



**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»**

(MSc in Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

«Παθοφυσιολογία της Οξείας Καρδιακής Ανεπάρκειας»

υπό

Κατσιμπέρη Ευαγγελίας

Ιατρού Άνευ ειδικότητας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

«Καρδιακή ανεπάρκεια – Καρδιο-ογκολογία – Καρδιαγγειακή αποκατάσταση»

Λάρισα, Ιανουάριος 2025

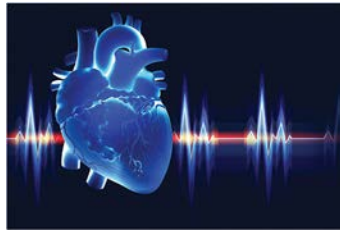


**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»**

(MSc in Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)



Pathophysiology of Acute Heart failure

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

Ευαγγελία Ν.Κατσιμπέρη

Ευαγγελία Κατσιμπέρη

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2025

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΚΟΥΛΑΡΙΓΚΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Επιβλέπων:

Γιαμούζης Γρηγόριος, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Γιαμούζης Γρηγόριος, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας- (Επιβλέπων),
2. Τσαρούχας Κωνσταντίνος, Επιμελητής Α΄ Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό
Νοσοκομείο Λάρισας
3. Ιακωβής Νικόλαος, Επιμελητής Β΄ Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο
Λάρισας

Αναπληρωματικό μέλος:

Παπαμιχάλης Μιχαήλ, Επιμελητής Α΄ Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο
Λάρισας

Pathophysiology of Acute Heart Failure

Ευχαριστίες

Με την ολοκλήρωση της Μεταπτυχιακής Διπλωματικής μου εργασίας θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς τον επιβλέποντα καθηγητή μου κύριο Γρηγόριο Γιαμούζη, Αναπληρωτή Καθηγητή Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής, της Σχολής Επιστημών Υγείας, του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για την επίβλεψη, καθοδήγηση και τον άφογο επαγγελματισμό του. Θα ήθελα να ευχαριστήσω επίσης οποιονδήποτε έλαβε μέρος για την πραγματοποίηση του συγκεκριμένου προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών, καθώς μέσω των μαθημάτων και των γνώσεων που μας δόθηκαν, βεβαιώθηκα ότι η Καρδιολογία είναι η ειδικότητα που θέλω να ακολουθήσω. Τέλος, οφείλω ένα τεράστιο ευχαριστώ στους γονείς μου και τον αδερφό μου που με στηρίζαν σε κάθε βήμα μου κατά την διάρκεια των μεταπτυχιακών μου σπουδών και όχι μόνο.

Περίληψη

Το θέμα της Μεταπτυχιακής Διπλωματικής μου Εργασίας είναι η παθοφυσιολογία της Οξείας Καρδιακής Ανεπάρκειας. Στόχος της συγκεκριμένης μελέτης είναι η παράθεση τόσο των παθογενετικών όσο και των αντιρροπιστικών μηχανισμών που θα μας οδηγήσουν στην εμφάνιση Οξείας Καρδιακής Ανεπάρκειας. Η κατανόηση της γέννησης νοσημάτων με βάση την παθοφυσιολογία είναι επιτακτική ανάγκη για την πρόωπη διάγνωση, την στοχευμένη θεραπεία των ασθενών και την πρόγνωση με σκοπό την αποκατάσταση της υγείας. Καθώς η Καρδιακή Ανεπάρκεια θεωρείται ένα κλινικό νευρορμονικό σύνδρομο, η συγκεκριμένη εργασία παραθέτει σημαντικές πληροφορίες για την συμμετοχή του Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος, του Συστήματος Ρενίνης – Αγγειοτενσίνης - Αλδοστερόνης και άλλων παραγόντων που λαμβάνουν μέρος στην γέννηση του συγκεκριμένου συνδρόμου. Επίσης αναφέρονται οι αρχικά προσαρμοστικοί μηχανισμοί, όπως ο μηχανισμός Frank-Starling και ο μηχανισμός της κοιλιακής αναδιαμόρφωσης. Βασιζόμενοι σε αίτια όπως η υπερφόρτωση όγκου, η υπερφόρτωση πίεσης, η περιορισμένη κοιλιακή πλήρωση και η μυοκαρδιακή βλάβη, γίνεται επεξήγηση του νευρορμονικού και αιμοδυναμικού μηχανισμού που θα οδηγήσουν στην εμφάνιση συμπτωμάτων. Με βάση την παθοφυσιολογία των διάφορων κλινικών φαινοτύπων, γίνεται κατανοητή η βάση της σύγχρονης θεραπευτικής προσέγγισης, καθώς και πολλών διαγνωστικών δεικτών.

Λέξεις – κλειδιά: Οξεία Καρδιακή Ανεπάρκεια, Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα, Σύστημα Ρενίνης – Αγγειοτενσίνης - Αλδοστερόνης, συμφόρηση, δύσπνοια

Abstract

The topic of my Master's Thesis is the pathophysiology of Acute Heart Failure. The aim of this study is to present both the pathogenetic and compensatory mechanisms that will lead us to the occurrence of Acute Heart Failure. Understanding the pathophysiology of a disease is imperative for early diagnosis, targeted treatment of patients and prognosis to restore health. As Heart Failure is considered a clinical neurohormonal syndrome, this paper provides important information on the involvement of the Sympathetic Nervous System, Renin-angiotensin-aldosterone system and other factors that take part in the genesis of this syndrome. There are also mentioned the initial adaptive mechanisms such as the Frank-Starling mechanism and the mechanism of ventricular remodeling. Based on causes such as volume overload, pressure overload, limited ventricular filling and myocardial injury, there is an analytic explanation of the neurohormonal and hemodynamic mechanisms that will lead to the occurrence of signs and symptoms. Due to the pathophysiology of the various clinical phenotypes, it becomes easy to understand the basis of modern therapeutic approaches as well as many diagnostic indicators.

Key words: Acute Heart Failure, Sympathetic Nervous System, Renin-Aldosterone-Angiotensin System, congestion, dyspnea

Περιεχόμενα	
Ευχαριστίες	
Περίληψη	
Abstract	
Περιεχόμενα.....	
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 :Εισαγωγή.....	1
1.1 Γενικά	1
1.2 Επιδημιολογία-Πρόγνωση	1
1.3 Κατηγοριοποίηση ασθενών-Κλινικοί φαινότυποι	3
1.4 Διάγνωση	4
1.5 Θεραπεία	6
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2:Παθογενετικοί Μηχανισμοί	8
2. Παθογενετικοί μηχανισμοί.....	8
2.1 Υπερφόρτωση όγκου.....	8
2.2 Υπερφόρτωση πίεσης.....	11
2.3 Μυοκαρδιακή βλάβη	14
2.4 Επηρεασμένη πλήρωση της ΑΚ.....	15
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3:Αντιρροπιστικοί μηχανισμοί	16
3.1 Συμπαθητικό νευρικό σύστημα.....	16
3.2 Σύστημα Ρενίνης – Αγγειοτενσίνης – Αλδοστερόνης.....	18
3.3 Νατριουρητικά πεπτίδια.....	19
3.4 Frank-Starling μηχανισμός	20
3.5 Κοιλιακή αναδιαμόρφωση	21
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4	23
Η συμφόρηση στα σύνδρομα Οξείας Καρδιακής Ανεπάρκειας.....	23
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5	24
Καρδιογενές σοκ.....	24
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	26
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	27

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 :Εισαγωγή

1.1 Γενικά

Η Καρδιακή Ανεπάρκεια (ΚΑ) αποτελεί ένα κλινικό νευρορμονικό σύνδρομο με σημεία (υγροί ρόγχοι, θετικό ηπατοσφαγιτιδικό σημείο, οίδημα κάτω άκρων, μετατόπιση καρδιακής ώσης κ.α.) και συμπτώματα(δύσπνοια, αδυναμία-κόπωση), τα οποία συνοδεύονται από αντικειμενικά ευρήματα καρδιακής δυσλειτουργίας. Μορφολειτουργικές ανωμαλίες του μυοκαρδίου εμποδίζουν την επιτυχή αιμάτωση, η οποία θα ικανοποιήσει τις μεταβολικές ανάγκες των ιστών ή καθιστούν την αύξηση της διαστολικής πίεσης ανεπαρκή **(1)**. Οι περισσότεροι ασθενείς με ΧΚΑ παρουσιάζουν επιδείνωση των συμπτωμάτων σε κάποιο σημείο κατά τη διάρκεια της νόσου τους, μία κατάσταση που χαρακτηρίζεται ως οξεία απορρύθμιση της ΧΚΑ. Από την άλλη, η πρωτοεμφανιζόμενη ΚΑ (de novo HF) αναφέρεται στην πρώτη εμφάνιση συμπτωμάτων Καρδιακής Ανεπάρκειας σε ασθενή, χωρίς προηγούμενο ιστορικό Καρδιακής Ανεπάρκειας, λόγω σοβαρών αιμοδυναμικών μεταβολών που οφείλονται σε δευτερογενή προσβολή (π.χ. οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, σοβαρή μυοκαρδίτιδα, οξεία βαλβιδική ανεπάρκεια και περικαρδιακός επιπωματισμός). Βασιζόμενοι στους διάφορους παθογενετικούς μηχανισμούς, θα αναλύσουμε την παθοφυσιολογία διάφορων κλινικών φαινοτύπων της Οξείας Καρδιακής Ανεπάρκειας (ΟΚΑ)

1.2 Επιδημιολογία-Πρόγνωση

Πολλά μεγάλης κλίμακας μητρώα που διεξήχθησαν στις ΗΠΑ (ADHERE και OPTIMIZE-HF) και στην Ευρώπη (European Heart Failure Surveys (EHFS) I και II και το ESC-HF Pilot Registry), καθώς και το διεθνές μητρώο ALARM-HF, έχουν συμβάλει στην κατανόηση της επιδημιολογίας της ΟΚΑ. Αυτό καθιστά δυνατή την περιγραφή των ασθενών με μεγάλη λεπτομέρεια. Παρ' όλα αυτά, είναι σημαντικό να τονιστούν τρία σημαντικά δημογραφικά στοιχεία. Κατ' αρχάς, η πλειονότητα των ασθενών είναι

άνδρες και η μέση ηλικία τους είναι πάνω από 70 έτη, γεγονός που συνάδει με την επιδημιολογία της ΧΚΑ και της ισχαιμικής μυοκαρδιοπάθειας. Δεύτερον, και σχετιζόμενο κάπως με το πρώτο, οι περισσότεροι ασθενείς (66-75%) έχουν ιστορικό ΚΑ και παρουσιάζονται με επεισόδιο απορρύθμισης της ΧΚΑ και όχι επεισόδιο πρωτοεμφανιζόμενης ΚΑ. Τέλος, οι ασθενείς αυτοί παρουσίαζαν σημαντικό αριθμό συννοσηροτήτων, συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (περίπου 20% των ασθενών) και του σακχαρώδη διαβήτη (έως και 40% σε ορισμένα μητρώα).

Η ενδονοσοκομειακή θνητότητα στην πλειονότητα των δημοσιευμένων μητρώων ΟΚΑ, όπως το ADHERE, το OPTIMIZE και το EHFS, κυμαίνεται από 4 έως 7%, με μέση διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο από 4 έως 11 ημέρες. Ωστόσο, τα δεδομένα από το μητρώο ALARM-HF δείχνουν ότι η ενδονοσοκομειακή θνητότητα κυμαινόταν περίπου στο 11%. Το εύρημα αυτό μπορεί να σχετίζεται με το μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που εισήχθησαν στην έρευνα αυτή και είχαν Καρδιογενές Σοκ. Το ποσοστό θνητότητας μετά την έξοδο από το νοσοκομείο εξακολουθεί να είναι υψηλό και δε φαίνεται να έχει μειωθεί πολύ τα τελευταία χρόνια. Προηγούμενες έρευνες έχουν δείξει ότι το ποσοστό θνητότητας για τους ασθενείς που εισήχθησαν σε νοσοκομεία λόγω ΟΚΑ ήταν περίπου 20% μετά από ένα έτος. Το μητρώο ADHERE έδειξε ένα ποσοστό θνητότητας ενός έτους που έφτασε το 36%, ωστόσο αυτό θα μπορούσε ενδεχομένως να εξηγηθεί από τον μεγάλο αριθμό ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με Καρδιογενές Σοκ **(2)**. Τα ποσοστά επανανοσηλείας μετά το εξιτήριο είναι αρκετά υψηλά. Περίπου το 25% των ασθενών έχει επανανοσηλεία εντός τριών μηνών και τα δύο τρίτα επανεισάγονται εντός ενός έτους. **(3)**

Ανάμεσα στους ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες της έκβασης στα σύνδρομα ΟΚΑ ανήκουν διάφορες κλινικές και εργαστηριακές μεταβλητές. Η συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ), το κλάσμα εξωθήσεως και συννοσηρότητες παίζουν σημαντικό ρόλο στην έκβαση των ασθενών. Τα ευρήματα από το μητρώο OPTIMIZE-HF δείχνουν ότι τόσο τα ποσοστά θνητότητας εντός του νοσοκομείου, όσο και τα ποσοστά θνητότητας μετά την έξοδο, ήταν χειρότερα σε ασθενείς με χαμηλότερη συστολική αρτηριακή πίεση. Από την ίδια ανάλυση προκύπτει ότι η ενδονοσοκομειακή θνητότητα ήταν σημαντικά καλύτερη στους ασθενείς με διατηρημένη συστολική λειτουργία συγκριτικά με αυτούς με μειωμένη συστολική λειτουργία. Όμως, δεν υπήρχε διαφορά στη θνητότητα μετά την έξοδο από το νοσοκομείο ή στην επανεισαγωγή στο

νοσοκομείο σε διάστημα 2-3 μηνών. Σχετικά με την κατηγοριοποίηση των ασθενών με βάση την συμφύρηση - υποάρδευση προκύπτει ότι η πρόγνωση ασθενών με φαινότυπο warm-wet (θερμός-υγρός) και εκείνων με πρωτοεμφανιζόμενη ΚΑ, είναι καλύτερη συγκριτικά με εκείνους που εμφανίζονται ως cold-wet (ψυχρός-υγρός) και απορρύθμισης της ΧΚΑ.

1.3 Κατηγοριοποίηση ασθενών-Κλινικοί φαινότυποι

Η Οξεία Καρδιακή Ανεπάρκεια (ΟΚΑ) περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα καταστάσεων της νόσου και ποικίλλει ως προς τις κλινικές εκδηλώσεις της. Ωστόσο, συνήθως διακρίνεται είτε από αιφνίδια έναρξη, είτε από σταδιακή επιδείνωση των συμπτωμάτων, η οποία απαιτεί άμεση ιατρική φροντίδα και πιθανή νοσηλεία. Το ESC-HF-LONG TERM registry που προαναφέρθηκε είναι μια προοπτική μελέτη παρατήρησης, η οποία συγκεντρώνει δεδομένα νοσηλείας και παρακολούθησης ενός έτους από 6629 ασθενείς με ΟΚΑ. Η ταξινόμηση των ασθενών έγινε με βάση τα ακόλουθα έξι κλινικά προφίλ: η οξεία απορρύθμιση της Καρδιακής Ανεπάρκειας (Acutely Decompensated HF), το Καρδιογενές Σοκ (Cardiogenic Shock), το πνευμονικό οίδημα (Pulmonary Oedema), η δεξιά Καρδιακή Ανεπάρκεια (Right HF), η υπερτασική Καρδιακή Ανεπάρκεια (Hypertensive-HF) και η Καρδιακή Ανεπάρκεια στο πλαίσιο οξέων στεφανιαίων συνδρόμων (Acute Coronary Syndrome-HF). Τα παραπάνω έξι κλινικά προφίλ αποτελούν μόνο μερικούς από τους φαινοτύπους που συνθέτουν την αρχική κλινική εικόνα, η οποία είναι πιο ποικίλη από την απλή περιγραφή της πρωτοεμφανιζόμενης ή επιδεινούμενης ΚΑ (4).

Οι κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC) έχουν προτείνει διάφορα συστήματα ταξινόμησης εκτός από την ταξινόμηση του κλινικού προφίλ. Σε αυτά περιλαμβάνονται το πιο πρόσφατο, το οποίο χρησιμοποιεί φαινοτύπους με βάση τα κλινικά σημεία συμφύρησης (υγρό ή ξηρό) ή/και υποάρδευσης (θερμό ή ψυχρό), και εκείνο που βασίζεται στο επίπεδο της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ) κατά την αρχική παρουσίαση στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών(5). Η ΣΑΠ άνω των 140 mmHg κατά την παρουσίαση υποδηλώνει υπερτασική ΟΚΑ. Τα άτομα αυτά αντιπροσωπεύουν τουλάχιστον το 50% των περιπτώσεων. Συνήθως είναι

ηλικιωμένες γυναίκες με διατηρημένη συστολική λειτουργία. Τα συμπτώματά τους, τα οποία περιλαμβάνουν πνευμονική συμφόρηση, εμφανίζονται συνήθως ξαφνικά. Όταν η συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) κατά την παρουσίαση είναι μεταξύ 90 και 140 mmHg, η κατάσταση είναι γνωστή ως νορμοτασική ΟΚΑ. Αυτοί οι ασθενείς έχουν συνήθως ελαττωμένο κλάσμα εξωθήσεως και αντιπροσωπεύουν το 40% ή περισσότερο των περιπτώσεων ΟΚΑ. Τα συμπτώματά τους εμφανίζονται συνήθως σταδιακά και περιλαμβάνουν σοβαρή συστηματική συμφόρηση. Τέλος, υποτασική ΟΚΑ, ορίζεται ως ΣΑΠ μικρότερη από 90 mmHg κατά την παρουσίαση. Λιγότερο από το 8% των περιπτώσεων αφορούν αυτούς τους ασθενείς. Πολλοί έχουν προχωρημένη ή τελικού σταδίου Καρδιακή Ανεπάρκεια και παρουσιάζουν συμπτώματα χαμηλής καρδιακής παροχής και ιστικής υποάρδευσης, ενώ άλλοι από αυτούς παρουσιάζουν Στεφανιαίο Σύνδρομο(6).

Το 2019 δημοσιεύτηκε μία ανασκόπηση που υποστήριζε ότι η οξεία απορρύθμιση της χρόνιας Καρδιακής Ανεπάρκειας είναι φυσική εξέλιξη της νόσου και δεν θα πρέπει να θεωρείται υποδιαίρεση της ΟΚΑ, όπως η πρωτοεμφανιζόμενη ΚΑ(de novo). Η πρωτοεμφανιζόμενη ΚΑ χαρακτηρίζεται από ταχεία εμφάνιση νέων συμπτωμάτων και βιοδεικτών ΚΑ, ως αποτέλεσμα σημαντικών αιμοδυναμικών αλλαγών που προκαλούνται από μια προσβολή (όπως οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, σοβαρή μυοκαρδίτιδα, οξεία ανεπάρκεια βαλβίδας και περικαρδιακός επιποματισμός). Ο στόχος της θεραπευτικής προσέγγισης θα πρέπει να είναι η πρόληψη ή η καθυστέρηση της ανάπτυξης συμπτωματικής ΧΚΑ και η μείωση της καρδιακής βλάβης, όσο ο ασθενής βρίσκεται ακόμη στο νοσοκομείο. Ένα τυπικό παράδειγμα είναι η ΟΚΑ που οφείλεται σε ΜΙ με ανάσπαση του ST, στην οποία η έγκαιρη παρέμβαση για την αποκατάσταση της ροής στο αποφραγμένο στεφανιαίο αγγείο και την επαναιμάτωση του μυοκαρδίου βελτιώνει την έκβαση(7).

1.4 Διάγνωση

Στα αρχικά στάδια της ΚΑ η διάγνωση αποτελεί μια πρόκληση, καθώς πολλά συμπτώματα μπορεί να θορυβήσουν τον ασθενή, παρ' όλα αυτά θεωρούνται μη ειδικά. Η φυσική εξέταση για την εξακρίβωση της παρουσίας κλινικών συμπτωμάτων και

σημείων και η λήψη ιστορικού αποτελούν πρωταρχικό βήμα της διαγνωστικής προσέγγισης. Συμπτώματα τυπικά για ΚΑ (δύσπνοια στην ηρεμία ή κατά την κόπωση, αδυναμία) και σημεία (ταχυκαρδία, ταχύπνοια, πνευμονικοί ρόγχοι, πλευριτική συλλογή, διάταση σφαγίτιδων, περιφερικό οίδημα, ηπατομεγαλία) θέτουν την ανάγκη για περαιτέρω διερεύνηση.

Αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος, όπως η γενική αίματος, τα επίπεδα ηλεκτρολυτών ορού (σύνηθες εύρημα η υποκαλιαιμία, η υπομαγνησαιμία, η υπονατριαιμία), δείκτες νεφρικής δυσλειτουργίας (ουρία, κρεατινίνη, κάθαρση κρεατινίνης), το λιπιδαιμικό προφίλ, οι εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας και η θυρεοειδοτρόπος ορμόνη είναι μερικές από τις παραμέτρους που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της ΚΑ

Άλλες ειδικές για την ΚΑ εργαστηριακές εξετάσεις περιλαμβάνουν το νατριουρητικό πεπτιδίο του εγκεφάλου (BNP), το οποίο έχει 70% ευαισθησία και 99% ειδικότητα, και το N-αμινοτελικό άκρο της προορμόνης του νατριουρητικού πεπτιδίου (NT-proBNP), το οποίο έχει 99% ευαισθησία και 85% ειδικότητα. Τα συγκεκριμένα πεπτιδία παράγονται ως απάντηση στην αύξηση της τοιχωματικής τάσης οποιασδήποτε καρδιακής κοιλότητας (μυοκαρδιακή πάθηση, κολπική μαρμαρυγή, πνευμονική εμβολή ή και από μη καρδιαγγειακές παθήσεις όπως η νεφρική ανεπάρκεια). Σε ηλικιωμένους συνήθως βλέπουμε αυξημένα επίπεδα, ενώ σε υπέρβαρα άτομα ενδέχεται να είναι μειωμένα. Στη θεραπεία της Καρδιακής Ανεπάρκειας, το NT-proBNP και το BNP είναι κλινικά σημαντικοί δείκτες τόσο για τη διάγνωση όσο και για την πρόγνωση. Τα επίπεδα BNP κάτω από 100 pg/mL έχουν 90% αρνητική προγνωστική αξία (NPV) κατά τη διάγνωση της ΚΑ, ενώ τιμές άνω των 500 pg/mL έχουν 81% θετική προγνωστική αξία (PPV). Αυτό ισχύει για τα άτομα που παρουσιάζουν οξεία δύσπνοια **(8)**. Κλινικά, η ΚΑ μπορεί να αποκλειστεί με μία μόνο μέτρηση των νατριουρητικών πεπτιδίων (BNP<100 pg/mL ή NTproBNP<300 pg/mL. Μετά την χρήση των νατριουρητικών πεπτιδίων, τόσο για την διάγνωση όσο και για την πρόγνωση των ασθενών με ΚΑ, ένας νέος βιοδείκτης αρχίζει να κερδίζει έδαφος με σημαντική προγνωστική αξία. Πρόκειται για τον sST2 (μέλος της οικογένειας των υποδοχέων ιντερλευκίνης-1), ο οποίος είναι ένας νέος βιοδείκτης που μπορεί ταυτόχρονα να αντανάκλα φλεγμονή, ίνωση και διάταση του μυοκαρδίου **(9)**.

Η ακτινογραφία θώρακος μπορεί να ανιχνεύσει πνευμονικά αίτια της δύσπνοιας, όπως πνευμονία, πνευμοθώρακα ή μάζα, συνιστάται να χρησιμοποιείται ως πρώτη γραμμή αξιολόγησης για την διαφοροδιάγνωση ασθενών με οξεία δύσπνοια. Επίσης η διενέργεια ΗΚΓ κρίνεται απαραίτητη, καθώς μπορεί να δώσει πληροφορίες σχετικά με το αίτιο της απορρύθμισης. Το οξύ ή παλαιό έμφραγμα του μυοκαρδίου, ο αποκλεισμός του αριστερού σκέλους, η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και η κολπική μαρμαρυγή **(10)** είναι παραδείγματα αλλαγών που μπορούν να αναγνωριστούν και μπορεί να απαιτήσουν πρόσθετες εξετάσεις μέσω υπερηχοκαρδιογραφίας, δοκιμασίας κοπώσεως ή διαβούλευσης με τον καρδιολόγο. Η Καρδιακή Ανεπάρκεια είναι λιγότερο πιθανή (πιθανότητα <2%) σε ασθενή με οξεία συμπτωματολογία και ΗΚΓ με φυσιολογικά ευρήματα (ή ήπιες ανωμαλίες)**(11)**. Επικουρικά στο ΗΚΓ, προτείνεται και ο αποκλεισμός ΟΣΣ με την μέτρηση και τον έλεγχο της κινητοποίησης της hs-TnT (υψηλής ευαισθησίας τροπονίνη) **(12)**.

Ένα δισδιάστατο υπερηχοκαρδιογράφημα με Doppler μπορεί να δώσει χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με την αιτιολογία ή/και την αξιολόγηση της βαρύτητας του επεισοδίου της ΟΚΑ. Μέσω διαφόρων μετρήσεων μπορεί να γίνει αξιολόγηση των πιέσεων πλήρωσης της ΑΚ, του κλάσματος εξωθήσεως, της συνολικής και τμηματικής συστολικής λειτουργίας και των πιθανών παθολογιών των βαλβίδων ή του περικαρδίου. Επίσης για την αξιολόγηση της συμφόρησης, η μέτρηση της διαβαλβιδικής διαφοράς πίεσης της τριγλώχινας, σε συνδυασμό με τη μέτρηση της διαμέτρου της κάτω κοίλης φλέβας και την ανταπόκρισή της κατά την αναπνοή, παρέχουν εκτιμήσεις για την συστολική πίεση της πνευμονικής αρτηρίας και την κεντρική φλεβική πίεση **(13)**.

1.5 Θεραπεία

Η θεραπεία των ασθενών που προσέρχονται στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών εξαρτάται από την κατάσταση στην οποία βρίσκονται κλινικά, τόσο αιμοδυναμικά όσο και αερομετρικά. Κάποιοι θα εμφανισθούν με θορυβώδη αιμοδυναμικά ασταθή εικόνα, η οποία εξελίχθηκε ραγδαία, ενώ άλλοι θα αναφέρουν σταδιακή πτώση της λειτουργικής τους ικανότητας εντός ημερών, συνοδευόμενη με περιφερικό οίδημα τις περισσότερες φορές. Η διάγνωση, η κλινική αξιολόγηση και η θεραπεία των ασθενών

είναι κάτι που πρέπει να γίνει παράλληλα στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Αν βρεθεί παράγοντας αναστρέψιμος, τότε επιβάλλεται παρέμβαση (αρρυθμία, OEM). Πυλώνα της θεραπευτικής αγωγής αποτελούν η χορήγηση οξυγόνου, τα διουρητικά και τα αγγειοδιασταλτικά. Η χρήση οπιοειδών και νιτρωδών είναι πιο εκλεκτικά επιλεγμένη.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, η ενδοφλέβια διουρητική αγωγή με διουρητικά της αγκύλης πρέπει να ξεκινάει σε μία δοσολογία 2.5 φορές τα mg της κατοίκων χρήσης ή 80mg σε άτομα που δεν έχει προηγηθεί χρήση. Σε περίπτωση που η μέτρηση του νατρίου ούρων και η διούρηση δε φτάσει τον στόχο, τότε διπλασιάζουμε τη δόση με μέγιστη δόση τα 300mg. Σε αποτυχία επαρκούς αποσυμφόρησης, τότε προστίθεται στην αγωγή θειαζιδικό διουρητικό και μετέπειτα ακεταζολαμίδα (ειδικά σε ασθενείς με αντίσταση στα διουρητικά, καθώς δρα στο εγγύς σεσπειραμένο σωληνάριο) ή αμιλορίδη ή ανταγωνιστές της αλδοστερόνης. Μεταξύ της συνεχούς και της bolus χορήγησης δεν υπάρχουν αρκετά ξεκάθαρα δεδομένα για το ποια υπερτερεί. Ωστόσο η έναρξη με μεγάλη δόση έχει καλύτερα αποτελέσματα στη δύσπνοια και την απώλεια κιλών συγκριτικά με την έναρξη με χαμηλή δόση, με κόστος βέβαια στη νεφρική λειτουργία **(14)**.

Τα αγγειοδιασταλτικά (νιτρώδη, νεσεριτίδη) θα πρέπει να χορηγούνται με σκοπό τη μείωση του προφορτίου, του μεταφορτίου και την αύξηση του όγκου παλμού. Θα πρέπει όμως να αποφεύγονται αν η ΣΑΠ<110. Σε περίπτωση υπότασης, τα ποσοστά θνητότητας αυξάνονται κατά πολύ. Όταν ο ασθενής προσέλθει με ήδη χαμηλή ΣΑΠ και σημεία σημαντικής υποάρδευσης, τότε αν κριθεί απαραίτητο, γίνεται χρήση αγγειοσυσπαστικών και ινότροπων ουσιών. Γενικότερα τα συγκεκριμένα φάρμακα δε χορηγούνται εύκολα σε ασθενείς με ΚΑ, με εξαίρεση αυτούς που παρουσιάζουν εμμένουσα υποάρδευση, παρ' όλο την ικανοποιητική αύξηση των πιέσεων πλήρωσης **(15)**.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Παθογενετικοί Μηχανισμοί

2. Παθογενετικοί μηχανισμοί

Η Καρδιακή Ανεπάρκεια αποτελεί ένα σύνδρομο με έντονη, αλλά πολύ ενδιαφέρουσα πολυπλοκότητα στο κομμάτι της παθοφυσιολογίας. Η κάθε εκδήλωση της δε βασίζεται πάντα σε ένα μόνο παθοφυσιολογικό μοντέλο, αλλά πολλές φορές αποτελεί κράμα πολλών παθογενετικών μηχανισμών, καθώς και μηχανισμών που αρχικά είχαν τον ρόλο τους στο πλαίσιο της αντιρρόπησης, ώστε να επέλθει αιμοδυναμική και αερομετρική ισορροπία. Παρακάτω θα αναλυθούν οι μηχανισμοί που αναφέρθηκαν, ώστε να γίνει πιο κατανοητή η παθοφυσιολογία της Οξείας Καρδιακής Ανεπάρκειας.

2.1 Υπερφόρτωση όγκου

Η υπερφόρτωση όγκου πολλές φορές σχετίζεται με αύξηση του προφορτίου, επαγόμενη από πολλούς διαφορετικούς μηχανισμούς. Ένας από αυτούς είναι ο μηχανισμός Frank-Starling. Η σχέση αυτή καθορίζει την φυσιολογική λειτουργία των κοιλιών και διασφαλίζει ότι ο όγκος που εξωθεί η καρδιά στη συστολή ισοδυναμεί με τον όγκο που εισέρχεται στην καρδιά με την φλεβική επιστροφή. Σε καταστάσεις αυξημένης φλεβικής επιστροφής και αυξημένου προφορτίου, αυξάνεται η συσπαστικότητα της καρδιάς με σκοπό να αυξηθεί ο όγκος παλμού και επομένως και η καρδιακή παροχή **(16)**. Όταν η καρδιακή λειτουργία φθίνει, ο μηχανισμός αυτός παύει να είναι αντιρροπιστικός. Τότε οδηγούμαστε σε αύξηση της πίεσης στον αριστερό κόλπο κατά την διάρκεια της διαστολής. Εν συνεχεία η πίεση από τον αριστερό κόλπο μεταβαίνει στις πνευμονικές φλέβες και τα πνευμονικά τριχοειδή. Στο σημείο όπου η υδροστατική πίεση γίνει μεγαλύτερη από την κολλοειδοσμηωτική στα τριχοειδή του πνεύμονα, τότε καταλήγουμε σε διίδρωμα υγρού στο ενδιάμεσο ιστό. Όσο το λεμφικό σύστημα αποτυγχάνει να απομακρύνει το περίσσιο υγρό, τότε θα ακολουθήσει μετατόπιση του

υγρού στις πνευμονικές κυψελίδες και εν τέλει ο ασθενής θα εμφανίσει εικόνα πνευμονικού οιδήματος. Ο διάμεσος ιστός περιέχει πολλές γλυκοζαμινογλυκάνες (GAGs) που διακλαδίζονται από μία κεντρική πρωτεΐνη, μαζί με τις ίνες κολλαγόνου και ελαστίνης. Η αποδόμηση αυτού του δικτύου λόγω παραγόντων που αυξάνουν την αγγειακή διαπερατότητα όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, οι φλεγμονώδεις καταστάσεις ή η ισχαιμία (μέσω των κυτοκινών), επιτρέπουν ακόμη και στις πιο μικρές αυξήσεις στην πίεση των πνευμονικών τριχοειδών να προκαλέσουν πνευμονικό οίδημα **(17)**.

Ένας άλλος λόγος για υπερφόρτωση όγκου είναι η μη συμμόρφωση του ασθενούς στην φαρμακευτική αγωγή για ΚΑ. Ασθενείς που έχουν ήδη την διάγνωση της ΚΑ, λαμβάνουν σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες φάρμακα τα οποία καταστέλλουν την νευροορμονική διέγερση του Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος και του συστήματος Ρενίνης – Αγγειοτενσίνης - Αλδοστερόνης. Τα συγκεκριμένα συστήματα θα περιγραφούν σε επόμενες ενότητες, ώστε να γίνει κατανοητό πώς αυτοί οι αρχικά προσαρμοστικοί μηχανισμοί παύουν να έχουν ευεργητικά αποτελέσματα και καταλήγουν στην απορρύθμιση. Επίσης, η υπερβολική λήψη νερού και άλατος μπορεί να συνδράμει στην υπερφόρτωση όγκου.

Το καρδιονεφρικό σύνδρομο είναι ένα πολύπλοκο σύνδρομο του οποίου η ταξινόμηση δεν μπορεί να θεωρηθεί απόλυτη, καθώς η οξεία ή χρόνια δυσλειτουργία του ενός μπορεί να προκαλέσει οξεία ή χρόνια δυσλειτουργία του άλλου. Υπάρχουν πολλοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που λαμβάνουν μέρος στην παθογένεση του καρδιονεφρικού. Αρχικά επικρατούσε η άποψη ότι στα άτομα με μειωμένη συστολική λειτουργία, η μειωμένη καρδιακή παροχή θα οδηγούσε σε μειωμένη άρδευση των νεφρών. Τα νεφρά ανταποκρίνονται στη μειωμένη αιμάτωση με αύξηση του συμπαθητικού τόνου, ενεργοποίηση του άξονα Ρενίνης-Αγγειοτενσίνης-Αλδοστερόνης, καθώς και έκκριση της βασοπρεσσίνης. Αυτό στη συνέχεια θα προκαλέσει κατακράτηση νατρίου και ύδατος και αύξηση του προφορτίου και επιδείνωση της συστολικής λειτουργίας **(18)**. Αιμοδυναμικά, ένας ακόμη μηχανισμός που μπορεί να εξηγήσει την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας είναι η αυξημένη κεντρική φλεβική πίεση. Η αύξηση αυτή θα προκαλέσει φλεβική συμφόρηση, μείωση της αιματικής ροής στο νεφρό και μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR). Το γεγονός αυτό περιορίζει άμεσα την ικανότητα των νεφρών να απομακρύνουν την περίσσεια υγρών από την κυκλοφορία του αίματος, με αποτέλεσμα την υπερβολαιμία. Ένα ακόμη αιμοδυναμικό μοντέλο που μπορεί να προκαλέσει την επιδείνωση της νεφρικής

λειτουργίας είναι η αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση. Αποτέλεσμα είναι η μειωμένη νεφρική αιμάτωση, η αύξηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης, του μεταφορτίου και η αυξημένη νευρορμονική ενεργοποίηση (ΣΝΣ,ΣΡΑΑ).

Στη ΧΚΑ η μακροχρόνια ενεργοποίηση του συμπαθητικού τόνου και συνεπώς του νεφρικού συμπαθητικού τόνου, σε συνδυασμό με την αυξημένη έκκριση κατεχολαμινών με μειωμένη εκκαθάριση από τους νεφρούς, προσθέτει επιπλέον επιδείνωση στον φαύλο κύκλο της παθογένειας. Ο νευρορμονικός καταρράκτης Ρενίνης – Αγγειοτενσίνης – Αλδοστερόνης, πέρα από την κατακράτηση νατρίου και ύδατος και την αγγειοσύσπαση, συμμετέχει μέσω της Αγγειοτενσίνης II στην απελευθέρωση προφλεγμονώδη κιτοκινών που προάγουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την ίνωση, την απόπτωση, την υπερτροφία του μυοκαρδίου και του αγγειακού συστήματος, καθώς και την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία**(19)**. Επιπλέον, τα αυξημένα επίπεδα βασοπρεσίνης συνδράμουν στην παθογένεια μέσω αγγειοσύσπασης, επαγόμενης από τους V1 υποδοχείς και κατακράτηση νατρίου/ύδατος μέσω των V2 υποδοχέων. Επιπρόσθετα, περιλαμβάνονται η παθολογική έκκριση αντιδραστικών ειδών οξυγόνου και νιτρικού οξέος. Στην οξεία νεφρική βλάβη, τα αυξημένα επίπεδα των κυκλοφορούντων παραγόντων (TNF,IL-1,IL-6), έχουν καρδιοκατασταλτική δράση, επιδεινώνοντας περαιτέρω την καρδιακή λειτουργία **(20)**.

Λόγω του ότι τα δύο αυτά όργανα έχουν σχέση αλληλεξάρτησης, η πρόγνωση των ασθενών με καρδιονεφρικό είναι χειρότερη συγκριτικά με εκείνους που θα παρουσιάσουν επεισόδια απορρύθμισης της καρδιακής τους ή της νεφρικής τους λειτουργίας μεμονωμένα**(21)**. Στην ΟΚΑ κοινός πυλώνας της θεραπείας είτε υπάρχει είτε δεν υπάρχει επιδεινωμένη νεφρική λειτουργία, είναι η χρήση διουρητικών. Ιδιαίτερη προσοχή θέλουν οι ασθενείς με αντίσταση στα διουρητικά. Η αδυναμία στο να αυξηθεί η νεφρική αποβολή νατρίου και ύδατος, οδηγεί στη μη ικανοποιητική αντιμετώπιση της συμφόρησης και των οιδημάτων. Στη συγκεκριμένη περίπτωση, λαμβάνει μέρος το Braking phenomenon (φαινόμενο ανάσχεσης). Τα νεφρά αυξάνουν την επαναρρόφιση νατρίου και ύδατος σε περισσότερα σημεία των σωληναρίων (σε αυτό συντελούν η αυξημένη δράση αγγειοτενσίνης II και αλδοστερόνης), οπότε καταλήγουμε σε μειωμένη διούρηση. Η αντιμετώπιση περιλαμβάνει αύξηση της δόσης του διουρητικού ενδοφλεβίως για να βρεθεί η δραστική δόση (πρέπει το φάρμακο να φτάσει σε μια ουδό για να αρχίσει η απέκκριση), είτε τον συνδυασμό διουρητικών της αγκύλης με κάποιο άλλο διουρητικό, όπως θειαζιδικό **(22)**.

2.2 Υπερφόρτωση πίεσης

Ο υπερτασικός φαινότυπος ΟΚΑ είναι μια ξεχωριστή υποομάδα της οποίας η κύρια παθοφυσιολογική προσβολή είναι μια αύξηση του μεταφορτίου και μείωση της φλεβικής χωρητικότητας, οδηγώντας σε αποσύζευξη στη σχέση κοιλιακής-αγγειακής σύζευξης. Περιληπτικά, ο λόγος της κοιλιακής ελαστικότητας (E_{es}) προς την αρτηριακή ελαστικότητα (E_a) είναι γνωστός ως σύζευξη V-A. Ο λόγος αυτός προτάθηκε ως εργαλείο μέτρησης της μηχανικής απόδοσης του καρδιαγγειακού συστήματος και της αλληλεπίδρασης μεταξύ καρδιακής απόδοσης και αγγειακής λειτουργίας(23). Έχει επανειλημμένα αποδειχθεί ότι ο λόγος E_a/E_{es} είναι ένας έγκυρος και χρήσιμος δείκτης της καρδιαγγειακής λειτουργίας. Οι τιμές αυτές μπορούν να προκύψουν από βρόχους πίεσης-όγκου της ΑΚ. Ο βρόγχος πίεσης-όγκου περικλείεται σε δύο καμπύλες πίεσης-όγκου, την τελοσυστολική καμπύλη πίεσης-όγκου (end – systolic pressure – volume relationship) εξαρτώμενη από την ινοτροπία του μυοκαρδίου και από την τελοδιαστολική καμπύλη πίεσης-όγκου (end – diastolic pressure – volume relationship), εξαρτώμενη από την διαστολική λειτουργία του μυοκαρδίου. Έχει αποδειχθεί από πολλούς ερευνητές ότι το σύστημα λειτουργεί με μέγιστη απόδοση όταν ο λόγος E_a/E_s είναι κοντά στη μονάδα. Σε αυτή την περίπτωση, η αριστερή κοιλία χρησιμοποιεί το μικρότερο ποσό ενέργειας, ενώ παράλληλα παράγει επαρκή όγκο παλμού.

Η υπερφόρτωση με υγρά, κυρίως με τη μορφή πνευμονικής συμφόρησης, προκαλείται από την ανακατανομή των υγρών και όχι από τη συσσώρευση υγρών. Αυτός ο τύπος ΟΚΑ είναι συχνότερος στους ηλικιωμένους, στις γυναίκες και σε ασθενείς με ιστορικό χρόνιας αρρυθμистой υπέρτασης ή άλλες συνοδές παθήσεις όπως η χρόνια νεφρική νόσος και ο διαβήτης. Η χρόνια υπέρταση και ειδικά η χρόνια αρρυθμιστη υπέρταση, εκθέτει το αγγειακό σύστημα σε προοδευτικά μεγαλύτερα σφυγμικά κύματα, τα οποία προκαλούν τοιχωματική τάση στις μεγάλες ελαστικές αρτηρίες και υπερτροφία των λείων μυών στα αρτηριόλια. Συνάμα, οι επιδράσεις αυτές οδηγούν σε μειωμένη αγγειακή ενδοτικότητα, δημιουργώντας προοδευτικά μεγαλύτερη αντίσταση στην προωθητική ροή από την ΑΚ. Για να μπορέσει να ανταπεξέλθει η κοιλία στην αυξημένη αυτή αντίσταση, οδηγείται προοδευτικά σε αναδιαμόρφωση με υπερτροφία και αλλαγές στην γεωμετρία και την αρχιτεκτονική της, που προφανώς θα οδηγήσουν και σε αλλαγές στις ιδιότητες της χάλασης της (24).

Με την πάροδο του χρόνου επίσης, η ελαστικότητα χάνεται τόσο στα κεντρικά αγγεία (κυρίως στην αορτή) όσο και στην περιφερική κυκλοφορία (κυρίως στα αρτηρίδια). Καθώς η ελαστικότητα της αορτής μειώνεται, το συστολικό κοιλιακό φορτίο που απορροφούνται, αναδιανέμεται κατά τη διαστολή. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα το σφυγμικό κύμα να ταξιδεύει ταχύτερα και με μεγαλύτερη δύναμη προς την περιφέρεια. Αντίθετα, τα περιφερικά αρτηρίδια στα οποία βασίζονται οι περιφερικές αντιστάσεις, απορροφούν το σφυγμικό κύμα που συναντάται κατά τη διάρκεια της συστολής. Καθώς τα αρτηρίδια αναδιπλώνονται (ελαστική επαναφορά), ένα αντίστροφο σφυγμικό κύμα ανακλάται πίσω προς την κεντρική κυκλοφορία. Κανονικά, αυτό το ανακλώμενο κύμα φτάνει στην κοιλία κατά την πρόιμη διαστολή αμέσως μετά το κλείσιμο της αορτικής βαλβίδας. Με την αυξημένη αγγειακή σκληρία, η κυματομορφή αυτή ανακλάται νωρίτερα, φτάνοντας στην ΑΚ κατά την όψιμη συστολή. Ως αποτέλεσμα, η περίσσεια δύναμης μεταδίδεται στην κοιλία κατά τη διάρκεια της συστολής, προκαλώντας αντίσταση στην εκροή και προτρέποντας σε μειωμένο χρόνο εξώθησης της ΑΚ (25).

Αυτή η υπερβολική δύναμη ανεβάζει την κεντρική αορτική πίεση, οδηγώντας σε απότομη αύξηση της LVEDP με συνακόλουθη οπισθοροή υγρού από την καρδιά στην πνευμονική κυκλοφορία. Έτσι οι αυξήσεις του μεταφορτίου δημιουργούν ένα μηχανικό εμπόδιο στη συσταλτική λειτουργία, επισπεύδοντας την προαναφερθείσα ανισορροπία στη σχέση κοιλιακής-αγγειακής σύζευξης που παρατηρείται στην υπερτασική ΟΚΑ(26). Επίσης, αύξηση στο μεταφορτίο προκαλείται επικουρικά και από παράλληλη αγγειοσύσπαση. Αυξημένος συμπαθητικός τόνος προκαλείται από διάφορα ερεθίσματα (κόπωση, στρες κ.α) και έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη συσταλτικότητα μέσω ενεργοποίησης των καρδιακών β-αδρενεργικών υποδοχέων και αυξημένη περιφερική αγγειακή αντίσταση μέσω ενεργοποίησης των αγγειακών α-αδρενεργικών υποδοχέων. Πρόσθετες αγγειοσυσπαστικές επιδράσεις μπορεί επίσης να διαμεσολαβούνται από τη νευροορμονική ενεργοποίηση του συστήματος Ρενίνης – Αγγειοτενσίνης – Αλδοστερόνης, με συμμετοχή της αγγειοτενσίνης II και της Βασοπρεσίνης.

Βασιζόμενοι στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό του συγκεκριμένου φαινοτύπου καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι φάρμακα πρώτης εκλογής αποτελούν τα αγγειοδιασταλτικά (νιτρώδη), στοχεύοντας στη μείωση του μεταφορτίου και λιγότερο τα διουρητικά (μείωση προφορτίου). Σε μικρές δόσεις προκαλούν φλεβοδιαστολή, ενώ αυξάνοντας την δόση μπορούμε να πετύχουμε και αρτηριοδιαστολή, χωρίς να αυξηθούν οι ανάγκες του μυοκαρδίου για οξυγόνο.

Μια ακόμη περίπτωση υπερφόρτωσης πίεσης, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε οξεία Ανεπάρκεια της Δεξιάς Κοιλίας και επιπλέκεται ακόμη περισσότερο αν υπάρχει ήδη ιστορικό με ΚΑ (είτε πρόκειται για συστολική είτε διαστολική δυσλειτουργία της ΑΚ) είναι η οξεία ή η υπεροξεία Μαζική Πνευμονική Εμβολή. Η Δεξιά Κοιλία λειτουργεί με χαμηλές πιέσεις και συνδέεται με τις χαμηλές αντιστάσεις της πνευμονικής κυκλοφορίας, το οποίο την καθιστά να είναι πιο προσαρμοστική σε καταστάσεις υπερφόρτωσης όγκου σε σχέση με την υπερφόρτωση πίεσης. Σε καταστάσεις όπου υπάρχει μηχανική απόφραξη της πνευμονικής κυκλοφορίας από έμβολο σε συνδυασμό με την απελευθέρωση αγγειοσυσπαστικών παραγόντων, καταλήγουν σε αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων και σε αύξηση του μεταφορτίου της ΔΚ. Η ΔΚ η οποία έχει τριγωνικό ελλειπτοειδές σχήμα, δεν μπορεί να ανταποκριθεί γρήγορα στην απότομη αύξηση του μεταφορτίου αναπτύσσοντας αντισταθμιστή υπερτροφία. Υπερηχογραφικά μπορεί να παρατηρηθεί διάταση της ΔΚ και επιπέδωση του Μεσοκοιλιακού Διαφράγματος (27).

Καθώς αυξάνεται ο τελοδιαστολικός της όγκος και πιέσεις, αυτό συνεπάγεται και αύξηση της τοιχωματικής τάσης της ΔΚ με μείωση του όγκου παλμού. Ο αυξημένος τελοδιαστολικός όγκος θα προκαλέσει διάταση του δακτυλίου της τριγλώχινος βαλβίδος και θα δημιουργήσει ή θα επιβαρύνει την ήδη υπάρχουσα Ανεπάρκεια της τριγλώχινας. Παρατηρείται αύξηση της κατανάλωσης οξυγόνου της ΔΚ, ισχαιμία, υποσυσταλτικότητα και μείωση της καρδιακής της παροχής. Η ραγδαία διάταση ενδέχεται να παρεμποδίσει την σωστή και επαρκή πλήρωση της ΑΚ, μειώνοντας την καρδιακή παροχή, προκαλώντας υπόταση και μπορεί ακόμη να καταλήξει στην εικόνα της Καρδιογενούς Καταπληξίας (28). Συνήθως πιο επιβαρυνμένη κλινική εικόνα μπορεί να εμφανίσουν οι ασθενείς με ΚΑ της ΑΚ, καθώς βασίζονται στη διατηρημένη καρδιακή λειτουργία της ΔΚ για να συντηρηθεί το προφορτίο της ΑΚ και η συστηματική καρδιακή παροχή. Ο ασθενής παρουσιάζει συμπτώματα έντονης δύσπνοιας και μπορεί να κάνει και συγκοπτικό επεισόδιο λόγω του συνδυασμού υποξαιμίας και χαμηλής καρδιακής παροχής. Το αυξημένο καρδιακό έργο, σε συνδυασμό με την υπόταση και την υποξυγοναιμία, μπορεί να προκαλέσει ακόμη και στηθαγχικό πόνο (29). Κλινικά σημεία όπως η ταχυκαρδία (συνήθως φλεβοκομβική), κρύα κυανωτικά άκρα και σύγχυση είναι αρκετά συνήθη.

2.3 Μυοκαρδιακή βλάβη

Η εμφάνιση οξείας Καρδιακής Ανεπάρκειας μπορεί να εμφανισθεί ως απότοκος πολλών καταστάσεων. Μία από αυτές είναι η μυοκαρδιακή ισχαιμία. Η επιπλοκή ενός ΟΣΣ με ΟΚΑ και συμπτωματική οξεία πνευμονική συμφόρηση είναι μια συνηθισμένη επιπλοκή, με δυσμενή προγνωστικά, τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα. Συνήθως αυτό προκύπτει από έναν συνδυασμό δομικών, αιμοδυναμικών, νευρορμονικών και γενετικών προσβολών. **(30)**. Η μυοκαρδιακή βλάβη μπορεί να προκαλέσει αύξηση των καρδιακών ενζύμων σε άτομα με ΧΚΑ ή και ΟΚΑ ακόμη και αν δεν υπάρχει εγκατάσταση ΟΣΣ. Πέρα από τον μηχανισμό της μυοκαρδιακής ισχαιμίας στην ΚΑ, το οξειδωτικό στρες, η φλεγμονή και η μυοκαρδιακή τάση που αναπτύσσεται στα τοιχώματα των καρδιακών κοιλοτήτων, μπορούν να αυξήσουν την έκκριση τροπονίνης. Η έκκριση της τροπονίνης δεν συνεπάγεται απαραίτητα μυοκαρδιακή νέκρωση, αλλά αντανακλά την εγκατάσταση μυοκαρδιακής βλάβης **(31)**. Προοδευτικά, αυτό θα οδηγήσει σε επιδείνωση της συστολικής ή/και διαστολικής λειτουργίας της καρδιάς.

Στο έμφραγμα μυοκαρδίου ο παθογενετικός μηχανισμός μπορεί να περιλαμβάνει είτε την απόφραξη στεφανιαίας αρτηρίας (Type 1 myocardial infarction), είτε ανισορροπία στην παροχή/ζήτηση οξυγόνου (Type 2 myocardial infarction) **(32)**. Στην περίπτωση ΟΕΜ από ρήξη αθηρωματικής πλάκας, η απόφραξη της στεφανιαίας αρτηρίας θα μειώσει την παροχή οξυγόνου, οπότε το μυοκαρδιακό κύτταρο μεταπίπτει σε αναερόβιο μεταβολισμό για την παραγωγή ATP για ενέργεια **(33)**. Όσο η απόφραξη δεν αποκαθίσταται, ακολουθεί νέκρωση (παθητική, ανεξέλεγκτη μορφή κυτταρικού θανάτου) των μυοκαρδιακών κυτταρών αρχικά και μετέπειτα ξεκινάει απόπτωση (προγραμματισμένος, κυτταρικός θάνατος) **(34)**. Με την απώλεια του λειτουργικού μυοκαρδίου και την απότομη πτώση της συσταλτικότητας κατά την διάρκεια ενός συμβάματος, θα μειωθεί απότομα και η καρδιακή παροχή. Αρχικά, για να μπορέσει να ανταπεξέλθει το μυοκάρδιο σε αυτές τις δυσμενείς συνθήκες, ενεργοποιείται ο αντιρροπιστικός μηχανισμός Frank-Starling. Η δύναμη της συστολής ή ο όγκος του αίματος που εξωθείται είναι ανάλογος του μήκους των μυϊκών ινών και του βαθμού πλήρωσης των κοιλιών στο τέλος της διαστολής. Επομένως, για τη διατήρηση της αιμοδυναμικής σταθερότητας, έχουμε αύξηση του τελοδιαστολικού όγκου και συνεπώς της συσταλτικής δύναμης της επόμενης συστολής.

Πολλές φορές όμως αυτό δεν επαρκεί και έχουμε ταυτόχρονη ενεργοποίηση των νευρορμονικών αντιρροπιστικών μηχανισμών. Το συμπαθητικό νευρικό σύστημα ενισχύει την συσταλτικότητα και τις περιφερικές αντιστάσεις μέσω της αρτηριακής και φλεβικής αγγειοσυστολής. Η αγγειοσυστολή πέρα από την διατήρηση της αρτηριακής πίεσης, ανακατανέμει την ροή του αίματος στα ζωτικά όργανα αλλά αυξάνει και την φλεβική επιστροφή και τις διαστολικές πιέσεις πλήρωσης. Παρομοίως και το Σύστημα Ρενίνης – Αγγειοτενσίνης - Αλδοστερόνης βοηθάει στη διατήρηση της ομοιόστασης αιμοδυναμικά μέσω της κατακράτησης νατρίου και ύδατος. Η χρόνια νευροορμονική ενεργοποίηση σε συνδυασμό με την χρόνια φλεγμονώδη ανταπόκριση και το οξειδωτικό στρες θα προκαλέσουν κοιλιακή αναδιαμόρφωση μέσω αλλαγών στο μέγεθος, στην αρχιτεκτονική, στη γεωμετρία, στη συσταλτικότητα και στην ευενδοτότητα των κοιλιών. Η εναπόθεση κολλαγόνου και η εγκατάσταση της ίνωσης στον μυοκαρδιακό ιστό, που αρχικά είχε σκοπό τη διατήρηση της ακεραιότητας της καρδιακής κοιλότητας, θα οδηγήσει σε παθολογική υπερτροφία με διάταση της κοιλότητας, λέπτυνση των τοιχωμάτων (εναπόθεση των σαρκομεριδίων εν σειρά) και σκληρία. Η σκληρία θα αυξήσει την τοιχωματική τάση και θα έχουμε αυξημένες πιέσεις πλήρωσης (35). Οι αυξημένες πιέσεις πλήρωσης οι οποίες μεταδίδονται μέσω του αριστερού κόλπου στα πνευμονικά τριχοειδή, σε συνδυασμό με την παρατεταμένη κατακράτηση νατρίου και ύδατος θα οδηγήσει σε τυπικά συμπτώματα ΚΑ, όπως εύκολη κόπωση, δύσπνοια και σε σοβαρές περιπτώσεις οξύ πνευμονικό οίδημα. Καθώς η υδροστατική πίεση στα πνευμονικά τριχοειδή αυξάνεται λόγω της ανάστροφης μετάδοσης από την αριστερή καρδιά, προκαλείται διαρροή περίσσειας υγρού από τα τριχοειδή και προς τους διάμεσους χώρους του πνεύμονα. Μόλις το υγρό αρχίσει να διαρρέει προς τον διάμεσο ιστό του πνεύμονα, ενδέχεται να μεταβεί στις κυψελίδες και να προκαλέσει δύσπνοια από συμφόρηση.

2.4 Επηρεασμένη πλήρωση της ΑΚ

Ένας ακόμη παθογενετικός μηχανισμός της ΟΚΑ - αν και λιγότερο συχνός- αποτελεί η παθολογική πλήρωση των κοιλιών (μειωμένο προφορτίο). Στην κατηγορία αυτή, ανήκουν οι παθολογικές οντότητες του περικαρδίου, όπως η δημιουργία περικαρδιακής συλλογής. Μία μεγάλη περικαρδιακή συλλογή στην οποία το υγρό συσσωρεύεται με αργό ρυθμό, μπορεί να είναι σιωπηλή και να έχουμε μια υποκλινική βλάβη η οποία

είναι αιμοδυναμικά ανεκτή. Σε περίπτωση ταχείας συλλογής υγρού, μπορεί να προκληθεί μεγάλη αύξηση της ενδοπερικαρδιακής πίεσης και τελικά επιπωματισμός. Όταν η συλλογή φτάσει σε σημείο να εξισώσει τις πιέσεις στις καρδιακές κοιλότητες τότε παρατηρείται μείωση της φλεβικής επιστροφής και επίδραση στην πλήρωση των κοιλιών. Επακολούθως καταλήγουμε σε μειωμένη καρδιακή παροχή και υποάδρευση. Εφόσον οι πιέσεις πλήρωσης της ΔΚ είναι χαμηλότερες και η ΔΚ έχει λεπτότερα τοιχώματα συγκριτικά με την ΑΚ, αυτό την καθιστά πιο ευαίσθητη στην συμπίεση από μια περικαρδιακή συλλογή (36). Στην προσπάθεια διατήρησης της ομοιόστασης αναλαμβάνουν οι γνωστοί αντιρροπιστικοί μηχανισμοί, όπως το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και το Σύστημα Ρενίνης – Αγγειοτενσίνης - Αλδοστερόνης.

Επόμενος μηχανισμός που επηρεάζει την πλήρωση των κοιλιών είναι οι ταχυαρρυθμίες. Με τον μειωμένο χρόνο της διαστολής, η πλήρωση των κοιλιών μειώνεται και προφανώς και ο όγκος παλμού. Δεδομένου ότι η στεφανιαία αιμάτωση γίνεται στην διαστολή, αυτό μπορεί να επηρεάσει ιδιαίτερα τους στεφανιαίους ασθενείς, οδηγώντας σε περαιτέρω ισχαιμία και επιδείνωση της ΚΑ. Ακόμη, διαταραχές της ενδοτικότητας και της χάλασης των κοιλιών όπως στην περίπτωση της περιοριστικής ή της υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας μπορούν να περιορίσουν την κοιλιακή πλήρωση.

Αίτια που δε σχετίζονται με διαταραχές της ενδοτικότητας ή της χάλασης, περιλαμβάνουν την οξεία αιμορραγία που θα προκαλέσει μειωμένη φλεβική επιστροφή και συνεπώς μειωμένο προφορτίο, το αναφυλακτικό και σηπτικό σοκ, όπου η αγγειοδιαστολή είναι τόσο έντονη σε σημείο να μειώσει τόσο το προφορτίο όσο και την καρδιακή παροχή. (37),(38)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3:Αντιρροπιστικοί μηχανισμοί

3.1 Συμπαθητικό νευρικό σύστημα

Η νευροορμονική ενεργοποίηση αποτελεί κρίσιμη συνιστώσα της αιτιολογίας και της εξέλιξης της οξείας Καρδιακής Ανεπάρκειας (ΟΚΑ). Ο οργανισμός χρησιμοποιεί αυτήν την ενεργοποίηση ως μία από τις αντισταθμιστικές στρατηγικές του για να διατηρήσει σταθερή την αρτηριακή πίεση και την αιμάτωση, ακόμη και σε συνθήκες μειωμένης καρδιακής παροχής. Από την άλλη πλευρά, η επίμονη νευροορμονική διέγερση μπορεί

να επιδεινώσει την Καρδιακή Ανεπάρκεια, κάνοντας την καρδιά να εργάζεται σκληρότερα και ενθαρρύνοντας την κατακράτηση υγρών και την αγγειοσύσπαση. Στη δεκαετία του 1980 εμφανίστηκε σταδιακά μια θεωρία που υποστήριζε ότι η αυξημένη δραστηριότητα του ΣΝΣ και του ΣΡΑΑ συμβάλλει στην ανάπτυξη της Καρδιακής Ανεπάρκειας. Η μεσολαβούμενη από τους καρωτιδικούς και καρδιοπνευμονικούς τασεοϋποδοχείς και τη μειωμένη καρδιακή παροχή αύξηση του συμπαθητικού τόνου, είναι ένας από τους πρώτους και πιο γρήγορους προσαρμοστικούς μηχανισμούς με διάφορες συνέπειες. Οι κατεχολαμίνες, όπως η νορεπινεφρίνη και η επινεφρίνη απελευθερώνονται σε υψηλότερες ποσότητες, αυξάνοντας τον καρδιακό ρυθμό (χρονотροπία), τη συσταλτικότητα (ινотροπία) και την περιφερική αγγειοσύσπαση για τη διατήρηση της αρτηριακής πίεσης και την διατήρηση της αιμάτωσης των ζωτικών οργάνων. Παράλληλα, ο αυξημένος συμπαθητικός τόνος συμβάλλει στην ενεργοποίηση του Συστήματος Ρενίνης – Αγγειοτενσίνης – Αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ) που σχετίζεται με την ομοιόσταση νατρίου και ύδατος.

Οι κυκλοφορούσες κατεχολαμίνες παρουσιάζουν θετική ινότροπο δράση στο μυοκάρδιο, αυξάνοντας την μέγιστη αναπτυσσόμενη τάση, τον ρυθμό ανάπτυξης τάσης και τον ρυθμό χάλασης. Να σημειωθεί ότι εξασφαλίζοντας ταχύτερη χάλαση θα έχουμε και βραχύτερη σύσπαση, επιτρέποντας η πλήρωση της καρδιάς να έχει περισσότερο χρόνο και συνεπώς περισσότερο αίμα.

Η ανθρώπινη καρδιά έχει τρεις υποδοχείς ($\beta_1, \beta_2, \beta_3$). Η αναλογία $\beta_1:\beta_2$ είναι 70:30, ενώ οι β_3 υποδοχείς έχουν ανενεργή μορφή. Στη δράση του ΣΝΣ παίρνουν μέρος επίσης οι α_1 υποδοχείς που βρίσκονται στα μυϊκά κύτταρα των αγγείων. Οι β_1 υποδοχείς συνδέονται μέσω της πρωτεΐνης Gs με την αδενυλική κυκλάση, οδηγώντας στην σύνθεση κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP), την ενεργοποίηση πρωτεϊνικών κινασών και την φωσφορυλίωση πρωτεϊνών για την αύξηση της συσπαστικότητας(39). Λόγω του ότι η συσπαστικότητα έχει άμεση σχέση με την ενδοκυττάρια συγκέντρωση ασβεστίου, η φωσφορυλίωση – ενεργοποίηση της φωσφολαμβάνης διεγείρει μεγαλύτερη επαναπρόσληψη και αποθήκευση ασβεστίου από το σαρκοπλασματικό δίκτυο. Το πόσο ασβέστιο θα απελευθερωθεί από το σαρκοπλασματικό δίκτυο εξαρτάται από το ήδη υπάρχον αποθηκευμένο ασβέστιο, καθώς και από το μέγεθος του ρεύματος εισροής. Το ασβέστιο που απελευθερώνεται δεσμεύεται στην τροπονίνη C, μετατοπίζοντας την τροπομυοσίνη και επιτρέποντας την

σύνδεση ακτίνης-μυοσίνης. Επακολούθως μέσω περαιτέρω ενεργειών καταλήγουμε σε αυξημένη συσπαστικότητα**(40)**.

Όσο η αύξηση της καρδιακής συχνότητας και της συσπαστικότητας, προερχόμενες από το ΣΝΣ αντιρροπούν τη μυοκαρδιακή βλάβη, ο ασθενής μπορεί να εμφανίσει από καθόλου έως και λίγα συμπτώματα. Όταν διαταραχθεί η ισορροπία, τότε το ΣΝΣ συντελεί στην αλλαγή της αρχιτεκτονικής και της γεωμετρίας του μυοκαρδίου (διάταση, σφαιρικό σχήμα καρδιάς έναντι του φυσιολογικού ελλειπτικού, υπερτροφία) και λειτουργική επιδείνωση. Στην κοιλιακή αναδιαμόρφωση παίρνουν μέρος και άλλοι μηχανισμοί που θα αναλυθούν περαιτέρω.

Η νορεπινεφρίνη είναι άμεσα τοξική για τα μυοκαρδιακά κύτταρα, μια επίδραση που μεσολαβεί μέσω υπερφόρτωσης ασβεστίου, επαγωγής απόπτωσης ή και των δύο. Ασθενείς με συγκεντρώσεις νορεπινεφρίνης στο πλάσμα μεγαλύτερες από 800 pg ανά χιλιόλιτρο (4,7 nmol ανά λίτρο) έχουν ετήσια επιβίωση μικρότερη από 40%, εκτός εάν αν έχει προκληθεί αναστρέψιμη βλάβη**(41)**.

3.2 Σύστημα Ρενίνης – Αγγειοτενσίνης – Αλδοστερόνης

Το ΣΡΑΑ είναι ένα σύστημα το οποίο έχει βραδύτερη δράση σε σχέση με το ΣΝΣ, καθώς η λειτουργία του για τη ρύθμιση και τις επιδράσεις του στον όγκο του αίματος γίνεται μέσω ορμονών. Στόχος του ορμονικού καταρράκτη που είναι γνωστός ως ΣΡΑΑ είναι η αποκατάσταση της κυκλοφορικής σταθερότητας μέσω του ελέγχου του όγκου αίματος και του αγγειακού τόνου. Συνήθως ενεργοποιείται ως αντίδραση στη χαμηλή αρτηριακή πίεση ή στη μειωμένη νεφρική αιμάτωση. Η δραστηριότητά του, ωστόσο, καθίσταται δυσπροσαρμοστική στην ΟΚΑ και επιδεινώνει την Καρδιακή Ανεπάρκεια. Η υπόταση, η μειωμένη αιμάτωση των νεφρών και η μειωμένη καρδιακή παροχή είναι μεταξύ των παραγόντων που προκαλούν την ενεργοποίηση του ΣΡΑΑ.

Η μειωμένη πίεση άδρευσης στους νεφρούς γίνεται αισθητή από μηχανοποδοχείς στα προσαγωγά αρτηριόλια και έχουμε την μετατροπή της προρενίνης σε ρενίνη. Η διέγερση των νεφρικών συμπαθητικών νευρών αυξάνει περαιτέρω την έκκριση ρενίνης. Το αγγειοτενσινογόνο (παραγόμενο στο ήπαρ) μετατρέπεται μέσω της ρενίνης σε αγγειοτενσίνη Ι. Μέσω του μετατρεπτικού ενζύμου έχουμε την μετατροπή της

αγγειοτενσίνης I σε αγγειοτενσίνη II στους νεφρούς και τον πνεύμονα. Η αγγειοτενσίνη II δρα στον φλοιό των επινεφριδίων, στον λείο μυϊκό χιτώνα των αγγείων, τα νεφρά και τον εγκέφαλο(43). Αρχικά διεγείρει τη σύνθεση της αλδοστερόνης από τα επινεφρίδια. Η αλδοστερόνη έχει δράση στο άπω νεφρικό σωληνάριο και τα αθροιστικά σωληνάρια, αυξάνοντας την επαναρρόφιση νατρίου και ύδατος και συνεπώς αυξάνει τον εξωκυττάριο όγκο, καθώς και τον όγκο του αίματος (44). Εν συνεχεία, η αγγειοτενσίνη προκαλεί αγγειοσύσπαση των αρτηριολίων, αυξάνοντας τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις και συνεπώς τη μέση αρτηριακή πίεση. Στον υποθάλαμο ενισχύει την έκκριση της αντιδιουρητικής ορμόνης, η οποία θα αυξήσει την επαναπορρόφιση ύδατος στα αθροιστικά σωληνάρια. Παράλληλη δράση στον υποθάλαμο είναι η ενίσχυση του αισθήματος δίψας και της πρόσληψης ύδατος (45).

Η δράση τόσο του ΣΝΣ όσο και του ΣΡΑΑ αυξάνει τον όγκο του αίματος και συνεπώς και της φλεβικής επιστροφής. Εκεί, μέσω του Frank-Starling μηχανισμού έχουμε αύξηση της καρδιακής παροχής. Επικουρικά με τον αγγειόσπασμο, έχουμε και την αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων και της μέσης αρτηριακής πίεσης. Επίσης, η παρατεταμένη δράση του ΣΝΣ και του ΣΡΑΑ ενεργοποιεί την σύνθεση των ενδοθηλινών (κυρίως της ET1) για περαιτέρω αντιρρόπηση στη μειωμένη καρδιακή παροχή και τη μειωμένη πίεση, όπου μέσω της αγγειοσύσπασης οδηγεί σε αύξηση των αγγειακών αντιστάσεων. Το οξειδωτικό στρες σε συνδυασμό με την παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου, καθώς και η φλεγμονώδης κατάσταση που είναι συνήθης στην ΚΑ, αυξάνει ακόμη περισσότερο την παραγωγή ενδοθηλίνης. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που προκύπτει θα μειώσει επίσης την παραγωγή του οξειδίου του αζώτου (αγγειοδιασταλτικός παράγοντας), ενισχύοντας την αγγειοσύσπαση (46).

3.3 Νατριουρητικά πεπτίδια

Ως αντίδραση στην υπέρμετρη αντιρρόπηση που μπορεί να κάνει το ΣΝΣ και το ΣΡΑΑ με την κατακράτηση νατρίου και ύδατος, αυξάνεται κατά πολύ η τοιχωματική τάση όλων των κοιλοτήτων της καρδιάς καθώς και του ενδοθελίου. Αυτό θα οδηγήσει στη σύνθεση και απελευθέρωση των νατριουρητικών πεπτιδίων, ενός συστήματος του οποίου η δράση έχει στόχο να επιβραδύνει την καρδιακή δυσλειτουργία, λαμβάνοντας

δράση σχετικά αντίθετη από τα άλλα δύο που προαναφέρθηκαν. Η διαγνωστική τους αξία ήταν γνωστή και από παλαιότερα, αλλά η περαιτέρω διερεύνηση της παθοφυσιολογίας τους, καθώς και της δράσης του τα έφερε στο προσκήνιο σχετικά με την θεραπεία της ΚΑ.

Έχουμε τρία είδη νατριουρητικών πεπτιδίων. Το κοιλιακό νατριουρητικό πεπτίδιο (ANP) απελευθερώνεται κατά κύριο λόγο από τους κόλπους, αλλά και από τις κοιλίες, ως απάντηση στην αυξημένη τοιχωματική τάση. Η απελευθέρωση του διεγείρεται επίσης από τις αυξημένες συγκεντρώσεις νορεπινεφρίνης, αγγειοτενσίνης II και ενδοθηλίνης. Το εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο (BNP) αν και μπορεί να απελευθερωθεί τόσο από τους κόλπους, όσο και από τις κοιλίες, είναι κοινά αποδεκτό ότι προέρχεται κυρίως από τις κοιλίες λόγω μεγαλύτερης έκτασης αυτών. Μια από τις κυριότερες δράσεις τους είναι η αγγειοδιαστολή. Αυτή μπορεί να επιτευχθεί τόσο άμεσα, αλλά και έμμεσα έχοντας ανταγωνιστική δράση έναντι του ΣΝΣ, ΣΡΑΑ και της ενδοθηλίνης. Προάγουν επίσης τη νατριούρηση και τη διούρηση, καταστέλλοντας τη δράση του ΣΡΑΑ (47). Τόσο το ANP όσο και το BNP, συνδέονται με τον υποδοχέα Νατριουρητικών Πεπτιδίων τύπου Α (NPRA) και ενεργοποιούν τη γουανιλική κυκλάση. Έτσι προάγεται η παραγωγή της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cGMP). Μία από τις κύριες δράσεις της cGMP είναι η αγγειοδιαστολή και η καρδιοπροστασία μέσω της αναστολής της ίνωσης και της κοιλιακής αναδιαμόρφωσης. Η cGMP έχει μειωμένη δράση συνήθως σε καταστάσεις ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, μειωμένη σύνθεσης οξειδίου του αζώτου και του οξειδωτικού στρες (48). Σχετικά με την κοιλιακή αναδιαμόρφωση (περιλαμβάνει την υπερτροφία και ίνωση) που προάγεται από το ΣΝΣ και το ΣΡΑΑ ώστε η καρδιά να διατηρήσει τη λειτουργικότητά της, τα νατριουρητικά πεπτίδια προσπαθούν να θέσουν όρια, ελαττώνοντας τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών, την παραγωγή κολλαγόνου και μιτοτικών παραγόντων που προάγουν την αναδιαμόρφωση (49).

3.4 Frank-Starling μηχανισμός

Είναι σημαντικό να θυμόμαστε ότι σε μία φυσιολογική καρδιά, η καρδιακή παροχή ισούται με τη φλεβική επιστροφή. Αυτή η σχέση εξασφαλίζεται από τον νόμο του Frank-Starling. Η καμπύλη Frank-Starling μπορεί να απεικονίσει τη σχέση μεταξύ της

πίεσης και του όγκου της ΑΚ. Ουσιαστικά, οι πληροφορίες που αποκομίζουμε από την συγκεκριμένη καμπύλη είναι ότι η καρδιακή λειτουργία εξαρτάται από τρεις παραμέτρους. Η πρώτη είναι η φλεβική πλήρωση που θα καθορίσει τον τελοδιαστολικό όγκο της ΑΚ (προφορτίο). Η δεύτερη περιλαμβάνει τις περιφερικές αντιστάσεις (μεταφορτίο) και η τρίτη τη μυοκαρδιακή συσταλτικότητα. Η συσταλτικότητα των κοιλιών έχει αναλογική αύξηση με την αύξηση του προφορτίου. Έτσι, αποδείχθηκε ότι η αύξηση τις τελοδιαστολικής πίεσης θα προκαλέσει επιμήκυνση των σαρκομεριδίων, με αποτέλεσμα να συσπώνται με μεγαλύτερη δύναμη(50).

Όσο η συστολική λειτουργία της καρδιάς φθίνει, ο άλλοτε προσαρμοστικός μηχανισμός δεν μπορεί να ανταπεξέλθει. Στην γραφική παράσταση η καρδιακή παροχή (όγκος παλμού) παριστάνεται γραφικά σε συνάρτηση με τον κοιλιακό τελοδιαστολικό όγκο. Με την αύξηση της φλεβικής επιστροφής θα έχουμε και αύξηση του τελοδιαστολικού όγκου. Σε συνδυασμό με την σχέση μήκους -τάσης που ισχύει για τις κοιλίες θα έχουμε και αύξηση του όγκου παλμού(51). Φυσιολογικά η σχέση αυτή τείνει να είναι γραμμική. Όταν όμως έχουμε υπερβολική αύξηση του τελοδιαστολικού όγκου, η κοιλία δεν μπορεί να ανταποκριθεί άλλο και η καμπύλη τείνει να γίνει επίπεδη. Στο σημείο αυτό με την μειωμένη συσταλτική ικανότητα της καρδιάς, οι αυξήσεις του προφορτίου θα ξεπεράσουν τις υδροστατικές δυνάμεις του πνευμονικού αγγειακού δικτύου και θα καταλήξουμε σε πνευμονική συμφόρηση(52).

3.5 Κοιλιακή αναδιαμόρφωση

Η κοιλιακή αναδιαμόρφωση περιλαμβάνει δομικές αλλαγές στην καρδιά που θα προκαλέσουν και λειτουργικές. Μπορεί να γίνει κατηγοριοποίηση της αναδιαμόρφωσης σε φυσιολογική/παθολογική ή προσαρμοστική/δυσπροσαρμοστική. Παράδειγμα φυσιολογικής αναδιαμόρφωσης συναντάμε στους αθλητές, όπου συνήθως έχουμε συμμετρική, συγκεντρική υπερτροφία με απουσία ίνωσης (53). Η παθολογική αναδιαμόρφωση μπορεί να προκληθεί από καταστάσεις υπερφόρτωσης όγκου, πίεσεως ή μυοκαρδιακής βλάβης, όπως στα πλαίσια ενός στεφανιαίου συμβάματος. Τα μυοκαρδιακά κύτταρα υπερτρέφονται, έχουμε διήθηση ινομυοβλαστών, διάμεση ίνωση και μυοκαρδιακή απόπτωση. Ιδιαίτερα τα δύο τελευταία είναι αρκετά συνήθη σε

περιπτώσεις μετεφραγματικής ΚΑ. Η ταυτόχρονη νευροορμονική ενεργοποίηση του ΣΝΣ, μαζί με την επακόλουθη έκκριση παραγόντων όπως η αγγειοτενσίνη II, η αλδοστερόνη και η ενδοθηλίνη 1, ενισχύουν περαιτέρω την διαδικασία της αναδιαμόρφωσης.

Σε καταστάσεις υπερφόρτωσης πίεσης, όπου έχουμε αύξηση της συστολικής πίεσης της κοιλίας, τα μυοϊνίδια υπερτρέφονται (αύξηση των σαρκομεριδίων που συνδέονται παράλληλα) και επίσης έχουμε θετική διολίσθηση (σαρκομερίδια διατάσσονται προς το κέντρο της κοιλότητας) **(54)**. Ο όγκος της κοιλιακής κοιλότητας μειώνεται και το πάχος του μυοκαρδιακού τοιχώματος αυξάνεται. Η αντιρρόπηση στο συγκεκριμένο είδος υπερτροφίας μπορεί να εξηγηθεί και με το νόμο του Laplace, όπου η τοιχωματική τάση ισούται με το γινόμενο πίεσης - ακτίνας διά το πάχος του τοιχώματος επί 2. Ουσιαστικά αν αντιληφθούμε την καρδιά ως μία σφαίρα κατά προσέγγιση, η πίεση είναι ευθέως ανάλογη με την τοιχωματική τάση και το πάχος των τοιχωμάτων και αντιστρόφως ανάλογη με την ακτίνα. Όσο αυξάνεται το πάχος τόσο μειώνεται η τοιχωματική τάση και συνεπώς και η κατανάλωση οξυγόνου. Με την πάροδο του χρόνου η συγκεκριμένη υπερτροφία μειώνει την μυοκαρδιακή διατασιμότητα και επηρεάζει την διαστολική λειτουργία των κοιλιών. Επομένως μια μικρή αύξηση του όγκου συνοδεύεται από δυσανάλογη αύξηση της πίεσης, η οποία θα μεταδοθεί προς τον αριστερό κόλπο και συνεπώς και την πνευμονική κυκλοφορία προκαλώντας συμφόρηση **(55)(56)**.

Σε καταστάσεις υπερφόρτωσης όγκου (όπως στην βαλβιδική ανεπάρκεια) αναπτύσσεται έκκεντρη υπερτροφία. Τα μυοϊνίδια υπερτρέφονται (τα εν σειρά σαρκομερίδια αυξάνονται σε αριθμό) και διατάσσονται πέραν του κέντρου της καρδιακής κοιλότητας (αρνητική διολίσθηση). Το πάχος των τοιχωμάτων μπορεί να είναι φυσιολογικό και όσο επιδεινώνεται το σύνδρομο της ΚΑ να ελαττώνεται και ο όγκος της κοιλότητας να αυξάνεται **(57)(58)**.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Η συμφόρηση στα σύνδρομα Οξείας Καρδιακής Ανεπάρκειας

Λόγω της πολυπλοκότητας της παθοφυσιολογίας των συνδρόμων της οξείας Καρδιακής Ανεπάρκειας είναι ωφέλιμο να γίνει διαχωρισμός της συμφόρησης αναλόγως με τον μηχανισμό με τον οποίο προκύπτει. Σε κάποιους ασθενείς η συμφόρηση οφείλεται σε ανακατανομή των υγρών και σε άλλους σε κατακράτηση. Γενικότερα, τα συμπτώματα της ΟΚΑ μπορούν να εμφανισθούν σταδιακά ή και οξέως. Η συμφόρηση χαρακτηρίζεται από αυξημένες πιέσεις πλήρωσης και μπορεί να είναι είτε συστηματική είτε για πνευμονική ή συνδυασμός και των δύο. Η αιμοδυναμική συμφόρηση (αυξημένες πιέσεις πλήρωσης) μπορεί να υπάρχει μέρες πριν την εμφάνιση των συμπτωμάτων και εξελίσσεται σε κλινική με την εμφάνιση των συμπτωμάτων όπως δύσπνοια, ορθόπνοια, περιφερικό οίδημα, διάταση σφαγίτιδων κ.α (59). Ακόμη και σε περίπτωση που τα συμπτώματα έχουν βελτιωθεί, αν οι πιέσεις πλήρωσης παραμένουν αυξημένες με την έξοδο από το νοσοκομείο, αυτό πολύ πιθανόν να οδηγήσει σε επανανοσηλεία.

Σε ορισμένους αγγειακού τύπου ασθενείς, η συμφόρηση οφείλεται σε ανακατανομή υγρών στους πνεύμονες λόγω περιφερικής αγγειοσύσπασης. Με την φλεβική αγγειοσύσπαση αυξάνεται η φλεβική επιστροφή (προφορτίο) και με την αρτηριακή αγγειοσύσπαση αυξάνεται το μεταφορτίο και καταλήγουμε σε αυξημένες πιέσεις πλήρωσης. Ουσιαστικά, έχουμε κινητοποίηση από το φλεβικό χωρητικό σύστημα στο ενδοαγγειακό όγκο (αύξηση δραστικού κυκλοφορούντος όγκου) και αυτό θα προκαλέσει διίδρωμα στους πνεύμονες και επομένως πνευμονική συμφόρηση(60). Οι συγκεκριμένοι ασθενείς εμφανίζουν τα συμπτώματα αιφνιδίως, έχουν συνήθως φυσιολογική ή αυξημένη αρτηριακή πίεση και δεν έχουν αύξηση του σωματικού τους βάρους(61).

Στους καρδιακού τύπου ασθενείς, η μειωμένη συσταλτικότητα στα πλαίσια προϋπάρχουσας ΚΑ, σε συνδυασμό με άλλους εκλυτικούς παράγοντες, όπως η νευρορμονική ενεργοποίηση του ΣΝΣ, του ΣΡΑΑ και της βασοπρεσίνης, θα οδηγήσει σε κατακράτηση νατρίου και ύδατος και συνεπώς περιφερική και πνευμονική συμφόρηση. Η εμφάνιση των συμπτωμάτων σε αυτούς τους ασθενείς είναι συνήθως

σταδιακή. Μπορεί να υπάρξει αύξηση του σωματικού βάρους και η συστολική τους πίεση μπορεί να είναι φυσιολογική ή και χαμηλή(62).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

Καρδιογενές σοκ

Το Καρδιογενές Σοκ προκαλείται από σοβαρή καρδιακή δυσλειτουργία και χαρακτηρίζεται από μείωση της συστηματικής αιμάτωσης, λόγω μειωμένου καρδιακού δείκτη ($CI < 2,2 L/min/m^2$) και επίμονης χαμηλής συστολικής πίεσης $< 90 mmHg$ για πάνω από 30 λεπτά ή πίεσης $> 90 mmHg$ με την χρήση αγγειοδραστικών φαρμάκων, παρά τις αυξημένες πιέσεις πλήρωσης (πνευμονική τριχοειδική πίεση ενσφήνωσης $PCWP > 15 mmHg$).

Από τα κυριότερα αίτια Καρδιογενούς Σοκ με συνοδεία συνήθως πνευμονικού οίδηματος είναι το Οξύ Έμφραγμα Μυοκαρδίου με αυξημένα ποσοστά θνητότητας σε διάστημα 6 και 12 μηνών. Η παθοφυσιολογία του ΚΣ παρουσιάζει έναν φαύλο κύκλο δυσλειτουργιών. Η μειωμένη συσταλτικότητα με κυριότερο αίτιο την ισχαιμία, θα οδηγήσει σε μείωση της καρδιακής παροχής και της αρτηριακής πίεσης. Η μείωση στην πίεση αιμάτωσης των στεφανιαίων αγγείων θα οδηγήσει σε περαιτέρω ισχαιμία ενισχύοντας την παθογένεια αυτή. Ο όγκος παλμού θα μειωθεί και μαζί με την επηρεασμένη διαστολική λειτουργία, θα αυξήσει την τελοδιαστολική πίεση της ΑΚ και κατά συνέπεια και την $PCWP$ οδηγώντας σε σοβαρό πνευμονικό οίδημα.

Αρχικά, η περιφερική αγγειοσύσπαση θα προσπαθήσει να αντιρροπήσει την μειωμένη αιμάτωση των ζωτικών οργάνων, παρ' όλα αυτά θα αυξήσει το μεταφόρτιο επιδεινώνοντας το ήδη προσβεβλημένο μυοκάρδιο. Το γεγονός ότι η ΔΚ μπορεί να ανταπεξέλθει καλύτερα σε καταστάσεις υπερφόρτωσης όγκου παρά πίεσεως, την καθιστά ιδιαίτερα ευάλωτη στην αυξημένη πνευμονική αρτηριακή πίεση, με αποτέλεσμα να έχουμε και Δεξιά Καρδιακή Ανεπάρκεια. Η ΔΚ θα διαταθεί οξέως, μετατοπίζοντας το μεσοκοιλιακό διάφραγμα και επιδεινώνοντας περαιτέρω την διαστολική πλήρωση της ΑΚ και συνεπώς και την συστηματική κυκλοφορία(63). Όπως

αναμένεται σε καταστάσεις σοκ, θα ενεργοποιηθεί επίσης μία κατάσταση φλεγμονώδους αντίδρασης με την έκκριση παραγόντων, όπως η ιντερλευκίνη και ο TNF- α , που θα προάγουν περαιτέρω αγγειοδιαστολή και θα επιδεινώσουν την ήδη υπάρχουσα παθολογική κατάσταση **(64)**. Οι επίμονες κοιλιακές ή και κολπικές ταχυαρρυθμίες που συνοδεύουν συνήθως το Οξύ Έμφραγμα Μυοκαρδίου, επιτείνουν ακόμη περισσότερο την κλινική εικόνα. Οι ασθενείς έχουν όψη πάσχοντος και είναι συνήθως ωχροί, κυανωτικοί, ανήσυχτοι με έντονη δύσπνοια και θωρακικό άλγος.

Βασική αρχή της θεραπείας είναι η αιμοδυναμική σταθερότητα. Σε περίπτωση που υπάρχουν αναστρέψιμα αίτια, θα πρέπει να αντιμετωπιστούν. Η χορήγηση υγρών, η μηχανική υποστήριξη της αναπνοής και η χορήγηση ινóτροπων αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων αποτελούν πυλώνες της αντιμετώπισης. Σε περίπτωση OEM η Πρωτογενής Αγγειοπλαστική (PCI) μπορεί να θεωρηθεί κρισιμότερη σε σχέση με άλλες παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση του ΚΣ. Λιγότερο συχνά, λόγω της έλλειψης τεχνογνωσίας και του υψηλού κόστους, μπορεί να χρησιμοποιηθούν συσκευές μηχανικής υποστήριξης της καρδιάς όπως, ο ενδοαορτικός ασκός (IABP) και η εξωσωματική κυκλοφορία με την χρήση του αρτηριοφλεβικού ECMO**(65)**. Φυσικά το συνεχές monitoring και ιδιαίτερα το αιμοδυναμικό monitoring με την τοποθέτηση αρτηριακής γραμμής ή κεντρικής φλεβικής γραμμής είναι απαραίτητο για την εκτίμηση και την επίτευξη της αιμοδυναμικής σταθερότητας του ασθενούς. Όμως, παρά την εξελιγμένη τεχνογνωσία και την κατανόηση της παθοφυσιολογίας, το καρδιογενές σοκ είναι συνυφασμένο με την πολύ υψηλή θνητότητα.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΟΚΑ:Οξεία Καρδιακή Ανεπάρκεια

ΧΚΑ:Χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια

ΚΑ:Καρδιακή Ανεπάρκεια

ΑΚ:Αριστερή Κοιλία

ΔΚ:Δεξιά Κοιλία

ΟΣΣ:Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο

ΣΑΠ:Συστολική Αρτηριακή Πίεση

ΗΚΓ:Ηλεκτροκαρδιογράφημα

LVEDP:Τελοδιαστολική πίεση Αριστερής Κοιλίας

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC Authors/Task Force Members: John J.V. McMurray, Stamatis Adamopoulos, Stefan D. Anker, Angelo Auricchio, Michael Bohm, Kenneth Dickstein, Volkmar Falk, Gerasimos Filippatos. *Eur. Heart J.* 2012;33:1787-1847
2. Kurmani, S., & Squire, I. (2017). Acute Heart Failure: Definition, Classification and Epidemiology. *Current Heart Failure Reports*, 14(5), 385–392
3. Farmakis, D., Parissis, J., Lekakis, J., & Filippatos, G. (2015). Acute Heart Failure: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 68(3), 245–248.
4. Chioncel, O., Mebazaa, A., Harjola, V.-P., Coats, A. J., Piepoli, M. F., ... Crespo-Leiro, M. G. (2017). Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *European Journal of Heart Failure*, 19(10), 1242–1254.
5. Sokolska, J. M., Sokolski, M., Zymliński, R., Biegus, J., Siwołowski, P., Nawrocka-Millward, S., ... Ponikowski, P. (2020). Distinct clinical phenotypes of congestion in acute heart failure: characteristics, treatment response, and outcomes. *ESC Heart Failure*.
6. Javaloyes, P., Miró, Ò., Gil, V., Martín-Sánchez, F. J., Jacob, J., Herrero, P., ... Martín, E. (2019). Clinical phenotypes of acute heart failure based on signs and symptoms of perfusion and congestion at emergency department presentation and their relationship with patient management and outcomes. *European Journal of Heart Failure*.
7. Xanthopoulos, A., Butler, J., Parissis, J., Polyzogopoulou, E., Skoularigis, J., & Triposkiadis, F. (2019). Acutely decompensated versus acute heart failure: two different entities. *Heart Failure Reviews*
8. Maries L., Manitiu I. Diagnostic and prognostic values of B-type natriuretic peptides (BNP) and N-terminal fragment brain natriuretic peptides (NT-pro-BNP) *Cardiovasc. J. Afr.* 2013;24:286–289.
9. Mallick, A., & Januzzi, J. L. (2015). Biomarkers in Acute Heart Failure. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 68(6), 514–525.
10. Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients. *Circulation*. 1991;84:40-8
11. Khunti, K., Squire, I., Abrams, K. R., & Sutton, A. J. (2004). Accuracy of a 12-lead electrocardiogram in screening patients with suspected heart failure for open access echocardiography: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Heart Failure*, 6(5), 571–576.
12. Newby, L. K. (2019). High-Sensitivity Troponin in Acute Heart Failure Triage. *Circulation: Heart Failure*, 12(7).
13. Inamdar, A., & Inamdar, A. (2016). Heart Failure: Diagnosis, Management and Utilization. *Journal of Clinical Medicine*, 5(7), 62
14. Mentz, R. J., Kjeldsen, K., Rossi, G. P., Voors, A. A., Cleland, J. G. F., Anker, S. D., ... Felker, G. M. (2014). Decongestion in acute heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 16(5), 471–482

15. McMurray, J. J. V., Adamopoulos, S., Anker, S. D., Auricchio, A., Bohm, M., Dickstein, K., Falk, V., Filippatos, G., Fonseca, C., Gomez-Sanchez, M. A., Jaarsma, T., Kober, L., Lip, G. Y. H., Maggioni, A. P., Parkhomenko, A., Pieske, B. M., Popescu, B. A., ... Ronnevik, P. K. (2012). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, 33(14), 1787–1847.
16. Arellano, D. L. (2016). Reducing blood pressure in acute decompensated heart failure. *The Nurse Practitioner*, 41(7), 11–13.
17. Boorsma, E. M., ter Maaten, J. M., Damman, K., Dinh, W., Gustafsson, F., Goldsmith, S., ... Voors, A. A. (2020). Congestion in heart failure: a contemporary look at physiology, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Cardiology*.
18. Rangaswami, J., Bhalla, V., Blair, J. E. A., Chang, T. I., Costa, S., ... Lentine, K. L. (2019). Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 139(16).
19. Hatamizadeh, P., Fonarow, G. C., Budoff, M. J., Darabian, S., Kovesdy, C. P., & Kalantar-Zadeh, K. (2012). Cardiorenal syndrome: pathophysiology and potential targets for clinical management. *Nature Reviews Nephrology*, 9(2), 99–111.
20. Colombo, P. C., Onat, D., Harxhi, A., Demmer, R. T., Hayashi, Y., Jelic, S., ... Jorde, U. P. (2013). Peripheral venous congestion causes inflammation, neurohormonal, and endothelial cell activation. *European Heart Journal*, 35(7), 448–454.
21. Forman, D. E., Butler, J., Wang, Y., Abraham, W. T., O'Connor, C. M., Gottlieb, S. S., ... Krumholz, H. M. (2004). Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 43(1), 61–67.
22. Verbrugge, F. H., Mullens, W., & Tang, W. H. W. (2016). Management of Cardio-Renal Syndrome and Diuretic Resistance. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*, 18(2).
23. Monge García, M. I., & Santos, A. (2020). Understanding ventriculo-arterial coupling. *Annals of Translational Medicine*, 8(12), 795–795.
24. Vial, D. M., Sala-Mercado, J. A., Spranger, M. D., O'Leary, D. S., & Levy, P. D. (2015). The pathophysiology of hypertensive acute heart failure. *Heart*, 101(23), 1861–1867.
25. Ooi, H., Chung, W., & Biolo, A. (2008). Arterial Stiffness and Vascular Load in Heart Failure. *Congestive Heart Failure*, 14(1), 31–36.
26. Borlaug, B. A., & Kass, D. A. (2011). Ventricular–Vascular Interaction in Heart Failure. *Cardiology Clinics*, 29(3), 447–459.
27. Piazza, G., & Goldhaber, S. Z. (2008). Pulmonary Embolism in Heart Failure. *Circulation*, 118(15), 1598–1601.
28. Matthews, J., & McLaughlin, V. (2008). Acute Right Ventricular Failure in the Setting of Acute Pulmonary Embolism or Chronic Pulmonary Hypertension: A Detailed Review of the Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Current Cardiology Reviews*, 4(1), 49–59.
29. Riedel, M. (2001). VENOUS THROMBOEMBOLIC DISEASE: Acute pulmonary embolism 1: pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis. *Heart*, 85(2), 229–240.

- 30.Velazquez, E. J. (2004). Acute Heart Failure Complicating Acute Coronary Syndromes: A Deadly Intersection. *Circulation*, 109(4), 440–442
- 31.Kociol, R. D., Pang, P. S., Gheorghiade, M., Fonarow, G. C., O'Connor, C. M., & Felker, G. M. (2010). Troponin Elevation in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 56(14), 1071–1078.
- 32.Sandoval, Y., & Jaffe, A. S. (2019). Type 2 Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(14), 1846–1860.
33. STANLEY, W. (2001). Changes in cardiac metabolism: a critical step from stable angina to ischaemic cardiomyopathy. *European Heart Journal Supplements*, 3, O2–O7.
- 34.Abbate, A., Bussani, R., Amin, M. S., Vetrovec, G. W., & Baldi, A. (2006). Acute myocardial infarction and heart failure: Role of apoptosis. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 38(11), 1834–1840.
35. Struthers AD Pathophysiology of heart failure following myocardial infarction *Heart* 2005;91:ii14-ii16.
- 36.Little, W. C. (2006). Pericardial Disease. *Circulation*, 113(12), 1622–1632.
- 37.Hartmann, M., Bode, C., & Zirlik, A. (2008). Anaphylactic shock-associated cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology*, 127(3), e136–e137.
- 38.Rabuel, C., & Mebazaa, A. (2006). Septic shock: a heart story since the 1960s. *Intensive Care Medicine*, 32(6), 799–807.
- 39.Belmonte, S. L., & Blaxall, B. C. (2011). G Protein Coupled Receptor Kinases as Therapeutic Targets in Cardiovascular Disease. *Circulation Research*, 109(3), 309–319.
- 40.Triposkiadis, F., Karayannis, G., Giamouzis, G., Skoularigis, J., Louridas, G., & Butler, J. (2009). The Sympathetic Nervous System in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 54(19), 1747–1762.
- 41.Summers, R. L., & Amsterdam, E. (2009). Pathophysiology of Acute Decompensated Heart Failure. *Heart Failure Clinics*, 5(1), 9–17
- 42.Zimmer, H.-G. (2002). Who Discovered the Frank-Starling Mechanism? *Physiology*, 17(5), 181–184.
- 43.Verbrugge, F. H., Tang, W. H. W., & Mullens, W. (2015). Renin-Angiotensin-Aldosterone System Activation During Decongestion in Acute Heart Failure. *JACC: Heart Failure*, 3(2), 108–111.
- 44.Summers, R. L., & Amsterdam, E. (2009). Pathophysiology of Acute Decompensated Heart Failure. *Heart Failure Clinics*, 5(1), 9–17.
- 45.Kemp, C. D., & Conte, J. V. (2012). The pathophysiology of heart failure. *Cardiovascular Pathology*, 21(5), 365–371.
- 46.ischer, D., Rossa, S., Landmesser, U., Spiekermann, S., Engberding, N., Hornig, B., & Drexler, H. (2004). Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation, or death. *European Heart Journal*, 26(1), 65–69.

47. Abassi, Z., Karram, T., Ellaham, S., Winaver, J., & Hoffman, A. (2004). Implications of the natriuretic peptide system in the pathogenesis of heart failure: diagnostic and therapeutic importance. *Pharmacology & Therapeutics*, 102(3), 223–241.
48. Chen, H. H., & Burnett, J. C. (2000). Natriuretic peptides in the pathophysiology of congestive heart failure. *Current Cardiology Reports*, 2(3), 198–205.
49. Volpe, M., Carnovali, M., & Mastromarino, V. (2015). The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. *Clinical Science*, 130(2), 57–77.
50. Sequeira, V., & van der Velden, J. (2015). Historical perspective on heart function: the Frank–Starling Law. *Biophysical Reviews*, 7(4), 421–447.
51. John Solaro, R. (2007). Mechanisms of the Frank-Starling Law of the Heart: The Beat Goes On. *Biophysical Journal*, 93(12), 4095–4096.
52. Pelliccia, A., Maron, M. S., & Maron, B. J. (2012). Assessment of Left Ventricular Hypertrophy in a Trained Athlete: Differential Diagnosis of Physiologic Athlete’s Heart From Pathologic Hypertrophy. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 54(5), 387–396.
53. Yildiz, M., Oktay, A. A., Stewart, M. H., Milani, R. V., Ventura, H. O., & Lavie, C. J. (2019). Left ventricular hypertrophy and hypertension. *Progress in Cardiovascular Diseases*.
54. Gradman, A. H., & Alfayoumi, F. (2006). From Left Ventricular Hypertrophy to Congestive Heart Failure: Management of Hypertensive Heart Disease. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 48(5), 326–341.
55. Imanishi, J., Kaihotsu, K., Yoshikawa, S., Nishimori, M., Sone, N., Honjo, T., & Iwahashi, M. (2017). Acute pulmonary edema in patients with reduced left ventricular ejection fraction is associated with concentric left ventricular geometry. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, 34(2), 185–192.
56. Hutchinson, K. R., Stewart, J. A., & Lucchesi, P. A. (2010). Extracellular matrix remodeling during the progression of volume overload-induced heart failure. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 48(3), 564–569.
57. Gaasch, W. H., & Zile, M. R. (2011). Left Ventricular Structural Remodeling in Health and Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(17), 1733–1740.
58. Leonard, B. L., Smaill, B. H., & LeGrice, I. J. (2012). Structural Remodeling and Mechanical Function in Heart Failure. *Microscopy and Microanalysis*, 18(01), 50–67.
59. Gheorghiade, M., Filippatos, G., De Luca, L., & Burnett, J. (2006). Congestion in Acute Heart Failure Syndromes: An Essential Target of Evaluation and Treatment. *The American Journal of Medicine*, 119(12), S3–S10.
60. Cotter, G., Metra, M., Milo-Cotter, O., Dittrich, H. C., & Gheorghiade, M. (2008). Fluid overload in acute heart failure - Re-distribution and other mechanisms beyond fluid accumulation. *European Journal of Heart Failure*, 10(2), 165–169.
61. Lewin, J., Ledwidge, M., O’Loughlin, C., McNally, C., & McDonald, K. (2005). Clinical deterioration in established heart failure: What is the value of BNP and weight gain in aiding diagnosis? *European Journal of Heart Failure*, 7(6), 953–957.
62. Miller, W. L. (2016). Fluid Volume Overload and Congestion in Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*, 9(8), e002922.

- 63.Vahdatpour, C., Collins, D., & Goldberg, S. (2019). Cardiogenic Shock. *Journal of the American Heart Association*, 8(8)
- 64.Shpektor, A. (2010). Cardiogenic shock: The role of inflammation. *Acute Cardiac Care*, 12(4), 115–118.
- 65.Moskovitz, J. B., Levy, Z. D., & Slesinger, T. L. (2015). Cardiogenic Shock. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 33(3), 645–652.

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»**

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