίσκο να συμβεί κάποια κοιλιακή αρρυθμία, καρδιακή ανακοπή ή ακόμη και

αιφνίδιο θάνατο σε ασθενείς με HfrEF.

Μια άλλη έρευνα που ανέλυσε τη δαπαγλιφλοζίνη είναι η DELIVER, ο πληθυσμός της οποίας στηρίχθηκε σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ήπια μειωμένου ή διατηρημένου ποσοστού κλάσματος εξώθησης. Η έρευνα στηρίχθηκε σε δυο ομάδες, αυτή που τους χορηγούσαν δαπαγλιφλοζίνη 10mg/ημερησίως και η άλλη ομάδα που δίνονταν πλασματικό φάρμακο. Μέσω του ελέγχου της αποτελεσματικότητας της ουσίας στους επιλέξιμους για τη μελέτη ασθενείς παρατηρήθηκε ότι η δαπαγλιφλοζίνη μειώνει τα ποσοστά των νέων εισαγωγών σε νοσοκομειακές δομές για αντιμετώπιση επιπλοκών της καρδιακής ανεπάρκειας και τη καρδιαγγειακή θνητότητα. Επιπλέον διαφορά μεταξύ των μελετών της δαπαγλιφλοζίνης αποτέλεσε το γεγονός ότι στη DELIVER η έναρξη της λήψης του αναστολέα μπορούσε να ξεκινήσει και σε ασθενείς που βρίσκονταν σε νοσηλεία, ενώ στη DAPA-HF συμμετείχαν ασθενείς που είχαν σταθεροποιηθεί αιμοδυναμικά, συνεπώς εξωτερικοί ασθενείς.

Η εμπαγλιφλοζίνη αποτελεί, επίσης, έναν αναστολέα συμεταφοράς νατρίου-γλυκόζης 2, η οποία κατά βάση αναλύθηκε σε δυο μεγάλες μελέτες την EMPEROR-Reduced και την EMPEROR-Preserved. Τα βασικά κοινά χαρακτηριστικά των δύο μελετών είναι ότι οι ασθενείς και στις δυο περιπτώσεις πρέπει να έχουν χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, NYHA II-IV, ότι συμμετέχουν ασθενείς με και χωρίς T2D και ότι ο έλεγχος αποτελεσματικότητας έγινε μέσω σύγκρισης με πλασματικό φάρμακο. Η βασική διαφορά τους είναι ότι στην EMPEROR-Reduced επιλέχθηκαν ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας της καρδιάς ενώ στην EMPEROR-Preserved επιλέχθηκαν ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης.

Στην EMPEROR-Reduced,λοιπόν, αποδείχθηκε ότι σε σύγκριση με το πλασματικό φάρμακο η λήψη εμπαγλιφλοζίνης σε ασθενείς με HfrEF μείωσε τα ποσοστά νέων νοσηλειών γενικά και συγκεκριμένα εξαιτίας της καρδιακής ανεπάρκειας, της καρδιαγγειακής θνητότητας, της θνητότητας για οποιαδήποτε άλλη αιτία. Επίσης παρατηρήθηκε ότι μειώνει την ανάγκη για νοσηλεία σε μονάδα εντατικής θεραπείας και την χρονική καθυστέρηση του να απαιτείται τόσο σοβαρή νοσηλεία και τέλος φαίνεται να μειώνει την ανάγκη χρήσης διουρητικών φαρμάκων. Αντίστοιχα, στην EMPEROR-Preserved επίσης μέσω των αποτελεσμάτων είδαμε ότι σε ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα η εμπαγλιφλοζίνη επιδρά θετικά μειώνοντας τα ποσοστά των νέων νοσηλειών λόγω ΚΑ και της καρδιαγγειακής θνητότητας. Ανάλυση έγινε και για την πιθανή διαφορά της δράσης του αναστολέα και μεταξύ των δύο φύλων όπου παρατηρήθηκε ότι τα αποτελέσματα είναι παρόμοια μεταξύ τους. Τέλος, σε μια συνδυαστική ανάλυση των δύο μελετών αναδείχθηκε ότι ενώ συγκριτικά με το πλασματικό φάρμακο τα ποσοστά ήταν μειωμένα όταν συνέβαινε πρόωμη διακοπή του φαρμάκου τα ποσοστά των ατόμων που λάμβαναν εμπαγλιφλοζίνη αυξήθηκαν ενώ αυτά των ατόμων που λάμβαναν πλασματικό φάρμακο παρέμειναν σχετικά σταθερά.

Βιβλιογραφία:

1. Castiglione Vincenzo, Aimo Alberto, Vergano Giuseppe, Saccaro Luigi, Passino Claudio, Emdin Michele. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Failure Reviews* (2022) 27:625–643. <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10105-w>
2. Roger L. Véronique. Epidemiology of Heart Failure. *Circulation Research*. 2021;128:1421–1434. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318172
3. Behnoush Amir Hossein, Khalaji Amirmohammad, Naderi Nasim, Ashraf Haleh, Haehling Stefan. ACC/AHA/HFSA 2022 and ESC 2021 guidelines on heart failure comparison. *ESC Heart Failure* 2023; 10:1531- 1544 Published online 2 December 2022 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/ehf2.14255
4. McDonagh A. T, Metra M, Adamo M, Gardner S. R, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Celutkiene J, Chioncel O, Cleland G.F. J, Coats J.S. A, Crespo-Leiro G. M, Farmakis D, Girard M, Heymans S, Hoes W. A, Jaarsma T, Jankowska A. E, Lainscak M, Lam S.P. C, Lyon R. A, McMurray J.V. J, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Piepoli M F, Price S, Rosano M.C. G, Ruschitzka F, Skibelund A K, ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* (2021) 42, 35993726 doi:10.1093/eurheartj/ehab368
5. Pieske B, Tschope C, de Boer R A, Fraser A G, Anker S D, Donal E, Edelmann F, Fu M, Guazzi M, Lam C S P, Lancellotti P, Melenovsky V, Morris D A, Nagel E, Pieske-Kraigher E, Ponikowski P, Solomon S D, Vasan R S, Rutten F H, Voors A A, Ruschitzka F, Paulus W J, Seferovic P, Filippatos G. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2019;40:3297-3317.
6. Reddy Y N V, Carter R E, Obokata M, Redfield M M, Borlaug B A. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2018;138:861870.
7. Koh A S, Tay W T, Teng T H K, Vedin O, Benson L, Dahlstrom U, Savarese G, Lam C S P, Lund L H. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2017;19:16241634.
8. Lang R M, Badano L P, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf F A, Foster E, Goldstein S A, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard M H, Rietzschel E R, Rudski L, Spencer K T, Tsang W, Voigt J U. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:233270.
9. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie M R, Glasziou P, Mant D, McManus R J, Holder R, Deeks J, Fletcher K, Qume M, Sohanpal S, Sanders S, Hobbs F D. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess* 2009;13:1207
10. Gayat E, Arrigo M, Littnerova S, Sato N, Parenica J, Ishihara S, Spinar J, Muller C, Harjola V P, Lassus J, Miro O, Maggioni A P, AlHabib K F, Choi D J, Park J J, Zhang Y, Zhang J, Januzzi J L, Jr., Kajimoto K, Cohen-Solal A, Mebazaa A, Network G. Heart failure oral therapies at discharge are associated with better outcome in acute heart failure: a propensity-score matched study. *Eur J Heart Fail* 2018;20:345354.
11. Velazquez E J, Morrow D A, DeVore A D, Duffy C I, Ambrosy A P, McCague K, Rocha R, Braunwald E, PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2019;380: 539548.

12. McMurray J J, Packer M, Desai A S, Gong J, Lefkowitz M P, Rizkala A R, Rouleau J L, Shi V C, Solomon S D, Swedberg K, Zile M R, PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:9931004.
13. Flather M D, Shibata M C, Coats A J, Van Veldhuisen D J, Parkhomenko A, . Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, . Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Bohm M, Anker S D, Thompson S G, Poole Wilson P A, SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of . nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215225.
14. Emara N. A, Wadie M, Mansour O. N, Shams E.E. M. The clinical outcomes of dapagliflozin in patients with acute heart failure: A randomized controlled trial (DAPA-RESPONSE-AHF). *European Journal of Pharmacology* 961 (2023) 176179
15. McMurray J.V. J, DeMets L. D, Inzuccho E. S, Køber L, Kosiborod N. M, Langkilde A M, Martizen A. F, Bengtsson O, Ponikowski P, Sabatine S. M, Sjöstrand M, Solomon D. S. The Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics. *European Journal of Heart Failure* (2019) 21, 1402–1411. doi:10.1002/ejhf.1548
16. McMurray V. J J, Solomon D. S, Inzucchi E.S, Køber L et.al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *The New England Journal of Medicine*. Vol.381. No 11, 2019
17. Butt H. J, Nicolau C. J, Verma S, Docherty F. K, Petrie C. M, Inzucchi E. S, Shou M, Kosiborod N. M, Langkilde A M , Martizez A. F, Ponikowski P, Sabatine S. M, Sjöstrand M, Solomon D. S, Bengtsson O, Jhund S. P, McMurray J.V. J, Køber. Efficacy and safety of dapagliflozin according to aetiology in heart failure with reduced ejection fraction: insights from the DAPA-HF trial. *European Journal of Heart Failure* (2021) 23, 601–613. doi:10.1002/ejhf.2124
18. Curtain P.J, Docherty F. K, Jhund S. P, Petrie C. M, Inzucchi E. S, Køber L, Kosiborod N. M, Martinez A. F, Ponikowski P, Sabatine S. M, Bengtsson O, Langkilde A M, Sjöstrand M, Solomon D. S, McMurray J.V. J. Effect of dapagliflozin on ventricular arrhythmias, resuscitated cardiac arrest or sudden death in DAPA-HF. *European Heart Journal* (2021) 42, 3727–3738 doi:10.1093/eurheartj/ehab560
19. Cunningham W. J, Vaduganathan M, Claggett L. B, Kulac J. J, Desai S. A et.al. Dapagliflozin in Patients Recently Hospitalized with Heart Failure and Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology* vol.80, No.14, 2022 <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.
20. Pabon M, Claggett L. B, Wang X, Miao Z M, Chatur S, Bhatt S. A, Vaduganathan M, Fang C. J, Desai S. A, Jhund P, Martinez F, de Boer A. R, Kosiborod N. M, Lam S.P. C, Shah J. S, Hernandez F. A, McMurray J.V. J, Solomon D. S, Vardeny O. Influence of background medical therapy on efficacy and safety of dapagliflozin in patients with heart failure with improved ejection fraction in the DELIVER trial. *European Journal of Heart Failure* (2023) 25, 1663–1670 doi:10.1002/ejhf.3001
21. Peikert A, Martinez A. F, Vaduganathan M, Claggett L.B, Kulac J. I, Desai S. A, Jhund S. P et.al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction According to Age: The DELIVER trial. *Circ Heart Fail*. 2022;15:e010080. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.122.010080
22. Packer M, Anker D. S, Butler J, Filippatos G, Ferreira J P, Pocock G. S, Sattar N, Brueckmann M, Jamal W, Cotton D, Iwata T, Zannad F. Empagliflozin in Patients With Heart Failure, Reduced Ejection Fraction and Volume Overload. *Journal of the American College of Cardiology*. Vol.77, No.11, 2021. <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>
23. Parker M, Butler J, Filippatos G, Jamal W, Salsali A et.al. Evaluation of the effect of sodium–glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality of patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Reduced trial. *European Journal of Heart Failure* (2019) 21, 1270–1278 doi:10.1002/ejhf.1536.
24. Packer M, Anker D. S, Butler J, Filippatos G, Ferreira J P, Pocock J. S, et.al. Effect of

- Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*. 2021;143:326-336. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783.
25. Lam S.P. C, Ferreira J P, Pfarr E, Sim D, Tsutsui H, Anker D. S, Butler J, Filippatos G, Pocock J. S, Sattar N, Verma S, Brueckmann M, Schnee J, Cotton D, Zannad F, Packer M. Regional and ethnic influences on the response to empagliflozin in patients with heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *European Heart Journal* (2021) 42, 4442–4451 doi:10.1093/eurheartj/ehab360
 26. Dhingra K. N, Verma S, Butler J, Anker D. S, Ferreira J P, Filippatos G, Januzzi L. J, Lam S.P. C, Sattar N, Zaremba-Pechmann L, Böhm M, Nordaby M, Brueckmann M, Pocock J. S, Zannad F, Packer M. Efficacy and Safety of Empagliflozin According to Background Diuretic Use in HFrEF Post-Hoc Analysis of EMPEROR-Reduced. *JACC: Heart Failure*. Vol 12, No 1, 2024
 27. Anker D. S, Butler J, Filippatos G, Khan M S, Ferreira J P. et.al. Baseline characteristics of patients with heart failure with preserved ejection fraction in the EMPEROR-Preserved trial. *European Journal of Heart Failure* (2020) 22, 2383–2392. Doi:10.1002/ejhf.2064
 28. Anker D. S, Butler J, Filippatos G, Jamal W, Salsali A, Schnee J, Kimura K, Zeller C, George J, Brueckmann M, Zannad F, Packer M. Evaluation of the effects of sodium–glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and a preserved ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Preserved Trial. *European Journal of Heart Failure* (2019) 21, 1279–1287. doi:10.1002/ejhf.1596
 29. Filippatos G, Butler J, Farmakis D, Zannad F, Odstad A P, Ferreira J P, Green B. J, Rosenstock J, Schnaidt S, Brueckmann M, Pocock J. S, Packer M. Empagliflozin for Heart Failure With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction With and Without Diabetes. *Circulation*. 2022;146:676–686. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059785.
 30. Anker D. S, Butler J, Filippatos G, Ferreira J P, Bocchi E, Böhm M et.al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *The New England Journal of Medicine*. Vol.385 No.10, 2021.
 31. Butler J, Filippatos G, Siddigi T J, Ferreira J P, Brueckmann M, Bocchi E, Böhm M, Chopra K. V, Giannetti N, Iwata T, Januzzi L. J et.al. Effects of Empagliflozin in Women and Men With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2022;146:1046–1055. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059755
 32. Thorvaldsen T, Ferrannini G, Mellbin L, Benson L, Cosentino F, McMurray V. J, Dahlstro U, Lund H. L, Savarese G. Eligibility for Dapagliflozin and Empagliflozin in a Real- world Heart Failure Population. *Journal of Cardiac Failure* Vol. 28 No. 7 2022
 33. Packer M, Butler J, Zeller C, Pocock J. S, Brueckmann M, Ferreira J P, Filippatos G, Usman M S, Zannad F, Anker D. S. Blinded Withdrawal of Long-Term Randomized Treatment With Empagliflozin or Placebo in Patients With Heart Failure. *Circulation*. 2023;148:1011–1022. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065748