



**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**

**«Η χρήση των ενδοφλέβιων νιτροδών στην οξεία καρδιακή ανεπάρκεια: νέες  
κατευθυντήριες οδηγίες-ανασκόπηση μελετών»**

Του φοιτητή

**Αθανάσιου Μιχαλακόπουλου**

Ειδικευόμενου Εσωτερικής Παθολογίας και Καρδιολογίας Oberhavel Kliniken

Hennigsdorf

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

**«Καρδιακή ανεπάρκεια – Καρδιο-ογκολογία – Καρδιαγγειακή αποκατάσταση»**

**Λάρισα 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)**

---



**The use of intravenous nitrates in acute heart failure: new guidelines - literature  
review**

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

Υπογραφή:

**Αθανάσιος Μιχαλακόπουλος**

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 Ιατρικού Τμήματος  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

**Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:**

1. Γιαμούζης Γρηγόριος, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικού Τμήματος  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (Επιβλέπων)
2. Παπαμιχάλης Μιχαήλ, Επιμελητής Α Καρδιολογίας Πανεπιστημιακού  
Νοσοκομείου Λάρισας
3. Ιακωβής Νικόλαος, Επιμελητής Β Καρδιολογίας Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου  
Λάρισας

**Αναπληρωματικό μέλος:**

Χαμαϊδή Αικατερίνη, Διευθύντρια ΕΣΥ Καρδιολογίας Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου  
Λάρισας

**The use of intravenous nitrates in acute heart failure: new guidelines - literature  
review**

## **Ευχαριστίες**

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά όλους τους διδάσκοντες του ΠΜΣ «ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ» για της υψηλής ποιότητας γνώσης που μας προσέφεραν, καθώς και την Γραμματεία για την συνεχή ύποστήριξη που μας παρείχε.

Εν συνεχεία θα ήθελα να ευχαριστήσω το οικογενειακό μου περιβάλλον για την στήριξη και την ενθάρυνση σε αυτήν μου την προσπάθεια για διεύρυνση της γνώσης μου σε ένα ιδιαίτερα σημαντικό γνωστικό αντικείμενο στον τομέα της καρδιολογίας.

**Μιχαλακόπουλος Αθανάσιος**

## *Πίνακας Περιεχομένων*

*Ευχαριστίες*

*Περιεχόμενα*

*Συντομογραφίες*

*Περίληψη*

*Abstract*

*Κεφάλαιο 1<sup>ο</sup> : Εισαγωγή*

1.1 Οξεία Καρδιακή Ανεπάρκεια.....1-3

1.2 Παθοφυσιολογία της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας.....3-7

1.3 Νιτρώδη και παθοφυσιολογικός μηχανισμός δράσης.....8-11

*Κεφάλαιο 2<sup>ο</sup> : Μεθοδολογία.....12*

*Κεφάλαιο 3<sup>ο</sup> : Ανασκόπηση Μελετών.....12-15*

*Κεφάλαιο 4<sup>ο</sup> : Κατευθυντήριες Οδηγίες.....16-19*

*Κεφάλαιο 5<sup>ο</sup> :Συμπεράσματα.....20-23*

*Βιβλιογραφία.....23-28*

## Συντομογραφίες

*ΚΑ Καρδιακή Ανεπάρκεια*

*ΟΚΑ Οξεία καρδιακή ανεπάρκεια*

*ΧΚΑ Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια*

*NTG Νιτρογλυκερίνη*

*SNP Νιτροπρωσσικό Νάτριο*

*ISDN Δινιτρικός Ισοσορβίτης*

NO Νιτρικό οξείδιο ή μονοξείδιο του αζώτου

## **Περίληψη**

### **Εισαγωγή:**

Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι ένα κλινικό σύνδρομο που συνοδεύεται από σημεία και συμπτώματα, ενώ η οξεία μορφή του συνδρόμου μπορεί να εμφανιστεί ως πρωτοεμφανιζόμενη καρδιακή ανεπάρκεια ή ως οξεία απορρύθμιση χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός του συνδρόμου αυτού είναι πλειοτροπικός και συνδέεται άρρηκτα με την αιτία της καρδιακής ανεπάρκειας. Τα ενδοφλέβια νιτρώδη έχουν εδώ και πολλά χρόνια μαζί με τα διουρητικά πρωταρχική θέση στην αντιμετώπιση της οξείας μορφής του συνδρόμου καθώς έχουν ευεργετικές δράσεις στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας.

### **Σκοπός:**

Η συγγραφή της παρούσας μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας στοχεύει στην συλλογή και καταγραφή των πιο έγκυρων και σύγχρονων πληροφοριών όσον αφορά το πεδίο της χρήσης των ενδοφλέβιων νιτρωδών στην οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και με επακόλουθο στόχο την κατανόηση των ενδείξεων και των ωφέλιμων ιδιοτήτων της χρήσης αυτών των φαρμακευτικών ουσιών .

### **Μεθοδολογία:**

Η παρούσα μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία είναι μια βιβλιογραφική ανασκόπηση και έχει ως σκοπό την συγκέντρωση και ακολούθως την αξιολόγηση της πιο έγκυρης και σύγχρονης γνώσης πάνω στο θέμα των ενδοφλέβιων νιτρωδών στην οξεία καρδιακή ανεπάρκεια . Για την εκπλήρωση αυτού του σκοπού συλλέχθηκαν πληροφορίες τόσο από κατευθυντήριες οδηγίες μεγάλων καρδιολογικών εταιριών όσο και από δημοσιευμένα άρθρα σε διεθνή περιοδικά.

## **Συμπεράσματα:**

Η οξεία καρδιακή ανεπάρκεια είναι μια από τις συνηθισμένες αιτίες νοσηλείας και γι' αυτόν τον λόγο η γρήγορη διάγνωση και η σωστή και αποτελεσματική αντιμετώπιση είναι εξέχουσας σημασίας. Πέρα από την διουρητική θεραπεία, παρ' όλη την έλλειψη ισχυρών δεδομένων για τα ωφέλη τους η χορήγηση νιτρωδών ενδοφλεβίως παραμένει ακρογωνιαίος λίθος στην αντιμετώπιση της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας. Αυτό βασίζεται στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό των φαρμάκων αυτών καθώς και στην γρήγορη και αποτελεσματική ανακούφιση των συμπτωμάτων από συμφόρηση. Οι ασθενείς που επωφελούνται κυρίως από την ευεργετική δράση των φαρμάκων αυτών φαίνεται να είναι αιμοδυναμικά σταθεροί και με φαινότυπο οξέος πνευμονικού οιδήματος. Η έλλειψη ισχυρών δεδομένων στο πεδίο των ενδοφλέβιων νιτρωδών γεννάει την ανάγκη για περαιτέρω έρευνα με σκόπο την συγκεκριμενοποίηση των ενδείξεων καθώς και ανεύρεση των κατάλληλων ασθενών που μπορούν να επωφεληθούν από την χρήση αυτών των ενδοφλέβιων παραγόντων.

## ***Λέξεις Κλειδιά:***

Οξεία Καρδιακή Ανεπάρκεια, Πρωτοεμφανιζόμενη Καρδιακή Ανεπάρκεια, Οξεία Απορρύθμιση Χρόνιας Καρδιακής Ανεπάρκειας, Οξύ Πνευμονικό Οίδημα, Ενδοφλέβια Νιτρώδη

## **Abstract**

### **Introduction:**

Heart Failure is a clinical syndrome with signs and symptoms, while the acute form of the syndrom may appear as de-novo heart failure or acute decompensated chronic heart failure. The pathophysiological mechanism of this syndrom is pleiotropic and is strongly linked with the cause of the heart failure. For many years together intavenous nitrates with the diuretics have primary position in the treatment of the acute form of the syndrome as they have beneficial effects on the pathophysiological mechanism of the acute heart failure,

### **Objektives:**

The writing of this Master Thesis aims to collect and record the most valid and up-to-date information regarding the field of use of intravenous nitrates in acute heart failure and with the subsequent goal of understanding the indications and beneficial properties of the use of these pharmacological substances.

### **Methodology:**

This Master Thesis is a bibliographic review and aims to gather and evaluate the most valid and current knowledge on the subject of intravenous nitrates in acute heart failure. To achieve this purpose information was collected from guidelines of major cardiology societies and from published articles in international journals.

### **Conclusions:**

The acute heart failure is one of the most common causes of hospitalization and for this reason quick diagnosis as well as appropriate and effective treatment are really important. In addition to the diuretic therapy , despite the lack of strong data on their benefits, the administration of intravenous nitrates remains a cornerstone in the

treatment of the acute heart failure. This fact is based on the pathophysiological mechanism of these drugs as well as the rapid and effective relief of the congestion symptoms. The patient who benefit most from these beneficial effects of these drugs appear to be hemodynamically stable and have the phenotype of an acute pulmonary edema. The lack of strong data in the field of intravenous nitrates make the need for research with the aim of specifying the indications and finding the appropriate patients who can benefit from the use of these intravenous pharmaceutical agents.

***Key Words:***

Acute Heart Failure, De-Novo Heart Failure, Acute Decompensated Chronic Heart Failure, Acute Pulmonary Edema, Intravenous Nitrates

## **Κεφάλαιο 1<sup>ο</sup> : Εισαγωγή**

### **1.1 Οξεία Καρδιακή Ανεπάρκεια**

Η καρδιακή ανεπάρκεια σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Εταιρία Καρδιολογίας περιγράφεται όχι ως μια μεμονωμένη παθολογική διάγνωση, αλλά ως ένα κλινικό σύνδρομο το οποίο συνοδεύεται από συμπτώματα (όπως δύσπνοια, οιδήματα σφυρών και κόπωση) και πιθανόν από κλινικά σημεία (όπως αυξημένες σφαγιτιδικές πιέσεις, τρίζοντες κατά την ακρόαση των πνευμόνων και περιφερικά οιδήματα) . Αυτή μπορεί να οφείλεται σε δομική και/ή λειτουργική ανωμαλία της καρδιάς που οδηγεί σε αυξημένες καρδιακές πιέσεις και/ή ανεπαρκή καρδιακή παροχή στην ηρεμία και/ή κατά την άσκηση.[1] Η ΟΚΑ είναι ένα σύνδρομο το οποίο ορίζεται ως η νέα έναρξη (πρωτοεμφανιζόμενη καρδιακή ανεπάρκεια) ή επιδείνωση ( οξεία απορρύθμιση χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας) των συμπτωμάτων και σημείων χαρακτηριστικών του συνδρόμου αυτού [2] τόσο σοβαρά ώστε ο ασθενής αναζητά επείγοντως ιατρική βοήθεια, η οποία οδηγεί σε μη προγραμματισμένη εισαγωγή στο νοσοκομείο ή σε επίσκεψη σε τμήμα επείγοντων περιστατικών. Η ΟΚΑ είναι ή πιο συχνή αιτία νοσηλείας σε ασθενείς > 65 ετών και σχετίζεται με υψηλή θνητότητα που μπορεί να φτάσει το 25-30% στο πρώτο χρόνο και να οδηγήσει σε ιδιαίτερα υψηλά ποσοστά επανανοσηλείας. [1] Οι ασθενείς με ΟΚΑ με συμπτώματα και σημεία συμφόρησης ή κακής αιμάτωσης των οργάνων χρειάζονται επείγουσα αξιολόγηση με επακόλουθη έναρξη ή εντατικοποίηση της θεραπείας, συμπεριλαμβανομένου ενδοφλέβιων θεραπειών όπως διουρητικών ή αγγειοδιασταλτικών παραγόντων ή ακόμα και άλλων διαδικασιών.[1,3] Υπάρχουν πολυάριθμες αξιολογήσεις της καρδιακής ανεπάρκειας συμπεριλαμβανομένου αυτής σύμφωνα με το κλάσμα εξώθησης και επικρατούσας

αριστερής ή δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας. [2] Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Εταιρία Καρδιολογίας η ΟΚΑ μπορεί να παρουσιαστεί με τους ακόλουθους 4 φαινότυπους : οξεία μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια, οξύ πνευμονικό οίδημα, μεμονωμένη ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας και καρδιογενές σοκ. Η οξεία μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια είναι η πιο συχνή μορφή, έχει σταδιακή έναρξη, σχετίζεται κυρίως με κατακράτηση υγρών και συνήθως προυπάρχει ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας με ποίκιλο εύρος όσον αφορά το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας και ενδεχομένως περιλαμβάνει και δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας. Το οξύ πνευμονικό οίδημα παρουσιάζεται με ταχεία εμφάνιση, σχετίζεται με πνευμονική συμφόρηση και ο ασθενής παρουσιάζεται με δύσπνοια, ορθόπνοια, ταχυκαρδία, ταχύπνοια και αναπνευστική ανεπάρκεια με υπερκαπνία. Η μεμονωμένη ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας σχετίζεται με αυξημένες πιέσεις στην δεξιά κοιλία και στον δεξιό κόλπο και ενδεχομένως μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή της πλήρωσης της αριστερής κοιλίας με αποτέλεσμα την μείωση της καρδιακής παροχής. Τέλος το καρδιακό σοκ είναι μια άκρως απειλητική για την ζωή κατάσταση που οδηγεί σε μειωμένη καρδιακή παροχή, υποαιμάτωση των ιστών, πολυοργανική ανεπάρκεια και συχνά ακόμα και σε θάνατο. Η αιτία για το καρδιογενές σοκ μπορεί να είναι οξεία όπως σε έμφραγμα του μυοκαρδίου ή σε μυοκαρδίτιδα ή σταδιακή επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας όπως σε χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. [1]

|                               | <b>Acute decompensated heart failure</b>                | <b>Acute pulmonary oedema</b>                                                             | <b>Isolated right ventricular failure</b>                          | <b>Cardiogenic shock</b>   |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| <b>Main mechanisms</b>        | LV dysfunction<br>Sodium and water renal retention      | Increased afterload and/or predominant LV diastolic dysfunction<br>Valvular heart disease | RV dysfunction and/or pre-capillary pulmonary hypertension         | Severe cardiac dysfunction |
| <b>Main cause of symptoms</b> | Fluid accumulation, increased intraventricular pressure | Fluid redistribution to the lungs and acute respiratory failure                           | Increased central venous pressure and often systemic hypoperfusion | Systemic hypoperfusion     |

Εικόνα 1. Οι 4 φαινότυποι της ΟΚΑ σύμφωνα με την ευρωπαϊκή καρδιολογική εταιρία

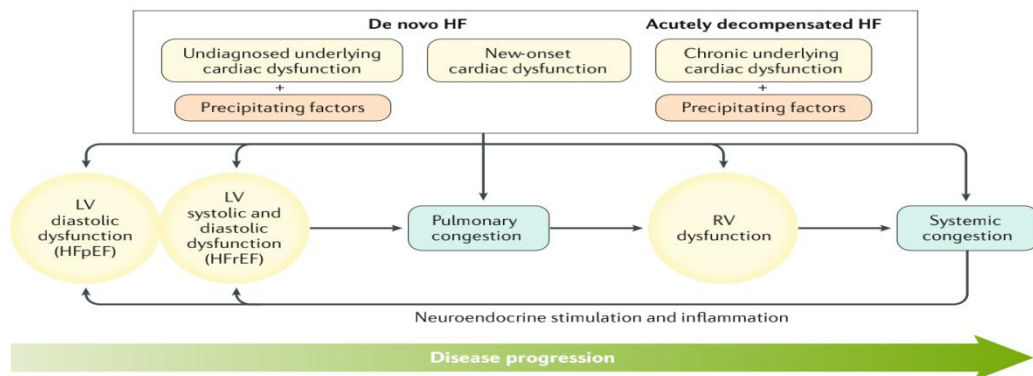
Η πνευμονική αγγειακή συμφόρηση λόγω της αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας οδηγεί στην αύξηση των πιέσεων της δεξιάς κοιλίας και μέσω κλιμακωτού αποτελέσματος μπορεί να οδηγήσει σε πολυοργανική ανεπάρκεια. Η δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια είναι κυρίως το αποτέλεσμα της αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας αλλά συνεχώς αναγνωρίζεται και μπορεί να οδηγήσει σε περιφερική συμφόρηση και σε δυσλειτουργία πλειάδας οργάνων. [2] Η πλειοψηφία των ασθενών αυτών πάσχει από μια σοβαρή πνευμονική νόσο και μπορεί να παρουσιαστούν με σοβαρή δύσπνοια ανεξαρτήτου του βαθμού της πνευμονικής συμφόρησης. Οι ασθενείς ως αποτέλεσμα των αυξημένων πιέσεων της αριστερής κοιλίας μπορεί να εμφανιστούν με μια πλειάδα συμπτωμάτων όπως δύσπνοια, μη ανοχή στην άσκηση, αίσθημα παλμών, προσυγκοπή, περιφερικά οιδήματα, κοιλιακό φούσκωμα και κόπωση. Η φυσική εξέταση μπορεί να αναδείξει πνευμονικούς τρίζοντες με παρουσία πνευμονικού οιδήματος και πλευριτικών συλλογών, ασκίτη, διατεταμένες σφαγιτιδικές φλέβες, ηπατοσφαγιτιδικό σημείο, 3ο καρδιακό τόνο, αξιοσημείωτα καρδιακά φυσήματα κατά την ακρόαση της καρδιάς καθώς και σημεία δυσλειτουργίας τελικών οργάνων δευτερευόντως στην συμφόρηση όπως γαστροεντερικό οίδημα, ηπατοκυτταρική βλάβη και καρδιονεφρικό σύνδρομο. Επιπροσθέτως σαν επακόλουθο των αυξημένων καρδιακών πιέσεων και των νευροορμονικών αντισταθμιστικών μηχανισμών μπορούν να πυροδοτηθούν αρρυθμίες και καρδιακή ισχαιμία. [3]

## **1.2 Παθοφυσιολογία της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας**

Μια υποκείμενη δομική ή λειτουργική καρδιακή πάθηση είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την ανάπτυξη της ΟΚΑ και περιλαμβάνει διαφορετικές οξείες καταστάσεις όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου ή χρόνιες όπως διατατική ή ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια. Η

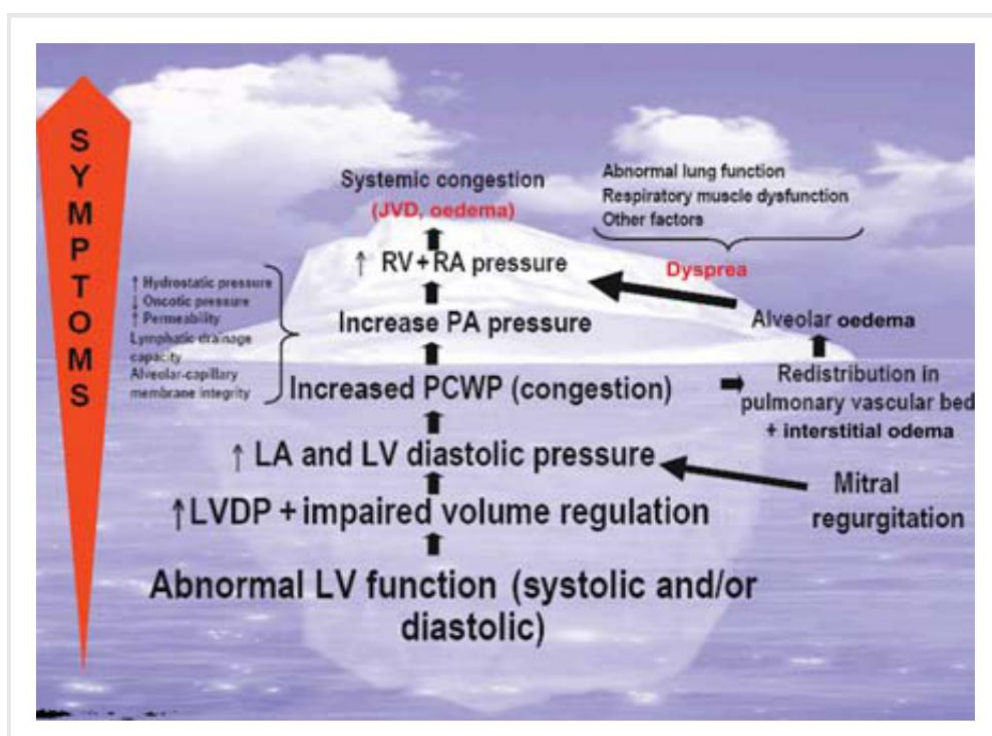
υποκείμενη καρδιακή νόσος μπορεί να οδηγήσει στην ενεργοποίηση πολλαπλών παθοφυσιολογικών μονοπατιών με επιβλαβή αποτελέσματα στην παροχή οξυγόνου στους περιφερικούς ιστούς, στην συστηματική συμφόρηση, στην αναδιαμόρφωση των καρδιακών κοιλοτήτων και στην δυσλειτουργία περιφερικών οργάνων. [2]

Η παθοφυσιολογία της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας είναι πλειοτροπική και ετερογενής και εξαρτάται από την φύση της υποκείμενης καρδιακής πάθησης. Πολυάριθμοι παράγοντες συμπεριλαμβανομένου του βαθμού της συστολικής και διαστολικής δυσλειτουργίας, την συμμετοχή της δεξιάς και αριστερής κοιλίας, του αρτηριακού και φλεβικού τόνου, την ισοροπία μεταξύ προφορτίου και μεταφορτίου, την εγγενή ινοτροπία, την ενεργοποίηση των νευροορμονικών μηχανισμών, την συμμετοχή φλεγμονοδών παραγόντων καθώς και την συμμετοχή συνοσηροτήτων ή ακόμα και άλλων οξέων νόσων παίζουν καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη του συνδρόμου αυτού.



Εικόνα 2. Σχηματική αναπαράσταση του παθοφυσιολογικού μηχανισμού της ΟΚΑ όσον αφορά την πρωτοεμφανιζόμενη καρδιακή ανεπάρκεια και την οξεία απορρύθμιση χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας.

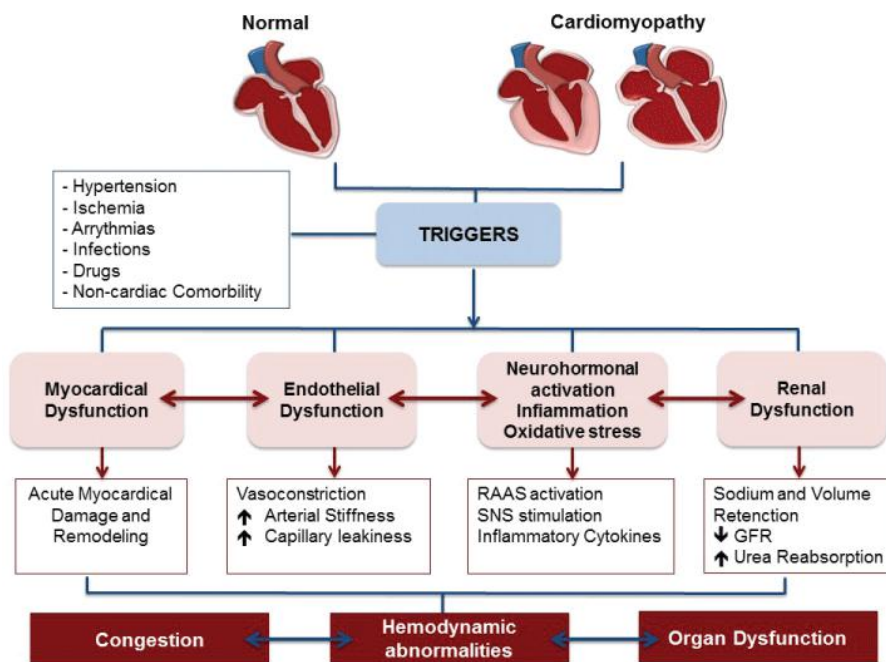
Μια οξεία αλλαγή στην καρδιακή λειτουργία όπως συμβαίνει για παράδειγμα στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και κυρίως με την επιδείνωση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας οδηγεί σε αύξηση των πιέσεων πλήρωσης και σε πνευμονική συμφόρηση. Τα πιο κοινά σημεία και συμπτώματα της ΟΚΑ είναι το επακόλουθο της ενδοαγγειακής συμφόρησης, η οποία οδηγεί σταδιακά σε κατακράτηση υγρών μέσω πλήθωρας ανεξάρτητων μηχανισμών όπως κατακράτηση νατρίου, νεφρική δυσλειτουργία, κατανάλωση πληθώρας άλατος και μη συμμόρφωση στην λήψη των φαρμάκων. Οι αναφερθείσες παράγοντες οδηγούν σε αύξηση της πνευμονικής και κεντρικής φλεβικής συμφόρησης ή σε ταχεία ανακατανομή του ενδοαγγειακού όγκου από την περιφερική ή σπλαχνική κυκλοφορία. Αυτή η προοδευτική ανακατανομή των υγρών οδηγεί στην ανάπτυξη της ΟΚΑ.



Εικόνα 3. Παθοφυσιολογία της συμφόρησης.

Η ινοτροπία είναι εξαρτημένη από την μυοκαρδιακή σύσπαση που παράγεται ανάμεσα στην μυοσίνη και την ακτίνη και παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της ΟΚΑ. Η ινοτροπία μπορεί να επηρεαστεί από κλινικές καταστάσεις όπως την ισχαιμία του μυοκαρδίου, την μυοκαρδίτιδα, βαλβιδοπάθειες, την περικαρδιακή νόσο, αρρυθμίες, τοξικές μυοκαρδιοπάθειες καθώς και μεταβολικές διαταραχές. Στην συστολική δυσλειτουργία καθώς και σε προχωρημένη διαστολική δυσλειτουργία υπάρχει άμεση ινότροπη διαταραχή που οδηγεί σε μειωμένο όγκο παλμού. Επιπρόσθετα οι εναλλαγές στον αγγειακό τόνο είναι ένας ακόμα επίσης σημαντικός παράγοντας στην παθογένεση της ΟΚΑ. Η φλεβική αγγειοσύσπαση περιφερικών ή σπλαχνικών αγγείων μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική ανακατανομή όγκου στο φλεβικό κεντρικό σύστημα με αποτέλεσμα την ταχεία αύξηση της κεντρική φλεβικής πίεσης με επακόλουθο την νεφρική δυσλειτουργία και την επιδείνωση της λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας. Αυξημένες πνευμονικές αρτηριακές πιέσεις συναντώνται συχνά στην ΟΚΑ εξαιτίας του συνδυασμού των αυξημένων πιέσεων της αριστερής κοιλίας, προυπάρχουσας πνευμονικής υπέρτασης και υποαερισμού σχετιζόμενου με την πνευμονική αρτηριακή αγγειοσύσπαση. Αύξηση στις συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις προκαλείται κυρίως από την αρτηριακή αγγειοσύσπαση που εν συνεχεία οδηγεί σε αυξημένες πιέσεις στις αριστερές καρδιακές κοιλότητες, αύξηση του τοιχωματικού στρες και έτσι επιδεινώνεται η μυοκαρδιακή ισχαιμία που συμβάλλει στην μυοκαρδιακή βλάβη. Η αξιοσημείωτη ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος σχετίζεται με την ΟΚΑ, καθώς οδηγεί στην αρτηριακή αγγειοσύσπαση, ιδιαίτερα σε συνθήκες προυπάρχουσας αρτηριακής υπέρτασης και ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Στην ΟΚΑ συχνά η ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος οδηγεί σε δραματική αύξηση του μεταφορτίου με αποτέλεσμα στην ταχεία ανάπτυξη πνευμονικής συμφόρησης ή ακόμα και σε οξύ πνευμονικό οίδημα. Η νευροορμονική σηματοδότηση και ενεργοποίηση περιλαμβανομένου του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης παίζει έναν

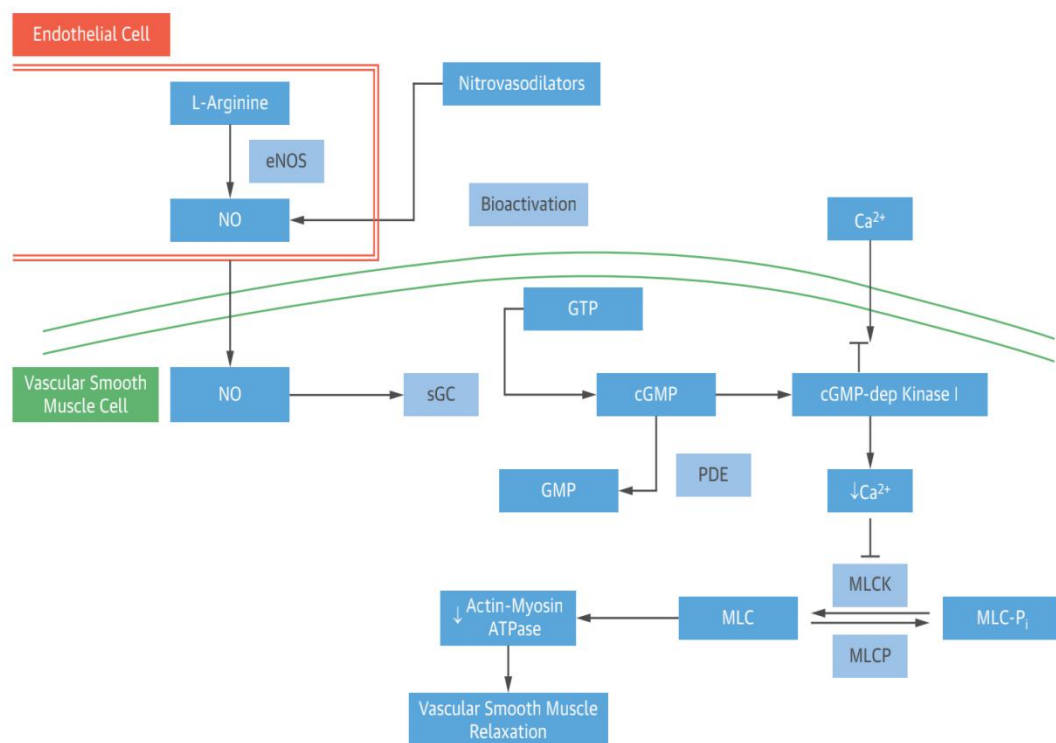
εξίσου σημαντικό ρόλο στην ΟΚΑ, καθώς οδηγεί σε επιβλαβείς αιμοδυναμικές αλλαγές και κυρίως σε αυξημένη αγγειοσύσπαση και κατακράτηση νατρίου και νερού. Τέλος μια πληθώρα κυτοκινών φαίνεται να συμβάλλει στην παθογένεση της ΟΚΑ μέσω αλυσιδωτών αντιδράσεων που προκαλούν ανεξάρτητα ενδοθηλιακή βλάβη, πνευμονικό οίδημα και δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. [3]



Εικόνα 4. Παθοφυσιολογικός Μηχανισμός της ΟΚΑ

### 1.3 Νιτρώδη και παθοφυσιολογικός μηχανισμός δράσης

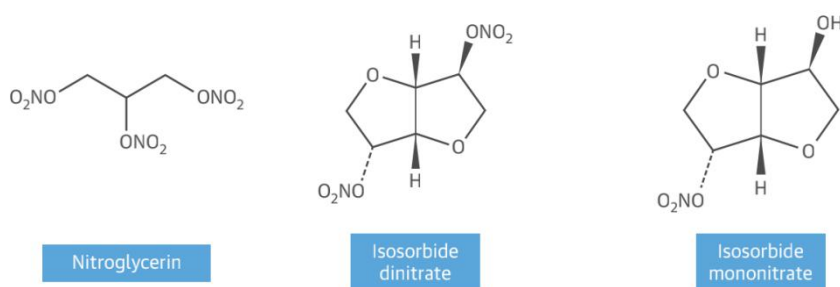
Το νιτρικό οξείδιο ή μονοξείδιο του αζώτου (NO) είναι ένα από τα πιο σημαντικά αγγειοδιασταλτικά μόρια που παράγονται από το ενδοθήλιο. Έχει ήδη αποδειχθεί ότι οι ελλείψεις της οδού σηματοδότησης NO/cGMP εμπλέκονται στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς πολλών καρδιαγγειακών παθήσεων.



Εικόνα 5. Ρύθμιση του αγγειακού τόνου από το NO

Σε αυτό το πλαίσιο, η ανάπτυξη της απελευθέρωσης NO από φάρμακα για θεραπευτική χρήση φαίνεται να είναι μια αποτελεσματική εναλλακτική λύση για την αντικατάσταση του ανεπαρκούς ενδογενούς NO και μιμούνται το ρόλο αυτού του μορίου στο σώμα. Τα

οργανικά νιτρικά αντιπροσωπεύουν την παλαιότερη κατηγορία δοτών NO που έχουν χρησιμοποιηθεί κλινικά. [4] Τα οργανικά νιτρικά άλατα με κύριους αντιπρόσωπους την νιτρογλυκερίνη (NTG), τον μονονιτρικό ισοσορβίτη (ISMN) και τον δινιτρικό ισοσορβίτη (ISDN) δρουν ως προφάρμακα του NO το οποίο είναι ένας ισχυρός αγγειοδιασταλτικός παράγοντας και μεταβολίζονται σε ενεργούς βιολογικά μεταβολίτες.

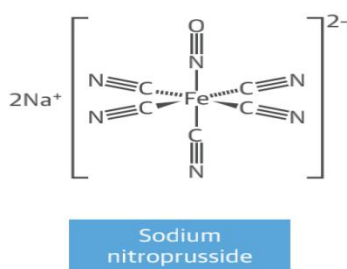


Εικόνα 6. Χημική δομή της NTG, του ISMN και του ISDN

Το NO ενεργοποιεί την γουανιλική κυκλάση στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα και έτσι αυξάνεται η ενδοκυτταρική κυκλική GMP και με την σειρά του μειώνεται το ενδοκυττάριο ασβέστιο το οποίο οδηγεί στην συγκέντρωση και αποφωσφορυλίωση των ελαφριών αλυσίδων μυοσίνης και τέλος προκαλείται χάλαση των λείων μυικών κυττάρων. Η δράση των νιτρωδών είναι κυρίως στο φλεβικό αγγειακό ενδοθήλιο σε χαμηλές δόσεις προκαλώντας μείωση της φλεβικής επιστροφής στην καρδιά και έτσι μείωση του προφόρτιου. Επιπλέον οδηγεί σε αρτηριακή χάλαση σε μεγαλύτερες δόσεις η οποία μειώνει τις συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις και έτσι μειώνει το μεταφορτίο. Επιπλέον οδηγούν σε αύξηση της στεφανιαίας αιματικής ροής.Ο

συνδυασμός αυτών των αιμοδυναμικών αλλαγών οδηγεί σε μείωση της απαίτησης οξυγόνου από το μυοκάρδιο οδηγώντας σε βελτίωση της ισχαιμίας. [5, 6, 7, 8]

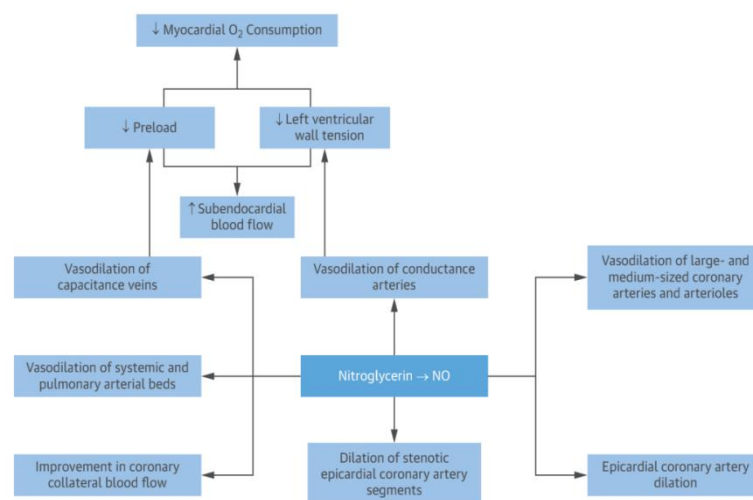
Το νιτροπρωσσικό νάτριο (SNP) είναι ένα υδατοδιαλυτό άλας που αποτελείται από δισθενή σίδηρο συμπλεγμένο με μονοξείδιο του αζώτου (NO) και πέντε ιόντα κυανίου.



Εικόνα 7. Χημική δομή του SNP

Λειτουργώντας ως προφάρμακο, το SNP αντιδρά με σουλφυδρυλικές ομάδες στα ερυθροκύτταρα (καθώς και λευκωματίνη και άλλες πρωτεΐνες) για να παράγει μονοξείδιο του αζώτου (NO). Κατά τη δέσμευση του αγγειακού λείου μυός, το NO ενεργοποιεί την ενδοκυτταρική ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης G με τη μεσολάβηση cGMP και την επακόλουθη αδρανοποίηση των ελαφρών αλυσίδων μυοσίνης, με αποτέλεσμα τη χαλάρωση των λείων μυών των αγγείων. Το αποτέλεσμα αυτού του καταρράκτη σηματοδότησης είναι η περιφερική αγγειοδιαστολή τόσο των αρτηριών όσο και των φλεβών (με ελαφρώς μεγαλύτερη επιλεκτικότητα για τις φλέβες). Από αιμοδυναμική άποψη, το καθαρό αποτέλεσμα είναι μια μείωση της συστηματικής αγγειακής αντίστασης (μεταφορτίο), των πιέσεων πλήρωσης των κοιλιών και της συστηματικής αρτηριακής πίεσης με αύξηση της καρδιακής παροχής. [9] Συνολικά οι αιμοδυναμικές επιδράσεις των νιτροδών είναι ποίκιλες και είναι κυρίως το επακόλουθο της αγγειοδιαστολής των μικρών φλεβών και των μικρών αρτηριών. Με

αυτόν τον τρόπο μειώνεται το προφόρτιο, η κατανάλωση οξυγόνου από το μυοκάρδιο και μειώνεται η τοιχωματική τάση της αριστερής κοιλίας. Έτσι αυξάνεται η υπενδοκάρδια μυοκαρδιακή αιματική ροή. Τα νιτρώδη επιπλέον οδηγούν στην αγγειοδιαστολή μεγάλων και μεσαίων στεφανιαίων αρτηριών και αρτηριόλιων. Η αγγειοδιαστολή αυτή με την σειρά της οδηγεί σε μείωση της τοιχωματικής τάσης της αριστερής κοιλίας μέσω μείωσης του μεταφόρτιου και της κατανάλωσης οξυγόνου από το μυοκάρδιο. Η αιμοδυναμική επίδραση των νιτρωδών επηρεάζει επίσης τις επικαρδιακές στεφανιαίες αρτηρίες, περιλαμβανομένου τμημάτων με στένωση και έτσι βελτιώνεται η αιματική ροή στο στεφανιαίο παράπλευρο δίκτυο. Το SNP ιδιαίτερα οδηγεί σε διαστολή του συστηματικού αρτηριακού καθώς και του πνευμονικού αγγειακού δικτύου. [6] Τα οργανικά νιτρώδη μπορούν να χορηγηθούν σε μορφή αεροσόλ, σε διαδερματική μορφή σαν αυτοκόλλητα, po και iv . Σε αντίθεση το SNP μπορεί να χορηγηθεί μόνο ενδοφλέβια. [8, 9] Συνολικά οι δύο πιο συχνά χρησιμοποιούμενες πηγές ενδοφλέβιας πηγής NO που χρησιμοποιούνται κλινικά στην ΟΚΑ είναι η NTG ως εκπρόσωπος των οργανικών νιτρωδών και το SNP ως εκπρόσωπος των ανόργανων νιτρωδών. [5]



Εικόνα 8. Η αιμοδυναμική επίδραση της Νιτρογλυκερίνης

## **Κεφάλαιο 2<sup>ο</sup> : Μεθοδολογία**

Η συγγραφή της παρούσας μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας βασίζεται στην μέθοδο της βιβλιογραφικής ανασκόπησης με σκοπό την συγκέντρωση και ακολούθως την αξιολόγηση της ήδη υπάρχων γνώσης και πληροφορίας όσον αφορά το θέμα των ενδοφλέβιων νιτρωδών στην οξεία καρδιακή ανεπάρκεια . Η αναζήτηση και η εύρεση των πληροφοριών βασίστηκε μέσω της βάσης δεδομένων Pubmed, μέσω κατεθυντήριων οδηγιών μεγάλων καρδιολογικών εταιριών όπως της ευρωπαϊκής, της αμερικάνικης, της καναδέζικης, της αυστραλιανής και της ιαπωνικής ,μέσω διεθνώς αναγνωρισμένων περιοδικών όπως το American journal of cardiology, The Lancet, The New England Journal of Medicine, Circulation αλλά και μέσω μικρότερων ερευνών δημοσιευμένες σε μικρότερα περιοδικά.

## **Κεφάλαιο 3<sup>ο</sup> : Ανασκόπηση Μελετών**

Σύμφωνα με το μακροχρόνιο Registry της ευρωπαϊκής καρδιολογικής εταιρίας για την καρδιακή ανεπάρκεια η χορήγηση ενδοφλέβιων αγγειοδιασταλτικών παραγόντων κυρίως νιτρωδών επιπλέον της χορήγησης διουρητικής θεραπείας δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά την θνητότητα από όλες τις αιτίες, την ενδονοσοκομειακή θνητότητα, την θνητότητα ανεξαρτήτου αιτίας μετά το εξιτήριο, την επανεισαγωγή ανεξαρτήτου αιτίας και την μακροχρόνια καρδιαγγειακή θνητότητα. [10]  
Μια τυχαιοποιημένη μελέτη σε τμήματα επειγόντων περιστατικών απέτυχε να δείξει όφελος όσον αφορά την θνητότητα ή την επανανοσηλεία στις 30 ημέρες σε ασθενείς με ηλικία τουλάχιστον 75 χρονών και ΟΚΑ που τους χορηγήθηκαν αυξημένες δόσεις

νιτρώδων . [11] Μια ανασκόπηση 15 μελετών δεν έδειξε να υπάρχει συσχέτιση ως προς την θνητότητα , αλλά έδειξε να υπάρχει όφελος ως προς την ανακούφιση των συμπτωμάτων και κυρίως σε ασθενείς με ΟΚΑ δευτερογενώς σε ισχαιμική καρδιοπάθεια και υπερτασικούς που τους χορήγηθηκαν νιτρώδη.[12] Μια μελέτη με διάρκεια 3 χρόνων σε τμήματα επειγόντων περιστατικών στον καναδά σε 11.078 ασθενείς απέτυχε να δείξει όφελος ως προς την χρήση νιτρώδων σε σχέση με την θνητότητα, την επανανοσηλεία ή την διάρκεια νοσηλείας. [13] Μια μικρή τυχαιοποιημένη μελέτη έδειξε πως σε ασθενείς με οξύ πνευμονικό οίδημα σχετιζόμενο με έμφραγμα του μυοκαρδίου η θεραπεία με νιτρώδη είναι εξίσου ή ακόμα και περισσότερο αποτελεσματική σε σχέση με την συνδυασμένη χορήγηση φουροσεμίδης και μορφίνης όσον αφορά την βελτίωση του αερισμού.[14] Σε μια μελέτη ανασκόπησης η χρήση NTG σε σχέση με την νεσεριτίδη επιπλέον της κλασσικής θεραπείας σε ασθενείς με ΟΚΑ σχετίστηκε με πιο ήπια βελτίωση της αιμοδυναμικής λειτουργικότητας, αλλά έδειξε εξίσου ίδια ανακούφιση των συμπτωμάτων συμφόρησης.[15] Σε μια ανασκόπηση με 430 ασθενείς οι οποίοι εισήχθησαν με ΟΚΑ και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια η επιπλέον της διουρητικής θεραπείας γρήγορη χορήγηση NTG έδειξε μείωση στην διάρκεια νοσηλείας και τάση για μείωση της θνητότητας ανεξαρτήτου αιτίας καθώς και επανανοσηλείας από ΟΚΑ.[16] Μια μη τυχαιοποιημένη μελέτη συσχέτισε την χρήση υψηλών δόσεων NTG σε υπερτασικούς ασθενείς με ΟΚΑ με μείωση στην ενδοτραχειακή διασωλήνωση, στην χρήση μη επεμβατικού αερισμού και στην εισαγωγή στην εντατική μονάδα νοσηλείας. [17] Μια ανοιχτή τυχαιοποιημένη δοκιμή ελέγχου έδειξε ότι η χορήγηση υψηλών δόσεων σε αντίθεση με χαμηλές δόσεις NTG σε ασθενείς με οξύ πνευμονικό οίδημα οδηγεί σε πιο γρήγορη ανακούφιση των συμπτωμάτων χωρίς επιπλέον παρενέργειες. [18] . Μια μελέτη με 67 ασθενείς έλεγξε την χορήγηση υψηλών δόσεων NTG σε ασθενείς με οξύ πνευμονικό οίδημα και έδειξε ότι αυτή η στρατηγική είναι μια ασφαλής εναλλακτική αντί για επαναλαμβανόμενες εφάπαξ δόσεις NTG [19] Μια πιλοτική μελέτη προοπτικής

παρατήρησης έδειξε ότι ο συνδυασμός υψηλών δόσεων NTG με μη επεμβατικό αερισμό ήταν ιδιαίτερα αποτελεσματικός ως προς την ανακούφιση συμπτωμάτων και επίσης ασφαλής. [20] Το ίδιο αποτέλεσμα δείχθηκε επίσης μέσα από αναφορές περιστατικών ή σειράς περιστατικών σε ασθενείς με οξύ πνευμονικό οίδημα. [21, 22, 23, 24, 25] Σε μια μικρή μελέτη με 40 ασθενείς παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση δινιτρικού ισοσορβιτή ενδοφλέβια σε υψηλές δόσεις επιπλέον της κλασσικής θεραπείας υπερτερούσε της χρήσης BiPAP όσον αφορά τον θάνατο, την ανάγκη για χρήση επεμβατικού αερισμού και έμφραγμα του μυοκαρδίου. [26] Μια μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση επαναλαμβανόμενων εφάπαξ υψηλών δόσεων δινιτρικού ισοσορβιτή ενδοφλέβια σε συνδυασμό με φουροσεμίδη σε χαμηλή δόση υπερτερούσε όσον αφορά την ανάγκη για επεμβατικό αερισμό και την προοπτική εμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου έναντι επαναλαμβανόμενων εφάπαξ χαμηλών δόσεων δινιτρικού ισοσορβιτή ενδοφλέβια σε συνδυασμό με φουροσεμίδη σε υψηλή δόση. [27] Μια μελέτη ανασκόπησης σε τμήμα επειγόντων περιστατικών με 136 ηλικιωμένους ασθενείς έδειξε ότι η χορήγηση εφάπαξ δόσης δινιτρικού ισοσορβιτή ήταν ασφαλής και δεν οδήγησε σε υπόταση, αλλά δεν έδειξε όφελος ως προς την θνητότητα. [28] Μια αναδρομική ανασκόπηση έδειξε ότι η χρήση SNP σε ασθενείς με OKA και χαμηλή καρδιακή παροχή επιπλέον της κλασσικής θεραπείας και ανεξάρτητα της χρήσης ινοτρόπων ή την νεφρική λειτουργία μείωσε την βραχυχρόνια και μακροχρόνια θνητότητα ανεξαρτήτου αιτίας. Επιπλέον σύσχετισε την χρήση SNP σε αυτούς τους ασθενείς με μη στατιστικά σημαντική μείωση καρδιακής μεταμόσχευσης καθώς και με επανανοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας. [29] Μια μικρή μελέτη 25 ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια με χαμηλό κλάσμα εξώθησης, με χαμηλή καρδιακή παροχή και σοβαρή στένωση της αορτικής βαλβίδας έδειξε ότι η χρήση SNP σε επιλεγμένους ασθενείς βελτιώνει την καρδιακή λειτουργία και είναι ασφαλές και χρήσιμη ως θεραπεία γέφυρα έως την αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας. [30] Η χρήση SNP σε ασθενείς > 70 χρόνων με συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και OKA , αλλά με διατηρημένη

νεφρική λειτουργία κατά την εισαγωγή μπορεί να οδηγήσει σε κλινική βελτίωση, σημαντική μείωση των κοιλιακών πιέσεων πλήρωσης και σε μείωση της καρδιαγγειακής θνητότητας. [31] Μια διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη με 812 ασθενείς δεν έδειξε ότι η ενδοφλέβια χορήγηση SNP για 24 ώρες σε όλους τους ασθενείς με έμφραγμα του μυκαρδίου επιπλεγμένου με ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας και αυξημένες πιέσεις πλήρωσης της αριστερής κοιλίας όφελος ως προς την θνητότητα. Έδειξε όμως μείωση της θνητότητας στις 13 εβδομάδες στους παραπάνω ασθενείς όπου η χορήγηση του SNP ξεκίνησε μετά τις 9 ώρες από την έναρξη του πόνου. Με αυτόν τον τρόπο υποδεικνύεται ότι οι προαναφερθέντες ασθενείς που ενδεχομένως επωφελοούνται από την χορήγηση SNP είναι αυτοί που πάσχουν από εμμένουσα ανεπάρκεια της καρδιακής λειτουργίας. [32]

## Κεφάλαιο 4<sup>ο</sup> : Κατευθυντήριες Οδηγίες

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ευρωπαϊκής καρδιολογικής εταιρίας του 2021 συνιστάται με βαθμό τεμκηρίωσης IIb και βαθμό σύστασης B η χορήγηση ενδοφλέβιων νιτρώδων συμπεριλαμβανομένου και του νιτροπρωσσικού νατρίου στην βελτίωση των συμπτωμάτων της ΟΚΑ και την μείωση της συμφόρησης όταν η συστολική αρτηριακή πίεση είναι πάνω από 110mmHg και κατά βάση σε ασθενείς με τον φαινότυπο του πνευμονικού οιδήματος. Συνιστάται η έναρξη με χαμηλές δόσεις και ενδεχομένως η τιτλοποίηση σε υψηλότερες δόσεις με στόχο την κλινική βελτίωση και τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης. Τα νιτρώδη γενικά χορηγούνται με αρχική δόση εφάπαξ που ακολουθείται από συνεχή χορήγηση. Εναλλακτικώς μπορεί να ακολουθηθεί τακτική με επαναλαμβανόμενες δόσεις εφάπαξ. Η νιτρογλυκερίνη συγκεκριμένα μπορεί να χορηγηθεί σε δόσεις εφάπαξ των 1-2 mg σε σοβαρά υπερτασικούς ασθενείς με οξύ πνευμονικό οίδημα. Η δόση έναρξης της ενδοφλέβιας χορήγησης νιτρογλυκερίνης στην ΟΚΑ είναι 10-20  $\mu\text{g}/\text{min}$  έως και 200 $\mu\text{g}/\text{min}$  , του δινιτρικού ισοσορβίτη 1 $\mu\text{g}/\text{min}$  έως 10 $\mu\text{g}/\text{min}$  και του SNP 0.3 $\mu\text{g}/\text{min}$  έως 5 $\mu\text{g}/\text{min}$ . Οι κύριες παρενέργειες είναι η υπόταση και ο πονοκέφαλος ενώ η χορήγηση SNP μπορεί να οδηγήσει και σε μετααιμοσφαιριναιμία. Γι' αυτόν τον λόγο χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή για την αποφυγή υπότασης από εξεσημασμένη μείωση του προφόρτιου και του μεταφόρτιου. Για τον ίδιο λόγο χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και/ή με σοβαρή αορτική στένωση.[1]

| Recommendations                                                                                                                                                      | Class <sup>a</sup> | Level <sup>b</sup> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|
| <b>Vasodilators</b>                                                                                                                                                  |                    |                    |
| In patients with AHF and SBP >110 mmHg, i.v. vasodilators may be considered as initial therapy to improve symptoms and reduce congestion. <sup>475–477,479,480</sup> | <b>IIb</b>         | <b>B</b>           |

Εικόνα 9. Σύσταση της ευρωπαϊκής καρδιολογικής εταιρίας για την χορήγηση των ενδοφλέβιων αγγειοδιασταλτικών παραγόντων.

Σύμφωνα με τις αμερικάνικες κατευθυντήριες οδηγίες του 2022 για την διαχείριση της καρδιακής ανεπάρκειας υπάρχει η σύσταση με βαθμό τεμκηρίωσης 2b και βαθμό σύστασης B-NR για την επικουρική χορήγηση νιτρογλυκερίνης ή νιτροπρωσσικού νατρίου επιπλέον της διουρητικής θεραπείας σε νορμοτασικούς ή υπερτασικούς ασθενείς που εισάγονται με μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια με στόχο την ανακούφιση συμπτωμάτων της πνευμονικής συμφόρησης και πιο συγκεκριμένα της δύσπνοιας . Οι ασθενείς με υπέρταση, με στεφανιαία ισχαιμία καθώς και ανεπάρκεια της μητροειδούς βαλβίδας φαίνεται να είναι κατάλληλοι υποψήφιοι για την ενδοφλέβια χορήγηση νιτρογλυκερίνης. Παρ' όλα αυτά μπορεί να αναπτυχθεί στις πρώτες 24 ώρες ταχυφυλαξία και περίπου το 20% των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια αναπτύσσουν ανοχή ακόμα και σε υψηλές δόσεις. Το SNP προκαλεί αξιοσημείωτη υπόταση και γι' αυτό απαιτείται επεμβατική αιμοδυναμική παρακολούθηση. Επιπλέον παρατεταμένη χορήγηση του SNP έχει συσχετιστεί με τοξικότητα θειοκυανικού και κυανίου ιδιαίτερα στα πλαίσια προϋπάρχουσας νεφρικής ανεπάρκειας ή σοβαρής ηπατικής νόσου. Η χρησιμότητα του όμως είναι ενδεχομένως επωφελής σε ασθενείς με σοβαρή συμφόρηση και υπέρταση ή ανεπάρκεια της μητροειδούς βαλβίδας επιπλεγμένης με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. [33]

| <b>Recommendation for Parenteral Vasodilation Therapy in Patients Hospitalized With HF</b><br><b>Referenced studies that support the recommendation are summarized in the Online Data Supplements.</b> |             |                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| COR                                                                                                                                                                                                    | LOE         | Recommendation                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>2b</b>                                                                                                                                                                                              | <b>B-NR</b> | 1. In patients who are admitted with decompensated HF, in the absence of systemic hypotension, intravenous nitroglycerin or nitroprusside may be considered as an adjuvant to diuretic therapy for relief of dyspnea. <sup>1,2</sup> |

Εικόνα 10. Σύσταση της αμερικάνικης καρδιολογικής εταιρίας για την χορήγηση των ενδοφλέβιων αγγειοδιασταλτικών παραγόντων.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες του 2017 της καρδιαγγειακής εταιρίας του Καναδά συνιστούν την χορήγηση ενδοφλέβιως νιτρογλυκερίνης (ασθενής σύσταση με μέτριου βαθμού ποιότητας αποδεικτικών στοιχείων) ή SNP (ασθενής σύσταση με χαμηλού βαθμού ποιότητας αποδεικτικών στοιχείων) με στόχο την ανακούφιση της δύσπνοιας σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς ( συστολική αρτηριακή πίεση > 100 mmHg). [34] Οι κατευθυντήριες οδηγίες του 2018 του εθνικού ιδρύματος καρδιάς της Αυστραλίας και της καρδιολογικής εταιρίας της Αυστραλίας/Νέας Ζηλανδίας συστήνουν με ασθενής σύσταση και με χαμηλού βαθμού ποιότητας αποδεικτικών στοιχείων την χορήγηση νιτροδών όπως την νιτρογλυκερίνη και το SNP σε ασθενείς με ΟΚΑ και με συστολική αρτηριακή πίεση τουλάχιστον 90mmHg. Παράλληλα συστήνεται στενή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης. Η χορήγηση τους δεν συστήνεται γενικά σε σοβαρές βαλβιδικές στενώσεις, ενώ μπορεί να είναι επωφελής σε καρδιακή ανεπάρκεια που προκαλείται σε στεφανιαία ισχαιμία. Η συνέχεια της χορήγησης μπορεί να διαταραχθεί από υπόταση, πονοκέφαλο ή ανοχή τις πρώτες 24/48 ώρες. Το SNP χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια και υπέρταση λόγω της σημαντικής αντιυπερτασικής ιδιότητας του. Λόγω της ιδιότητας αυτής συνιστάται επεμβατική αιμοδυναμική παρακολούθηση. Παρατεταμένη χορήγηση SNP μπορεί να

οδηγήσει σε τοξικότητα και δεν συνιστάται κυρίως σε ασθενείς με προυπάρχουσα νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια. Σταδιακή διακοπή της χορήγησης του SNP ενδεικνύεται με στόχο την αποφυγή αντανακλαστικής αύξησης της αρτηριακής πίεσης.[35] Τέλος σύμφωνα με τις ιαπωνικές κατευθυντήριες οδηγίες για την διάγνωση και θεραπεία της οξείας και χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας η χορήγηση νιτρωδών για την θεραπεία της συμφόρησης στην ΟΚΑ συστήνεται με κλάση σύστασης I, επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων B, βαθμό σύστασης A και επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων (MINDS) II. Συνστήνουν αγγειοδιασταλτικά συμπεριλαμβανομένων των νιτρωδών ως πρώτης γραμμής θεραπεία στο οξύ πνευμονικό οίδημα και κυρίως στους υπερτασικούς ασθενείς, σε αυτούς με έμφραγμα του μυοκαρδίου καθώς και σε αυτούς με ανεπάρκεια της μητροειδούς βαλβίδας. Αντίθετα συνιστάται η μη χορήγηση τους σε ασθενείς με καρδιακό σοκ και συστολική αρτηριακή πίεση μικρότερη από 90mmHg. Επιπλέον ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται σε ηλικιωμένους ασθενείς, σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και σε ασθενείς με στένωση της αορτικής βαλβίδας. Η συνιστώμενη δόση έναρξης χορήγησης της NTG είναι 0.5μg/kg/min και μπορεί να τιτλοποιηθεί έως και 10 μg/kg/min. Όσον αφορά τον δινιτρικό ισοσορβίτη η χορήγηση του συνιστάται από 1 έως 8mg/ώρα. Ενώ τέλος για το SNP συνιστάται δόση έναρξης στα 0.5μg/kg/min με τιτλοποίηση έως 3μg/kg/min. [7]

|                                                                                                                             | Class of Recommendation | Level of Evidence | Grade of Recommendation (MINDS) | Level of Evidence (MINDS) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------|---------------------------------|---------------------------|
| <b>Vasodilators</b>                                                                                                         |                         |                   |                                 |                           |
| <b>Nitrates</b>                                                                                                             |                         |                   |                                 |                           |
| Use for the treatment of pulmonary congestion in patients with acute heart failure or acute worsening chronic heart failure | I                       | B                 | A                               | II                        |

Εικόνα 11. Σύσταση σύμφωνα με τις ιαπωνικές κατευθυντήριες οδηγίες για την χορήγηση των ενδοφλέβιων αγγειοδιασταλτικών παραγόντων.

## Κεφάλαιο 5<sup>ο</sup> : Συμπεράσματα

Η ΟΚΑ είναι μια οξεία εκδήλωση του συνδρόμου της καρδιακής ανεπάρκειας που εκδηλώνεται με νέα έναρξη ή επιδείνωση συμπτωμάτων που συνδέεται τόσο με υψηλή θνητότητα όσο και με υψηλά ποσοστά επανανοσηλείας. Αυτή η οξεία εκδήλωση οδηγεί τον ασθενή στην αναζήτηση επειγόντως ιατρικής βοήθειας. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της ΟΚΑ είναι πλειοτροπικός και εξαρτάται από την υποκείμενη καρδιακή νόσο που με την σειρά της οδηγεί στην ενεργοποίηση πολλαπλών παθοφυσιολογικών μονοπατιών που επηρεάζουν σε διαφορετικό βαθμό τους ακόλουθους παράγοντες : την συστολική και διαστολική λειτουργία της δεξιάς και αριστερής κοιλίας, τον αρτηριακό και φλεβικό τόνο, την ισοροπία μεταξύ προφορτίου και μεταφορτίου, την εγγενής ινοτροπία, την ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος και των νευροορμονικών μηχανισμών καθώς και την συμμετοχή φλεγμονοδών παραγόντων.

Πέρα από την διουρητική θεραπεία που είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας της ΟΚΑ η χορήγηση νιτρωδών είναι μια καθιερώμενη στρατηγική στην κλινική πράξη που βασίζεται παρά την έλλειψη ισχυρών δεδομένων και τις ασθενείς συστάσεις για την χρήση τους στον μηχανισμό δράσης τους που βασίζεται κατά βάση στην μείωση του προφορτίου και μεταφορτίου μέσω της φλεβικής και αρτηριακής διαστολής. Γι' αυτό βάση της παθοφυσιολογίας ιδιαίτερο όφελος από την χορήγηση των νιτρωδών φαίνεται να έχουν οι ασθενείς με οξύ πνευμονικό οίδημα που οφείλεται σε ανακατανομή των υγρών κύριως από την έκδηλη ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος και όχι οι ασθενείς με ΟΚΑ που οφείλεται σε κατακράτηση υγρών.

Σε διαφορετικές μελέτες δείχθηκε ότι η θεραπεία με νιτρώδη είναι ασφαλής ακόμα και σε υψηλές δόσεις. Σε κάποιες μελέτες η χορήγηση των νιτρωδών σε υψηλές δόσεις δεν

ήταν μόνο ασφαλής αλλά συσχετίστηκε με ωφέλη ως προς την γρηγορότερη βελτίωση των συμπτωμάτων , την βελτίωση του αερισμού, μείωση για αναγκαιότητα χρήσης επεμβατικού ή μη αερισμού και μείωση της εισαγωγής σε μονάδα εντατικής θεραπείας. Παρ'όλα αυτά γενικά η χρήση νιτρωδών απέτυχε να δείξει βελτίωση σε σκληρά καταληκτικά σημεία όπως η θνητότητα, η καρδιαγγειακή θνητότητα και η επανανοσηλεία. Πέρα από το όφελος που εστιάζεται από την χρήση των νιτρωδών ως προς στην ανακούφιση των συμπτωμάτων από συμφόρηση υπάρχουν μελέτες που δείχνουν βελτίωση σε κάποια από τα σκληρά καταλυτικά σημεία σε ιδιαίτερα γκρουπ ασθενών. Για παράδειγμα η βελτίωση των συμπτωμάτων της συμφόρησης από τα νιτρώδη είναι πιο έντονη στην ισχαιμική καρδιακή ανεπάρκεια. Μια από τις λίγες διπλές τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες στο πεδίο των νιτρωδών συσχέτισαν την χρήση SNP με μείωση της θνητότητας στις 13 εβδομάδες σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια επιπλεγμένη με έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η μόνη προϋπόθεση για το όφελος αυτό ήταν η χορήγηση του SNP να ξεκινήσει μετά από τις 9 ώρες από την έναρξη του πόνου. Ιδιαίτερη αναφορά πρέπει να γίνει σε δυο μικρές μελέτες σε ηλικιωμένους ασθενείς η μια με νιτρώδη γενικά και η άλλη συγκεκριμένα με χρήση SNP. Η πρώτη έδειξε μείωση στην θνητότητα και την επανανοσηλεία στις 30 ημέρες ενώ η δεύτερη μείωση της καρδιαγγειακής θνητότητας στους ηλικιωμένους με καλή νεφρική λειτουργία. Μια άλλη υποομάδα ασθενών που φάνηκε να επωλήθηκε από την χορήγηση SNP ήταν οι ασθενείς με ΟΚΑ και χαμηλή καρδιακή παροχή. Σε αυτούς δείχθηκε μείωση στην βραχυχρόνια και μακροχρόνια θνητότητα και τάση μείωση των επανανοσηλειών και μείωση της αναγκαιότητας για μεταμόσχευση καρδιάς. Τέλος ιδιαίτερη μνεία πρέπει να γίνει σε μια μικρή μελέτη που έγινε σε ασθενείς με ΟΚΑ και σοβαρή στένωση αορτικής βαλβίδας και χαμηλό κλάσμα εξώθησης. Σε αυτήν την μελέτη η χρήση SNP δείχθηκε ότι βελτίωσε την καρδιακή λειτουργία και ήταν ασφαλής και αποτελεσματική θεραπεία έως την αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας. Μια άλλη ομάδα που δείχθηκε ότι είχε

ώφελος ως προς την θνητότητα και την επανανοσηλεια από την χορήγηση NTG ήταν ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.

Δεδομένου της διαδεδομένης χρήσης των ενδοφλέβιων νιτρωδών στην κλινική πράξη έχει σχολιαστεί ιδιαίτερα η τακτική αυτή στις κατευθυντήριες οδηγίες των μεγάλων καρδιολογικών εταιριών όπως της ευρωπαϊκής, της αμερικάνικης, της καναδέζικης, της αυστραλιανής και της ιαπωνικής. Σύμφωνα με αυτές συστήνεται με κυρίως ασθενή σύσταση από όλες τις εταιρίες εκτός της ιαπωνικής που συστήνει με ισχυρή σύσταση η χορήγηση των ενδοφλέβιων νιτρωδών σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς με ΟΚΑ με σκοπό την ανακούφιση των συμπτωμάτων από συμφόρηση.

Σαφώς υπάρχουν περιορισμοί στην εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων που βασίζονται κυρίως στην έλλειψη ύπαρξης οργανωμένων μεγάλων διπλών τυχαιοποιημένων τυφλών μελετών. Παρ'όλα αυτά φαίνεται πως η χρήση των νιτρωδών είναι ασφαλής και αν χορηγηθεί στον σωστό χρόνο, στον σωστό ασθενή και με την κατάλληλη παρακολούθηση μπορεί να οδηγήσει τουλάχιστον στην ανακούφιση του ασθενούς από συμπτώματα συμφόρησης. Με βάσει το γεγονός της έλλειψης ισχυρών δεδομένων ως προς την χρήση των νιτρωδών και ότι στις προαναφερθείσες μελέτες δείχθηκαν θετικά στοιχεία ως προς σκληρά καταλυτικά σημεία σε ιδιαίτερα γκρουπ ασθενών προτείνεται ο σχεδιασμός μεγάλων διπλών τυφλών τυχαιοποιημένων μελετών. Ο σκοπός των μελετών αυτών θα είναι να αναδείξει ισχυρά δεδομένα για την χρήση των νιτρωδών και τα πιθανά ωφέλη τους καθώς και μέσα από υποαναλύσεις πληθυσμών να αναδειχθούν οι κατάλληλοι υποψήφιοι με ΟΚΑ στους οποίους θα πρέπει να χορηγούνται απαραίτητως τα φάρμακα αυτά.

Από την άλλη το γεγονός ότι τα ενδοφλέβια νιτρώδη είναι φάρμακα τα οποία χορηγούνται για 24 έως 48 ώρες δεν πρέπει να παραβλεφθεί και πρέπει να μας βάλει σε

σκέψεις αν είναι δυνατόν να επηρεάσουν θετικά σκληρά καταλυτικά σημεία όπως η μακροχρόνια θνητότητα ή το ποσοστό των επανανοσηλειών.

## **Βιβλιογραφικές Αναφορές**

1. Theresa McDonagh, Marco Metra, Marianna Adamo, et al. 2021 ESC Guideline for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European heart journal 2021
2. Mattia Arrigo, Mariell Jesssup, Wilfried Mullens, et al. Acute heart failure. Nature reviews disease primers 05 March 2020
3. Joyce N. Njoroge, John R. Teerlink, Pathophysiology and Therapeutic Approaches to Acute Dekompensated Heart Failure. Circulation Research. 13 May 2021
4. Maria S. Franca-Silva, Camille M. Balarini, Josiane C. Cruz, et al. Organic Nitrates: Past and the Future. Molecules. 2014.
5. Mohammad S. Alzahrim, Anita Rohra, W. Frank Peacock. Nitrates as a Teatment of Acute Heart Failure. Radcliffe Cardiology. May 2016.
6. Sanjay Divakaran, Joseph Loscalzo. The Role of Nitroglycerin and other Nitrogen Oxides in Cardiovescular Therapeutics. Journal of the American College of Cardiology. 7 November 2017.
7. Hiroyuki Tsutsui, Mitsuaki Isobe, Hiroshi Ito, et al. JCS2017/JHFS 2017 Guidline on Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. Circulation Journal. 2019.
8. Organic Nitrates. Livertox. 27 April 2018.
9. Holme R., Sharman,T. Sodium Nitroprusside. Statpearls. 22 May 2023.
10. Alexandre Mebazza, Justina Motiejunaite, Etienne Gayat, et al. Long-Term safety of intravenous cardiovascular agents in acute heart failure: results from the european

Society of Cardiology Heart failure Long-Term Registry. European journal of heart failure. 2018.

11. Yonathan Freund, Marine Cachanado, Quentin Delannoy, et al. Effect of an Emergency Department Care Bundle on 30-Day Hospital Discharge and survival among elderly Patients with acute heart failure - The ELISABETH Randomised Clinical Trial. November 17 2020

12. Mohamed Farag, Ahmad Shoaib, Dianna A. Gorog. Nitrates for the Management of Acute Heart Failure Syndromes, A systematic Review. Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics. 2017.

13. Edwin C. Ho, John D. Parker, Peter C. Austin, et al. Impact of Nitrate Use on Survival in Acute Heart Failure: A Propensity-Matched Analysis. Journal of the American Heart Association. 12 February 2016.

14. John F. Beltrame, Christopher J. Zeitz, Steven A. Unger, et al. Nitrate therapy is an alternative to furosemide/morphine therapy in the management of acute cardiogenic pulmonary edema. Journal of Cardiac Failure. December 1998.

15. James B. Young, William T. Abraham, Lynne Warner Stevenson, et al. Intravenous Nesiritide vs nitroglycerin for treatment of Decompensated Congestive heart failure. Jama. March 27 2002

16. Emad F. Aziz, Marrick Kucin, Fahad Javed, et al. Effect of adding nitroglycerin to early diuretic therapy on the morbidity and mortality of patients with chronic kidney disease presenting with acute decompensated heart failure. Hospital Practice. 13 march 2015.

17. Phillip Levy, Scott Compton, robert Welch, et al. Treatment of severe decompensated heart failure with high-dose intravenous nitroglycerin: a feasibility and outcome analysis. Annals of Emergency medicine. August 2007.

18. Naazia Siddiqua, Roshan Mathew, Ankit Kumar Sahu, et al. High-dose versus low-dose intravenous nitroglycerine for sympathetic crashing acute pulmonary edema: a randomised controlled trial. *Emergency Medicine Journal*. January 2024.
19. Brandon S. Houseman, Ashley N. Martinelli, Wesley D. Oliver, et al. High-Dose nitroglycerin infusion description of safety and efficacy in sympathetic crashing acute pulmonary edema: The HI-DOSE SCAPE study. *The American Journal of Emergency Medicine*. January 2023.
20. Roshan Mathew, Aksay Kumar, Ankit Sahu, et al. High-Dose of Nitroglycerin Bolus for Sympathetic Crashing Acute Pulmonary edema: A Prospective Observational Pilot Study. *The journal of Emergency Medicine*. September 2021.
21. Naazia Siddiqua, Jyothiswaroop Bhaskararayuni, Ankit Kumar Sahu, et al. Taming the Tiger: Ultra high dose nitroglycerin in managing sympathetic crashing acute pulmonary edema patient. *The American Journal of Emergency Medicine*. May 2023.
22. Krisi Stemple, Kyle M. DeWitt, Blake A. Porter, et al. High-Dose nitroglycerin infusion for the management of sympathetic crashing acute pulmonary edema(SCAPE): A case series. *The American Journal of Emergency Medicine*. June 2021.
23. Ankur Verma, Sanjay Jaiswal, Anubhooti Mahawar, et al. Managing Patients with Sympathetic Crashing Acute Pulmonary Edema (SCAPE) Using the SCAPE Treatment Protocol: A Case Series. *The Permanente Journal*. March 29 2024.
24. Samantha Paone, Leigha Clarkson, Billy Sin., et al. Recognition of Sympathetic Acute Pulmonary Edema (SCAPE) and use of high-dose nitroglycerin infusion. *The American journal of Emergency Medicine*. August 2018.
25. Yi-Ting Hsieh, Tai-Ying Lee, Jui-Shih Kao, et al. Treating acute hypertensive cardiogenic pulmonary edema with high dose nitroglycerin. *Turkish Journal of Emergency Medicine*. 2018.
26. Ahuva Sharon, Isaac Shpirer, Edo Kaluski, et al. High.Dose of Intravenous Isosorbide-Dinitrate is safer and better than Bi-PAP Ventilation combined with

conventional treatment for severe pulmonary edema. Journal of the American College of Cardiology. 2020.

27. G.Cotter, E.Metzkor, Z.Faigenberg, et al. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. The LANCET. February 7 1998.

28. Yonathan Freund, Samuel Delorme, Jacques Boddaert, et al. Isosorbide dinitrate bolus for heart failure in elderly emergency patients: a retrospective study. European journal of Emergency Medicine. October 2011.

29. Wilfried Mullens, Zuheir Abrahams, Gary S. Francis, et al. Sodium Nitroprusside for Advanced Low-Output Heart failure. Journal of the American College of Cardiology. 2008.

30. Umesh N. Khot, Gian M. Novaro, Zoran B. Popovic, et al. Nitroprusside in critically ill Patients with left ventricular Dysfunction and aortic stenosis. The new England journal of Medicine. 2003.

31. Giovanni Cioffi, Carlo Stefanelli, Luigi Tarantini, et al. Hemodynamic response to intensive unloading therapy (furosemide and nitroprusside) in patients > 70 years of age with left ventricular systolic dysfunction and decompensated chronic heart failure. The American journal of cardiology. 01 November 2003.

32. Jay N. Cohn, Joseph A. Franciosa, Gary S. Francis, et al., Effect of short-term Infusion of Sodium Nitroprusside on mortality Rate in Acute Myocardial Infarction Complicated by left ventricular failure - Results of a Veterans Administration Cooperative Study. The New England Journal of Medicine .May 13 1982

33. Paul A. Heidenreich, Biykem Bozkurt, David Aguilar, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 3 May 2022.

34. Justin A. Ezekowitz, Eileen O'Meara, Michael A. McDonald, et al. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. Canadian Journal of Cardiology. 2017.
35. John J. Atherton, Andrew Sindone, Carmine G. De Pasquale, et al. National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand. Guidelines for the Prevention , Detection, and Management of Heart Failure in Aθstralia 2018. Heart, Lung and Circulation. 2018.

## **Εικόνες**

Εικόνα 1. Theresa McDonagh, Marco Metra, Marianna Adamo, et al. 2021 ESC Guidline for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European heart journal 2021

Εικόνα 2. Mattia Arrigo, Mariell Jessup, et al. Acute Heart Failure. Nature Reviews Diseases Primers 2020

Εικόνα 3. Mihai Gheorghiade, Ferenc Follath, et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure. European Journal of Heart failure 2010

Εικόνα 4. Antonio Giovanni Solimando, Antonella Argentiero, et al. Emerging concepts in acute heart failure: From the pathophysiology to the clinical case based approach. International Journal of critical care and emergency medicine 2017

Εικόνα 5. Sanjay Divakaran, Joseph Loscalzo. The Role of nitroglycerin and other nitrogen oxides in cardiovascular therapeutics. Journal of the american college of cardiology 2017

Εικόνα 6. Sanjay Divakaran, Joseph Loscalzo. The Role of nitroglycerin and other nitrogen oxides in cardiovascular therapeutics. Journal of the american college of cardiology 2017

Εικόνα 7. Sanjay Divakaran, Joseph Loscalzo. The Role of nitroglycerin and other nitrogen oxides in cardiovascular therapeutics. Journal of the american college of cardiology 2017

Εικόνα 8. Sanjay Divakaran, Joseph Loscalzo. The Role of nitroglycerin and other nitrogen oxides in cardiovascular therapeutics. Journal of the american college of cardiology 2017

Εικόνα 9. Theresa McDonagh, Marco Metra, Marianna Adamo, et al. 2021 ESC Guidline for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European heart journal 2021

Εικόνα 10. Paul A. Heidenreich, Biykem Bozkurt, David Aguilar, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guidline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Comittee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 3 May 2022.

Εικόνα 11. Hiroyuki Tsutsui, Mitsuaki Isobe, Hiroshi Ito, et al. JCS2017/JHFS 2017 Guidline on Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. Circulation Journal. 2019.

***ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ***

***ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ***

***ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ***

***ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ***

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

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