



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**



**Διευθυντής: Καθηγητής Φίλιππος Τρυποσκιάδης**

---

Διδακτορική Διατριβή

**“Χρονική συσχέτιση του RDW σε ασθενείς με  
καρδιακή ανεπάρκεια”**

ΥΠΟ

**ΑΝΔΡΕΑ Β. ΞΑΝΘΟΠΟΥΛΟΥ**

Καρδιολόγου, Πανεπιστημιακού Υποτρόφου  
ΠΓΝ Λάρισας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των  
απαιτήσεων για την απόκτηση του  
Διδακτορικού Διπλώματος  
Λάρισα, 2016





**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**



**Διευθυντής: Καθηγητής Φίλιππος Τρυποσκιάδης**

---

Διδακτορική Διατριβή

**“Χρονική συσχέτιση του RDW σε ασθενείς με  
καρδιακή ανεπάρκεια”**

Υπό

**ΑΝΔΡΕΑ Β. ΞΑΝΘΟΠΟΥΛΟΥ**

Καρδιολόγου, Πανεπιστημιακού Υποτρόφου  
ΠΓΝ Λάρισας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των  
απαιτήσεων για την απόκτηση του  
Διδακτορικού Διπλώματος  
Λάρισα, 2016

© 2016 Ανδρέας Ξανθόπουλος

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής  
Επιστημών Υγείας του πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή  
των απόψεων του συγγραφέα (Ν. 5343/32 αρ. 202 παρ. 2)

## **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΚΟΥΛΑΡΙΓΚΗΣ**, επιβλέπων Καθηγητής

Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

**ΦΙΛΙΠΠΟΣ ΤΡΥΠΟΣΚΙΑΔΗΣ**, μέλος τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής

Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

**ΓΡΗΓΟΡΙΟΣ ΓΙΑΜΟΥΖΗΣ**, μέλος τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής

Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

## **ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΚΟΥΛΑΡΙΓΚΗΣ**, επιβλέπων Καθηγητής

Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

**ΦΙΛΙΠΠΟΣ ΤΡΥΠΟΣΚΙΑΔΗΣ**, μέλος τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής

Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

**ΓΡΗΓΟΡΙΟΣ ΓΙΑΜΟΥΖΗΣ**, μέλος τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής

Επικουρος Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

**ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΒΑΣΙΛΟΠΟΥΛΟΣ**, μέλος επταμελούς εξεταστικής επιτροπής

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας - Αιματολογίας Πανεπιστημίου

Θεσσαλίας

**ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΜΑΚΑΡΙΤΣΗΣ**, μέλος επταμελούς εξεταστικής επιτροπής

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

**ΛΑΖΑΡΟΣ ΣΑΚΚΑΣ**, μέλος επταμελούς εξεταστικής επιτροπής

Καθηγητής Παθολογίας - Ρευματολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

**ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΔΗΣ**, μέλος επταμελούς εξεταστικής επιτροπής

Καθηγητής Παθολογίας - Νεφρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Στους γονείς μου Βασίλη και Κατερίνα

Στην αδελφή μου Κλειώ

Στη σύζυγο μου Ζωή

Στην κόρη μου Κατερίνα

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Με την ολοκλήρωση της παρούσας διδακτορικής διατριβής θα ήθελα μέσα από την καρδιά μου να ευχαριστήσω όλους αυτούς που βοήθησαν, στήριξαν και συνέβαλαν στο εγχείρημα αυτό, αφιερώνοντας χρόνο και ενέργεια. Η συγκεκριμένη μελέτη αποτέλεσε προϊόν συλλογικής δουλειάς βασισμένης στην αρμονική συνεργασία, την αλληλεγγύη και την αλληλοϋποστήριξη όσων συμμετείχαν σε αυτήν.

Πιο συγκεκριμένα, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον καθηγητή καρδιολογίας κ. Ιωάννη Σκουλαρίγκη, ο οποίος μου έδειξε εμπιστοσύνη, παρέχοντάς μου τη δυνατότητα να εκπονήσω τούτη τη διδακτορική διατριβή και αποτέλεσε στήριγμά σε κάθε πρόβλημα ή δυσκολία που αντιμετώπισα.

Επίσης, εκφράζω τη βαθιά μου ευγνωμοσύνη στον καθηγητή καρδιολογίας και διεθυντή της Καρδιολογικής κλινικής του Π.Γ.Ν. Λάρισας κ. Φίλιππο Τρυποσκιάδη, ο οποίος με τις κατευθύνσεις, συμβουλές και παρατηρήσεις του καθώς και την πολύτιμη εμπειρία του βοήθησε καθοριστικά στην περάτωση της παρούσας διατριβής.

Ευχαριστώ ολόψυχα τον επίκουρο καθηγητή καρδιολογίας κ. Γρηγόριο Γιαμούζη για την σημαντική βοήθεια και στήριξη που προσέφερε προκειμένου να πραγματοποιηθεί τούτη η διατριβή καθώς και τον πολύτιμο συμβουλευτικό του ρόλο.

Ευχαριστώ από καρδιάς τη διευθύντρια του Καρδιολογικού τμήματος του Γ.Ν. Κωνσταντοπούλειο κ. Έφη Παρασκευοπούλου, η οποία ήταν πάντα δίπλα μου και συνέβαλε αποφασιστικά στην ολοκλήρωση αυτής της μελέτης.

Ακόμη, εκφράζω ένα μεγάλο ευχαριστώ στη διευθύντρια του Αιματολογικού τμήματος του Γ.Ν. Κωνσταντοπούλειο κ. Πηνελόπη Παρασκευοπούλου, χωρίς την πολύτιμη συνεισφορά της οποίας δεν θα ήταν δυνατή η διενέργεια ή περάτωση της εργασίας ταύτης.

Θερμές ευχαριστίες στον διευθυντή του Καρδιολογικού τμήματος του Γ.Ν. Κωνσταντοπούλειο κ. Σωτήριο Πατσιλινάκο για τις παροτρύνσεις και την προτροπή της έναρξης της διδακτορικής διατριβής.

Πολλά ευχαριστώ στους πολύτιμους συνεργάτες των εργαστηρίων όπου έγιναν οι αιματολογικές και βιοχημικές αναλύσεις και ειδικότερα στις κ. Ευγενία Μουσταφέρη, Ειρήνη Καστρινέλλη και Claudia Lougonoι που εργάστηκαν ανιδιοτελώς και με περίσσεια αυταπάρνηση συχνά ακόμη και πέραν του προβλεπόμενου ωραρίου, προκειμένου οι αιματολογικές εξετάσεις να είναι έγκαιρες και υψηλής ποιότητας ανάλυσης.

Θα ήταν παράλειψη να μην ευχαριστήσω ιδιαίτερα την κ. Κωνσταντίνα Τσιπλάκη, προϊσταμένη των τακτικών Καρδιολογικών ιατρείων του Γ.Ν. Κωνσταντοπούλειο, η οποία αφιέρωσε αναρίθμητες ώρες στην τηλεφωνική επικοινωνία με τους ασθενείς της μελέτης, για τον προγραμματισμό των εξετάσεων.



Τέλος, θα ήθελα να απευθύνω τις ευχαριστίες μου στην κ. Ανθή Σίμου, υπεύθυνη της Γραμματείας του Καρδιολογικού τμήματος της Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για την αμέριστη συμπαράσταση και βοήθεια.

## **ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ**

**ΟΝΟΜΑ ΠΑΤΡΟΣ:** Βασίλειος

**ΟΝΟΜΑ ΜΗΤΡΟΣ:** Αικατερίνη

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ:** 05-03-1980

**ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΙΚΙΑΣ:** Τρωάδος 19, Αθήνα

**ΤΗΛΕΦΩΝΟ:** 2110172555

**ΚΙΝΗΤΟ:** 6970979109

**E-MAIL :** [andrewvxanth@gmail.com](mailto:andrewvxanth@gmail.com)

### **ΣΠΟΥΔΕΣ:**

#### **ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΕΣ ΣΠΟΥΔΕΣ:**

10/11/2015 - σήμερα: Πανεπιστημιακός υπότροφος καρδιολογίας  
(Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο  
Λάρισας)

15/01/2015: Απόκτηση τίτλου ιατρικής ειδικότητας καρδιολογίας μετά από  
επιτυχείς εξετάσεις

11/07/2012 - σήμερα: Υποψήφιος διδάκτωρ (**PHD**) πανεπιστημίου Θεσσαλίας  
με θέμα: «Χρονικές συσχετίσεις του RDW σε ασθενείς με καρδιακή  
ανεπάρκεια»

31/08/2011: "Diploma of Transthoracic Echocardiography Course endorsed  
by the Austrian Society of Cardiology" Medical University of Vienna

#### **ΠΡΟΠΤΥΧΙΑΚΕΣ ΣΠΟΥΔΕΣ:**

1998 - 2005: **Πτυχίο Ιατρικής**, Σχολή Επιστημών Υγείας

Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Βαθμός Πτυχίου: "**ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ**" έξι και τριάντα

εννιά εξηκοστά όγδοα (6 και 39/68)

1997: Αποφοίτηση από το ιδιωτικό εκπαιδευτήριο

“Η Ελληνική Παιδεία”

Γενικός Βαθμός Απολυτηρίου Λυκείου: **“Άριστα 18**

**και 7/11”**

#### **ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ:**

10/11/2015 - σήμερα: Πανεπιστημιακός υπότροφος, Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. Λάρισας

01/09/2015 - σήμερα: Ιδιωτικό ιατρείο

23/03/2015: Άδεια εκτέλεσης υπερήχων ειδικότητας καρδιολογίας από το Υπουργείο Υγείας (Αρ. Πρωτ. Γ4β/Γ.Π. 11637).

12/01/2015 - 28/05/2015: Επιστημονικός Συνεργάτης Τμήματος Καρδιακής Ανεπάρκειας, Β Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής, Νοσοκομείο Αττικών

04/03/2014 - 03/06/2014: Παρακολούθηση δραστηριοτήτων καρδιολογικού τμήματος Νοσοκομείου Παίδων Π & Α Κυριακού, εκτέλεση πλήρων υπερηχογραφικών μελετών σε παιδιά με σύμλοκες συγγενείς καρδιοπάθειες και συμμετοχή στο εκπαιδευτικό και κλινικό πρόγραμμα της κλινικής.

15/09/2013 - 15/10/2013: Εκπαίδευση στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο της Βιέννης στη διαθωρακική και διοισοφάγειο υπερηχογραφία καθώς και στις σύγχρονες υπερηχογραφικές τεχνικές (Deformation Imaging και 3D)

21/06/2011 - 04/07/2014: Γ.Ν. Νέας Ιωνίας Κωνσταντοπούλειο “Η Αγία Όλγα”

Ειδικευόμενος Ιατρός Καρδιολογίας

21/05/2010 - 20/05/2011: Γ.Ν.Ν. Κοζάνης “Μαμάτσειο”

Ειδικευόμενος Ιατρός Καρδιολογίας

13/06/2008 -11/05/2010: 1ο Νοσοκομείο ΙΚΑ “Παπαδημητρίου”

Ειδικευόμενος Ιατρός Παθολογίας

23/07/2007 - 06/02/2008: Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών

Εσωτερικός Βοηθός στη Α Καρδιολογική Κλινική

19/03/2007 - 22/07/2007: Ναυτικό Νοσοκομείο Σαλαμίνας

Εσωτερικός Βοηθός Παθολογικού Τμήματος

24/08/2005 - 07/01/2007: Π.Ι. Εμπορίου Κ.Υ. Σιάτιστας, Γ.Ν.Ν. Κοζάνης  
"Μαμάτσειο"

Ιατρός Υπηρεσίας Υπαίθρου

07/04/2005: Νομαρχιακή Αυτοδιοίκηση Αθηνών – Πειραιώς, Δ/νση Δημόσιας  
Υγείας Τμήμα υπηρεσιών Υγείας

Χορήγηση άδειας άσκησης ιατρικού επαγγέλματος

## **ΣΥΝΕΧΗΣ ΚΑΤΑΡΤΙΣΗ/ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ : 51**

### **Μέλος Επιστημονικών Συλλόγων και Εταιρειών**

2012-σήμερα: Member of the European Society of Cardiology (ESC) and  
Echocardiography Association (EAE)

2015-σήμερα: Member of the HFA (ESC)

2015-σήμερα: Μέλος της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας

2016-σήμερα: Member of the EACPR (ESC)

### **ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ:**

Αγγλικά: Άριστη γνώση, Certificate of Proficiency in English (University of  
Michigan, May 2013)

### **ΓΝΩΣΕΙΣ Η/Υ:**

Πιστοποίηση Γνώσης Χειρισμού Η/Υ: Cambridge University (2005)

### **Conference Presentations (Oral/Poster) - Abstracts: 23**

### **Συμμετοχή σε διεθνείς τυχαιοποιημένες πολυκεντρικές μελέτες:**

-RELAX-AHF-II (CRLX030A2301-2001)

-PARAGON-HF (CLCZ696D2301-2752)

### **Διδακτικά βιβλία:**

Συμμετοχή στη συγγραφή ενός κεφαλαίου σε βιβλίο:

Skoularigis J, Xanthopoulos A, Giamouzis G, Triposkiadis F "Clinical Issues of  
Heart Failure: Clinical Manifestations, Coexisting Diseases, Patients'

Investigation & Prognostication". Στο Georgoulas P (ed)"e-Book" entitled: Frontiers in Heart Failure-Molecular Imaging, Bentham Science Publishers, 2015

### **Διδακτικό έργο:**

Διδασκαλία του μαθήματος της καρδιολογίας στους φοιτητές της ιατρικής του 5ου έτους στην κλινική και στους θαλάμους των ασθενών (υπεύθυνος καθηγητής Φίλιππος Τρυποσκιάδης)

Διδασκαλία των μαθημάτων "Φυσιολογικές, προκαλούμενες από άσκηση, ηλεκτροκαρδιογραφικές και υπερηχοκαρδιογραφικές αλλαγές" και "Προαθλητικός καρδιαγγειακός έλεγχος" (07/01/2016) στα πλαίσια του Διατμηματικού Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών, με τίτλο: **«Άσκηση, Εργοσπιρομετρία και Αποκατάσταση»** (υπεύθυνη αναπλ. Καθηγήτρια Ζωή Δανιηλ)

Διδασκαλία του μαθήματος "Καρδιαγγειακά Νοσήματα" (17/06/2016) στα πλαίσια του Διατμηματικού Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών, με τίτλο: **«Πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας»** (υπεύθυνος. Καθηγητής Κωνσταντίνος Γουργουλιάνης)

### **Σύμβουλος συντακτικής επιτροπής επιστημονικών περιοδικών (Reviewer)**

- European Journal of Heart Failure (2014 Impact Factor: **6.526**)

## Abstracts:

### Το εύρος κατανομής των ερυθρών αιμοσφαιρίων στην καρδιακή ανεπάρκεια: προοπτική μελέτη

(Βραβείο καλύτερης εργασίας στο 36<sup>ο</sup> Διεθνές Καρδιολογικό Συνέδριο, 29-31/10/2015, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα)

**A. Ξανθόπουλος<sup>1</sup>, I. Σκουλαρίγκης<sup>1</sup>, E. Μουσταφέρη<sup>2</sup>, E. Καστρινέλλη<sup>2</sup>, C. Λουγονοί<sup>2</sup>, E. Παρασκευοπούλου<sup>3</sup>, Π. Παρασκευοπούλου<sup>2</sup>, Σ. Πατσιλινάκος<sup>3</sup>, Γ. Γιαμούζης<sup>1</sup>, Φ. Τρυποσκιάδης<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Καρδιολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας

<sup>2</sup>Αιματολογικό και Βιοχημικό Εργαστήριο, Γ.Ν. Αθηνών Κωνσταντοπούλειο

<sup>3</sup>Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν. Αθηνών Κωνσταντοπούλειο

**Εισαγωγή-Σκοπός:** Το RDW είναι μια απλή παράμετρος της γενικής αίματος και δείκτης μέτρησης της ετερογένειας του μεγέθους των κυκλοφορούντων ερυθρών αιμοσφαιρίων. Σκοπός της μελέτης είναι η διερεύνηση της προγνωστικής αξίας, των κλινικών συσχετίσεων και των διαχρονικών αλλαγών του RDW σε ασθενείς που προσέρχονται στο τμήμα επειγόντων περιστατικών (ΤΕΠ) με εικόνα οξείας καρδιακής ανεπάρκειας (ΚΑ).

**Υλικό-Μέθοδος:** Πρόκειται για προοπτική μελέτη παρακολούθησης ασθενών που προσήλθαν στο ΤΕΠ δυο νοσοκομείων με εικόνα οξείας ΚΑ (denovo ή αποσταθεροποίηση χρόνιας ΚΑ) μεταξύ 2012 και 2015. Διενεργήθηκε κλινικός, υπερηχοκαρδιογραφικός και αιματολογικός έλεγχος κατά την εισαγωγή, την έξοδο, στους 4,8 και 12 μήνες από την έξοδο, καθώς και σε κάθε έκτακτη νοσηλεία. Καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν συμβάματα (θάνατος ή επανανοσηλεία για ΚΑ) στο 1 έτος. Τιμές RDW>14.5 θεωρήθηκαν παθολογικές. Αποκλείστηκαν ασθενείς με καρκίνο, μεταγγιζόμενοι και αυτοί με τιμές Hb<10 g/dl.

**Αποτελέσματα:** 104 ασθενείς με οξεία ΚΑ (55.8% άνδρες) εκ των οποίων το 37.5% είχε διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (ΚΑδΚΕ) και το 62.5% μειωμένο ΚΕ (ΚΑμΚΕ) αποτέλεσαν το υλικό της μελέτης. Το RDW εισαγωγής συσχετίστηκε ισχυρά με το BNP (Rho:0.351, p<0.001), τη λειτουργική κλάση κατά NYHA [p<0.01, 95% CI (0.92-2.06)] και αποτέλεσε ανεξάρτητο παράγοντα πρόγνωσης στο 1 έτος στην πολυπαραγοντική ανάλυση, μετά από στάθμιση για παράγοντες όπως η αιμοσφαιρίνη και η ερυθροποιητίνη [adjusted OR:1.67, 95% CI (1.18-2.38), p:0.004]. Η διαχρονική μεταβολή του RDW, μετά το αρχικό εξιτήριο δεν διέφερε σημαντικά σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ έναντι ΚΑμΚΕ (p: 0.978 adjusted για RDW εισαγωγής) και σε ασθενείς με ή χωρίς συμβάματα (p: 0.349 adjusted για RDW εισαγωγής), παρότι οι τελευταίοι είχαν σημαντικά υψηλότερες μέσες τιμές RDW σε όλες τις μετρήσεις (p<0.001). Ασθενείς υπό α-MEA στην εισαγωγή είχαν σημαντικά χαμηλότερο μέσο RDW από αυτούς που δεν ελάμβαναν (p<0.0001)

**Συμπεράσματα:** Το RDW στην οξεία ΚΑ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα πρόγνωσης για θάνατο ή επανανοσηλεία στο 1 έτος. Ο ρυθμός μεταβολής του RDW δεν διαφέρει σημαντικά σε ασθενείς με συμβάματα έναντι αυτών χωρίς και σε ΚΑδΚΕ έναντι ΚΑμΚΕ. Η ανεύρεση σημαντικά χαμηλότερων τιμών RDW σε ασθενείς υπό α-ΜΕΑ θα μπορούσε να βοηθήσει στην διερεύνηση του παθοφυσιολογικού μηχανισμού μεταβολής του δείκτη αυτού στην ΚΑ που παραμένει άγνωστος.

## Red Blood Cell Distribution Width longitudinal changes in acute heart failure patients: a prospective study

(Presented in Heart Failure 2016 and 3<sup>rd</sup> World Congress on Acute Heart failure, 21-24 May, Florence, Italy)

**A. Xanthopoulos<sup>1</sup>, J. Skoularigis<sup>1</sup>, E. Paraskevopoulou<sup>2</sup>, P. Paraskevopoulou<sup>3</sup>, S. Patsilinos<sup>2</sup>, G. Giamouzis<sup>1</sup>, F. Triposkiadis<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>University General Hospital of Larissa, Department of Cardiology, Larissa, Greece

<sup>2</sup>Konstantopoulou General Hospital, Department of Cardiology, Athens, Greece

<sup>3</sup>Konstantopoulou General Hospital, Department of Hematology, Athens, Greece

**Background:** Red Blood Cell Distribution Width (RDW) is a simple parameter of the standard full blood count and a measure of heterogeneity in the size of circulating erythrocytes.

**Purpose:** The aim of this study was to investigate the clinical correlates, prognostic value and longitudinal changes of RDW in patients initially admitted for acute heart failure (AHF).

**Methods:** We conducted a prospective study of patients presented in the emergency department with AHF (denovo or acute decompensation of chronic HF) between January 2014 and July 2014. A clinical, ultrasound and hematological assessment was performed at admission, discharge, 4, 8 and 12 months after discharge and at every rehospitalization. Exclusion criteria were presence of cancer, sepsis, Hb <10g/dL and previous transfusions. The endpoint was death from any cause and/or rehospitalization for HF at 1 year. There were no missing values.

**Results:** 104 AHF patients (mean age, 73.5±12.0 years; male gender, 55.8%; mean LVEF, 38.9±14.7%) were enrolled in the study with 62.5% of them having reduced ejection fraction (HFrEF, i.e. LVEF<40%). Admission RDW (mean value, 15.0%) showed significant correlation with Brain Natriuretic Peptide (Rho: 0.351, p<0.001), New York Heart Association class [p<0.01, 95% CI (0.92-2.06)] and emerged as an independent prognostic marker regarding events at 1 year post discharge in the multivariate analysis, after adjustment for factors such as Hb and erythropoietin [adjusted OR: 1.67, 95% CI (1.18-2.38), p: 0.004]. RDW longitudinal changes post discharge showed no significant difference in HFpEF versus HFrEF patients (p: 0.978 adjusted for admission RDW) and in patients without events versus those with events (p: 0.349 adjusted for admission RDW), although the latter had significantly higher mean RDW values at every time point (p<0.001). Patients on ACE-inhibitors (ACE-I) at admission had significantly lower mean RDW values compared to those who were not on ACE-I (p <0.0001). A statistically significant difference in the changes over time of the RDW was observed between patients who received ACE-I and those who didn't (p=0.045).



**Conclusions:** Admission RDW in AHF was found to be an independent prognostic marker for death or rehospitalization at 1 year after discharge. RDW longitudinal changes do not differ significantly among patients with or without events and in HFpEF versus HFrEF. The significantly lower RDW values in the population of AHF patients under ACE-I might be served as an insight to the pathophysiological mechanism of RDW change in HF, which remains unknown.

## Το εύρος κατανομής των ερυθρών αιμοσφαιρίων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και καρδιακή ανεπάρκεια

(Παρουσίαση στο 36<sup>ο</sup> Διεθνές Καρδιολογικό Συνέδριο, 29-31/10/2015, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα)

**Α. Ξανθόπουλος<sup>1</sup>, Ι. Σκουλαρίγκης<sup>1</sup>, Ν. Πιλάτης<sup>2</sup>, Ε. Παρασκευοπούλου<sup>3</sup>, Π. Παρασκευοπούλου<sup>4</sup>, Σ. Πατσιλινάκος<sup>3</sup>, Γ. Γιαμούζης<sup>1</sup>, Φ. Τρυποσκιάδης<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Καρδιολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας

<sup>2</sup>Καρδιολογική Κλινική, Ιασώ General, Αθήνα

<sup>3</sup>Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν. Αθηνών Κωνσταντοπούλειο

<sup>4</sup>Αιματολογικό και Βιοχημικό Εργαστήριο, Γ.Ν. Αθηνών Κωνσταντοπούλειο

**Εισαγωγή-Σκοπός:** Το εύρος κατανομής των ερυθρών αιμοσφαιρίων (RDW) είναι δείκτης της γενικής εξέτασης αίματος και αντιπροσωπεύει την ετερογένεια του μεγέθους αυτών. Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας (ΚΑ) και υψηλό ποσοστό των ασθενών με ΚΑ είναι σακχαροδιαβητικοί. Τα δεδομένα για το RDW σε συνύπαρξη ΣΔ και ΚΑ είναι πενιχρά. Η προγνωστική αξία, οι κλινικές συσχετίσεις και οι διακυμάνσεις του RDW σε σχέση με το χρόνο, σε ασθενείς με ΚΑ παρουσία ή όχι ΣΔ αποτελούν αντικείμενο της ανάλυσης αυτής.

**Σχεδιασμός-Μέθοδος:** Πρόκειται για υποανάλυση προοπτικής μελέτης παρακολούθησης ασθενών, που διενεργήθηκε στα καρδιολογικά τμήματα δύο νοσοκομείων μεταξύ 2012 και 2015. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 104 ασθενείς (40.4% με ΣΔ) που παρουσιάστηκαν στο τμήμα επειγόντων περιστατικών με εικόνα οξείας ΚΑ (denovo ή αποσταθεροποίηση χρόνιας ΚΑ). Οι κλινικές, υπερηχοκαρδιογραφικές και αιματολογικές εξετάσεις των ασθενών έλαβαν χώρα στην εισαγωγή, την έξοδο, στο followup (4, 8, 12 μήνες) καθώς και σε κάθε έκτακτη νοσηλεία. Το καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν συμβάματα (θάνατος ή επανανοσηλεία για ΚΑ) στο 1 έτος. Παθολογικές τιμές RDW θεωρούνταν >14.5%.

**Αποτελέσματα:** Στον πληθυσμό των σακχαροδιαβητικών το 50% παρουσίασε συμβάματα (θάνατο ή επανανοσηλεία για ΚΑ) στο 1 έτος. Η μέση τιμή του RDW εισαγωγής ήταν σημαντικά υψηλότερη στον πληθυσμό των ασθενών με ΣΔ που παρουσίασαν συμβάματα έναντι αυτών που δεν παρουσίασαν (μέσοRDW εισόδου σε συμβάματα: 15.63%, χωρίς συμβάματα: 14.67%,  $p: 0.031$ ). Το RDW εισαγωγής στους σακχαροδιαβητικούς συσχετίστηκε σημαντικά με το BNP εισαγωγής ( $Rho: 0.371$ ,  $p: 0.01$ ). Ο ρυθμός μεταβολής του RDW σε σχέση με το χρόνο μετά την έξοδο διέφερε στατιστικά σημαντικά στον πληθυσμό των ασθενών με ΣΔ έναντι αυτών χωρίς ΣΔ ( $p: 0.038$ , σταθμισμένο για το RDW εισαγωγής).

**Συμπεράσματα:** Η μέση τιμή του RDW εισαγωγής διέφερε στατιστικά σημαντικά στους σακχαροδιαβητικούς που παρουσίασαν συμβάματα σε

σχέση με εκείνους που ήταν ελεύθεροι συμβαμάτων. Στους σακχαροδιαβητικούς ο ρυθμός μεταβολής του RDW μετά το αρχικό εξιτήριο ήταν σημαντικά μικρότερος σε σχέση με τους μη έχοντες ΣΔ. Μία πιθανή εξήγηση του ευρήματος αυτού μπορεί να είναι το αυξημένο φορτίο φλεγμονής που παρατηρείται σε ασθενείς με ΚΑ και ΣΔ, με αποτέλεσμα τη μείωση της μεταβολής του RDW.

## **ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ**

	<b>Σελίδες</b>
Ευχαριστίες .....	8
Βιογραφικό Σημείωμα .....	10
Περιλήψεις (Abstracts) .....	14
<b>A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	
<b>A.1 ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ</b>	
A.1.1 Εισαγωγή - Ορισμοί .....	24
A.1.2 Διαγνωστική προσέγγιση ασθενών με ΚΑ .....	28
A.1.2.1 Ιατρικό Ιστορικό .....	28
A.1.2.2 Φυσική Εξέταση .....	36
A.1.2.3 Ηλεκτροκαρδιογράφημα .....	39
A.1.2.4 Υπέρηχος καρδιάς .....	39
A.1.2.5 Εργαστηριακές Εξετάσεις .....	40
A.1.3 Πρόγνωση .....	41
A.1.3.1 Βιοδείκτες .....	41
A.1.3.2 Προγνωστικά Scores .....	45
A.1.4 Θεραπεία .....	48
A.1.4.1 Φαρμακευτική .....	49
A.1.4.2 Μη φαρμακευτική .....	58

<b>A.2.</b>	<b>ΤΟ ΕΥΡΟΣ ΚΑΤΑΝΟΜΗΣ ΤΩΝ ΕΡΥΘΡΩΝ</b>	
	<b>ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ</b>	
A.2.1	Εισαγωγή - Ορισμοί .....	61
A.2.2	Μέθοδοι υπολογισμού του RDW .....	62
A.2.3	Συνηθέστερα αίτια μεταβολής του RDW .....	64
A.2.4	Το RDW στην ΚΑ .....	68
A.2.4.1	Πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί .....	68
A.2.4.2	Μελέτες του RDW στην ΚΑ .....	70
A.2.4.2.1	Μελέτες στην χρόνια ΚΑ .....	70
A.2.4.2.2	Μελέτες στην οξεία ΚΑ .....	73
<b>B.</b>	<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	
B.1	ΣΚΟΠΟΣ .....	78
B.2	ΜΕΘΟΔΟΙ .....	79
B.2.1	Δείγμα .....	79
B.2.2	Κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού .....	79
B.2.3	Παράμετροι μέτρησης και διαδικασία λήψης των μετρήσεων .....	79
B.2.4	Ορισμοί .....	81
B.2.5	Κλινικές και εργαστήρια .....	82
B.2.6	Εγκρίσεις - άδειες .....	82
B.3	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ .....	83
B.4	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ .....	84
B.4.1	Βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης .....	84

B.4.2	Συσχετίσεις RDW με δείκτες κλινικής βαρύτητας .....	91
B.4.3	Παράγοντες από τους οποίους επηρεάζεται το RDW .....	95
B.4.4	Το RDW ως προγνωστικός δείκτης στην ΚΑ .....	101
B.4.5	Οι μεταβολές του RDW σε σχέση με το χρόνο (longitudinal changes) .....	102
B.5	ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....	109
B.6	ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ .....	115
B.7	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....	117
B.8	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....	118

## Α. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## **A.1 ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ**

### **A.1.1 Εισαγωγή – Ορισμοί**

Η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) αποκαλείται από πολλούς «η επιδημία του 21ου αιώνα». Ο επιπολασμός της εκτιμάται στα 5.7 εκατομμύρια κατοίκους στις ΗΠΑ και αναμένεται να ανέλθει κατά 46% από το 2012 έως το 2030, με αποτέλεσμα περισσότερα από 8 εκατομμύρια άνθρωποι ηλικίας 18 ετών και άνω να πάσχουν από το σύνδρομο αυτό. Όσον αφορά την επίπτωση, 870.000 νέα περιστατικά ΚΑ παρατηρούνται κάθε χρόνο στις ΗΠΑ και ο κίνδυνος εμφάνισής της σε άνδρες και γυναίκες ηλικίας 40 ετών είναι 1 στους 5 (1, 2). Στις ημέρες μας πιστεύεται ότι περίπου 26 εκατομμύρια άνθρωποι πάσχουν από ΚΑ παγκοσμίως (3).

Οι αιτίες για την ραγδαία αύξηση του συνδρόμου αυτού είναι ποικίλες και περιλαμβάνουν την παράταση του μέσου όρου ζωής του γενικού πληθυσμού, την αυξανόμενη επίπτωση των παραγόντων κινδύνου, όπως η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώσης διαβήτης και η παχυσαρκία καθώς και την πρωτογενή και δευτερογενή προφύλαξη των ασθενών από αιφνίδιο καρδιακό θάνατο (SCD) με τη χρήση των εμφυτεύσιμων καρδιομετατροπέων-απινιδωτών (ICDs) (4).

Σύμφωνα με τον παραδοσιακό ορισμό της η ΚΑ είναι «η δυσλειτουργία της καρδιακής δομής ή λειτουργίας, που οδηγεί σε ανεπάρκεια της καρδιάς να ικανοποιήσει τις μεταβολικές ανάγκες των ιστών σε οξυγόνο, παρότι οι πιέσεις πλήρωσης είναι φυσιολογικές (ή μονάχα με το κόστος των υψηλών πιέσεων πλήρωσης)» (5). Ένας νεότερος ορισμός είναι αυτός των κατευθυντήριων



οδηγιών της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας του 2012, (**Πίνακας 1**) σύμφωνα με τον οποίο «η ΚΑ είναι το κλινικό σύνδρομο κατά το οποίο οι ασθενείς έχουν τυπικά συμπτώματα (πχ. δύσπνοια, οίδημα σφυρών και κόπωση) και σημεία (πχ. αυξημένη πίεση σφαγίτιδων, τρίζοντες κατά την ακρόαση των πνευμονικών πεδίων και παρεκτοπισμένη καρδιακή ώση) ως αποτέλεσμα ανώμαλης καρδιακής δομής ή λειτουργίας» (6). Ο διαχωρισμός της ΚΑ, βασισμένος στο κλάσμα εξώθησεως (ΚΕ), είναι ιστορικής σημασίας. Έτσι, ως ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (ΚΑδΚΕ) χαρακτηρίζονται οι ασθενείς με ΚΑ και ΚΕ  $\geq 50\%$ , ενώ αυτοί με ΚΕ  $< 50\%$  ως ΚΑ με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (ΚΑμΚΕ). Η διάγνωση των ασθενών με ΚΑδΚΕ είναι πιο δύσκολη από αυτή των ασθενών με ΚΑμΚΕ λόγω του γεγονότος ότι πρόκειται κατά κύριο λόγο για διάγνωση εξ αποκλεισμού πχ. μη καρδιακών αιτιών των συμπτωμάτων όπως αναιμίας ή χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ).

#### **Πίνακας 1. Διάγνωση ΚΑ**

<b>Η διάγνωση της ΚΑμΚΕ απαιτεί την εκπλήρωση 3 προϋποθέσεων</b>
1. Συμπτώματα τυπικά ΚΑ
2. Σημεία τυπικά ΚΑ*
3. Μειωμένο ΚΕ αριστερής κοιλίας
<b>Η διάγνωση της ΚΑδΚΕ απαιτεί την εκπλήρωση 4 προϋποθέσεων</b>
1. Συμπτώματα τυπικά ΚΑ
2. Σημεία τυπικά ΚΑ*
3. Φυσιολογικό ή ελαφρώς μειωμένο ΚΕ αριστερής κοιλίας και μη διατεταμένη αριστερή κοιλία

4. Σχετική δομική καρδιακή πάθηση (υπερτροφία αριστερής κοιλίας/ διάταση αριστερού κόλπου) και/ή διαστολική δυσλειτουργία

\*Τα σημεία μπορεί να μην είναι παρόντα στα πρώιμα στάδια της ΚΑ (ειδικά στην ΚΑδΚΕ) και σε ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά  
ΚΕ=Κλάσμα Εξώθησης

Η διάγνωση της ΚΑ σύμφωνα με τα κριτήρια Framingham (7) προϋποθέτει την ταυτόχρονη παρουσία είτε 2 μείζονων κριτηρίων είτε ενός μείζονος και 2 ελάσσονων κριτηρίων (**Πίνακας 2**).

#### **Πίνακας 2.** Κριτήρια Framingham

Μείζονα κριτήρια:

- Παροξυσμική νυχτερινή δύσπνοια
- Απώλεια βάρους 4.5 kg σε 5 ημέρες ως απάντηση στη θεραπεία
- Διάταση φλεβών του τραχήλου
- Υγροί ρόγχοι
- Οξύ πνευμονικό οίδημα
- Ηπατοσφαγιτιδικό αντανάκλαστικό
- S<sub>3</sub> καλπασμός
- Κεντρική φλεβική πίεση > 16 cm της στήλης νερού
- Χρόνος κυκλοφορίας 25 δευτερολέπτων
- Καρδιομεγαλία στην ακτινογραφία θώρακος

- Πνευμονικό οίδημα, σπλαγχνική συμφόρηση, ή καρδιομεγαλία στη νεκροψία

Ελάσσονα κριτήρια:

- Νυχτερινός βήχας
- Δύσπνοια στην συνηθισμένη προσπάθεια
- Μείωση της ζωτικής χωρητικότητας κατά το 1/3 της μεγίστης καταγεγραμμένης τιμής
- Πλευριτική συλλογή
- Ταχυκαρδία (καρδιακή συχνότητα 120 σφύξεις το λεπτό)
- Αμφοτερόπλευρο οίδημα σφυρών

Ο ασθενής που δεν έχει παρουσιάσει ποτέ τυπικά συμπτώματα ή σημεία ΚΑ περιγράφεται ως έχων ασυμπτωματική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Επιπρόσθετα, ο όρος «χρόνια ΚΑ» αποδίδεται σε ασθενείς που πάσχουν απο ΚΑ για κάποιο χρονικό διάστημα. Ο θεραπευόμενος ασθενής με συμπτώματα και σημεία που δεν έχουν αλλάξει για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 1 μηνός, χαρακτηρίζεται ως σταθερός. Τέλος, ο όρος «συμφορητική ΚΑ» χρησιμοποιείται προκειμένου να περιγράψει την οξεία ή χρόνια ΚΑ με σημεία συμφόρησης.

Η οξεία ΚΑ ορίζεται ως η «αιφνίδια ή προοδευτική έναρξη σημείων και συμπτωμάτων επιδεινούμενης ΚΑ που οδηγούν σε έκτακτη νοσηλεία (συμπεριλαμβανομένης της πρωτοεμφανιζόμενης οξείας ΚΑ)» (6, 8). Σε παγκόσμιο επίπεδο, ποσοστό 17-45% των ασθενών που εισήχθησαν στο νοσοκομείο λόγω ΚΑ θα αποβιώσουν εντός 1 έτους από την εισαγωγή τους

και η πλειοψηφία αυτών θα καταλήξει εντός 5 ετών από την αρχική εισαγωγή (3). Επιπρόσθετα, 1 στους 10 ασθενείς θα αποβιώσει μέσα σε 30 ημέρες από τη νοσηλεία για ΚΑ (9). Η νοσηλεία για ΚΑ ορίζεται ως «η νοσηλεία που απαιτεί τουλάχιστον μια διανυκτέρευση στο νοσοκομείο προκαλούμενη από σοβαρή επιβάρυνση των συμπτωμάτων και/ή σημείων όπου απαιτείται ενίσχυση της από του στόματος φαρμακευτικής αγωγής ή νέας χορήγησης ενδοφλέβιας θεραπείας για ΚΑ, συμπεριλαμβανομένων των ινοτρόπων, διουρητικών ή αγγειοδιασταλτικών, ιδεατά προκαθοριζόμενα στο εγχειρίδιο επειγόντων» (10).

Το 25% περίπου των ασθενών ηλικίας  $\geq 65$  ετών που νοσηλεύτηκαν για ΚΑ θα επανανοσηλευτούν εντός 30 ημερών από την έξοδό τους από την αρχική νοσηλεία (11). Τέλος, ένα ποσοστό περίπου 44% των ασθενών που νοσηλεύτηκαν για ΚΑ στην Ευρώπη, θα επανανοσηλευτούν εντός 1 έτους μετά την έξοδο από την αρχική τους νοσηλεία (12). Συνεπώς, η ΚΑ αποτελεί βαρύ φορτίο τόσο για τον ίδιο τον ασθενή, την οικογένειά του αλλά και την κοινωνία ως σύνολο (13).

### **A.1.2 Διαγνωστική προσέγγιση ασθενών με ΚΑ**

Η συνήθης διαγνωστική προσέγγιση των ασθενών με ΚΑ περιλαμβάνει το κλινικό ιστορικό, τη φυσική εξέταση, το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ), το υπερηχογράφημα καρδιάς και τις αιματολογικές εξετάσεις (6).

#### **A.1.2.1 Ιατρικό Ιστορικό**

Το ιστορικό του ασθενούς είναι σημαντικό προκειμένου να γίνει η διάγνωση της ΚΑ. Η ΚΑ είναι γενικά σπάνια σε άτομα χωρίς σχετικό ιατρικό ιστορικό

(πχ. πιθανή αιτία καρδιακής βλάβης). Από την άλλη μεριά, συγκεκριμένες παθολογίες όπως το προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΕΜ) αυξάνουν σε σημαντικό βαθμό την πιθανότητα ΚΑ στους ασθενείς με τα ανάλογα σημεία και συμπτώματα. Έτσι, η αναζήτηση της αιτίας της ΚΑ αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι του κλινικού ιστορικού, είτε πρόκειται για ΚΑμΚΕ είτε για ΚΑδΚΕ (Πίνακας 3).

**Πίνακας 3.** Κυριότερα αίτια ΚΑ

Αρτηριακή υπέρταση
Στεφανιαία νόσος
Μυοκαρδιοπάθεια
Α. Οικογενής
i. Υπερτροφική
ii. Διατακτική
iii. Αρρυθμιογόνος μυοκαρδιοπάθεια της δεξιάς κοιλίας (ARVC)
iv. Περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια
v. Μη συμπαγές μυοκάρδιο
Β. Επίκτητη
i. Μυοκαρδίτις (φλεγμονώδης μυοκαρδιοπάθεια)
Λοιμώδη αίτια
-Βακτήρια
-Σπειροχαίτη
-Μύκητες
-Πρωτόζωα
-Παράσιτα

-Ρικέτσιες

-Ιοί

Ανοσολογικά αίτια

-Τοξίνες τετάνου, εμβόλια

-Φάρμακα

-Λεμφοκυτταρική/Γιγαντοκυτταρική μυοκαρδίτιδα

-Σαρκοείδωση

-Αυτοάνοσα Νοσήματα

-Ηωσινοφιλική (Churg-Strauss)

Τοξικά αίτια

-Φάρμακα (χημειοθεραπευτικά, κοκαΐνη)

-Αλκοόλ

-Βαρέα μέταλλα

ii. Ενδοκρινικές/Διατροφικές διαταραχές

-Φαιοχρωμοκύτωμα

-Έλλειψη βιταμίνης (πχ. θειαμίνης)

-Έλλειψη σεληνίου

-Υποφωσφαταιμία

-Υποασβεστιαμία

iii. Εγκυμοσύνη

iv. Διηθητικές Νόσοι

-Αμυλοείδωση

-Κακοήθεια

<p>Βαλβιδοπάθειες</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Μιτροειδούς</li> <li>-Αορτής</li> <li>-Τριγλώχινας</li> <li>-Πνευμονικής</li> </ul>
<p>Περικαρδιακή νόσος</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Συμπιεστική περικαρδίτιδα</li> <li>-Περικαρδιακό υγρό</li> </ul>
<p>Πάθηση ενδοκαρδίου</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Ενδομυοκαρδιακές παθήσεις με υπερηωσινοφιλία (HES)</li> <li>-Ενδομυοκαρδιακή πάθηση χωρίς υπερηωσινοφιλία (EMF)</li> </ul>
<p>Συγγενείς καρδιοπάθειες</p>
<p>Αρρυθμίες</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Ταχυαρρυθμίες</li> </ul> <p>Υπερκοιλιακές</p> <p>Κοιλιακές</p> <p>Βραδυαρρυθμίες</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Διαταραχές του φλεβοκομβου</li> </ul>
<p>Διαταραχές αγωγής</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Κολποκοιλιακός αποκλεισμός</li> </ul>
<p>Καταστάσεις υψηλής παροχής</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Αναιμία</li> <li>-Σήψη</li> <li>-Θυρεοτοξίκωση</li> <li>-Νόσος Paget</li> </ul>

-Αρτηριοφλεβική επικοινωνία
Υπερφόρτιση όγκου
-Νεφρική ανεπάρκεια
-Ιατρογενής (πχ. μετεγχειρητική χορήγηση υγρών)

Οι ασθενείς με ΚΑ παρουσιάζονται συχνά με μια ποικιλία συμπτωμάτων (**Πίνακας 4**) κανένα από τα οποία δεν είναι ειδικό για το σύνδρομο αυτό.

**Πίνακας 4.** Συμπτώματα ΚΑ οφειλόμενα σε αριστερή και/ή δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια

Συμπτώματα ΚΑ	Αριστερή ΚΑ	Δεξιά ΚΑ
Βήχας	+	-
Δύσπνοια στην κόπωση	+	-
Δύσπνοια στην κάμψη του σώματος προς τα εμπρός (Bendopnea)	+	-
Παροξυσμική νυχτερινή δύσπνοια	+	-
Ορθόπνοια	+	-
Οξύ πνευμονικό οίδημα	+	-
Θωρακικό άλγος/δυσφορία	+	+
Αίσθημα παλμών	+	+



Κόπωση/Αδυναμία	+	+
Ολιγουρία	+	+
Απώλεια βάρους	+	+
Ανορεξία/Ναυτία	+	+
Οίδημα (άνω-κάτω άκρων, οσχέου, ανά σάρκα)	-	+
Τυμπανισμός/Αίσθημα κοιλιακής πλήρωσης	-	+
Κοιλιακό άλγος	-	+
Κεντρική ή περιφερική κυάνωση, ίκτερος	+	+
Νοητική δυσλειτουργία	+	+

Για παράδειγμα, ασθενής που προσέρχεται στο τμήμα επειγόντων περιστατικών (ΤΕΠ) με εικόνα οξείας δύσπνοιας μπορεί να έχει εκτός από ΚΑ, πνευμονία, ΧΑΠ ή ακόμη και πνευμονική εμβολή (ΠΕ). Για το λόγο αυτό το ιατρικό ιστορικό είναι μείζονος σημασίας. Επιπρόσθετα, είναι σημαντικό ο ιατρός να καθορίσει την θέση του ασθενούς στη φυσική πορεία του συνδρόμου της ΚΑ (14) (**Πίνακας 5**).

**Πίνακας 5.** Σταδιοποίηση ΚΑ σύμφωνα με το Αμερικάνικο Καρδιολογικό Κολέγιο (ACC) και την Αμερικάνικη Καρδιολογική Ένωση (AHA)

Στάδιο Α	Υψηλός κινδύνος για εμφάνιση ΚΑ αλλά απουσία δομικής καρδιακής πάθησης ή συμπτωμάτων ΚΑ
Στάδιο Β	Δομική καρδιακή πάθηση αλλά απουσία συμπτωμάτων ΚΑ
Στάδιο Γ	Δομική καρδιακή πάθηση και συμπτώματα ΚΑ
Στάδιο Δ	Ανθιστάμενη ΚΑ όπου απαιτούνται εξειδικευμένες παρεμβάσεις

Μία από τις πιο χρήσιμες κλινικές πληροφορίες που μπορεί ο ιατρός να συλλέξει από το ιστορικό του ασθενούς είναι η λειτουργική ικανότητα του τελευταίου τις τελευταίες ημέρες ή ακόμα και εβδομάδες. Η κατηγοριοποίηση με βάση την κλίμακα της New York Heart Association (NYHA) είναι ένας υποκειμενικός αλλά ευρέως χρησιμοποιούμενος τρόπος ταξινόμησης ο οποίος κατευθύνει τη θεραπεία και καθορίζει την πρόγνωση των ασθενών με ΚΑ (Πίνακας 6).

**Πίνακας 6:** Η λειτουργική ταξινόμηση κατά NYHA (15) κατηγοριοποιεί τους ασθενείς με ΚΑ σε κλίμακα I έως IV ως ακολούθως:

Τάξη I (ήπια)
1. Κανένας περιορισμός στη φυσική δραστηριότητα
2. Η καθημερινή δραστηριότητα δεν προκαλεί κόπωση, αίσθημα παλμών ή δύσπνοια
Τάξη II (ήπια)
1. Μικρός περιορισμός της σωματικής δραστηριότητας
2. Ασυμπτωματικός ασθενής στην ηρεμία, αλλά η καθημερινή φυσική δραστηριότητα προκαλεί κόπωση, αίσθημα παλμών ή δύσπνοια
Τάξη III (μέτρια)
1. Αξιοσημείωτος περιορισμός της σωματικής δραστηριότητας
2. Ασυμπτωματικός ασθενής στην ηρεμία, αλλά μικρότερη από τη συνηθισμένη φυσική δραστηριότητα προκαλεί κόπωση, αίσθημα παλμών ή δύσπνοια
Τάξη IV (σοβαρή)
1. Ο ασθενής αδυνατεί να εκτελέσει οποιαδήποτε σωματική δραστηριότητα χωρίς να αισθανθεί δυσφορία

2. Συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας στην ηρεμία
3. Εάν οποιαδήποτε σωματική δραστηριότητα λάβει χώρα, η δυσφορία επιδεινώνεται

### **A.1.2.2 Φυσική Εξέταση**

Ακολουθώντας της λήψης του ιατρικού ιστορικού, η φυσική εξέταση αποτελεί το επόμενο βήμα στη διαγνωστική διερεύνηση του ασθενούς με ΚΑ. Η προσεκτική επισκόπηση του ασθενούς μπορεί να αναδείξει εργώδη αναπνοή κατά την ηρεμία ή την κατάκλιση (ορθόπνοια) ή και χαρακτηριστικά αναπνευστικά πρότυπα (πχ.πρότυπο Cheyne-Stokes). Η περιφερικά εντοπισμένη κυάνωση υποδηλώνει μειωμένη καρδιακή παροχή ενώ η κεντρική κυάνωση είναι σπανιότερη και μπορεί να οφείλεται σε ενδοκαρδιακή ή ενδοπνευμονική επικοινωνία (shunt). Επιπρόσθετα, ο κλινικός ιατρός με την προσεκτική επισκόπηση μπορεί να διαπιστώσει την παρουσία οιδημάτων (πχ. σφυρών) ή ακόμη και ασκίτη. Η ακρόαση της καρδιάς του ασθενούς μπορεί να αναδείξει την παρουσία S3 (καλπαστικός ρυθμός), φυσημάτων (πχ. ανεπάρκειας μιτροειδούς ή στένωσης αορτής) και η ακρόαση των πνευμόνων μείωση ή εξάλειψη του αναπνευστικού ψιθυρίσματος (πλευριτική συλλογή) ή υποτρίζοντες βάσης (οξύ πνευμονικό οίδημα). Η ψηλάφηση του αρρώστου μπορεί να οδηγήσει στην αποκάλυψη μιας υπερδυναμικής ή παρατεταμένης προκάρδιας ώσης ενδεικτικής αυξημένου φορτίου πίεσης ή όγκου της δεξιάς ή αριστερής κοιλίας (pressure or volume overload) καθώς και παραστερνικού ή κορυφαίου ρίζου, χαρακτηριστικού σοβαρής βαλβιδοπάθειας. Ένα από τα κύρια ευρήματα για τη διάγνωση αυξημένων πιέσεων πλήρωσης των κοιλιών

είναι η διάταση των σφαγιτιδικών φλεβών (16). Το ηπατοσφαγιτιδικό αντανακλαστικό είναι ένα χρήσιμο σημείο για τη διάγνωση της δεξιάς ΚΑ. Σε ασθενείς προχωρημένου σταδίου ΚΑ το σημείο Kussmaul (17) είναι συχνό και υποδηλώνει παράδοξη αύξηση της σφαγιτιδικής φλεβικής πίεσης κατά την εισπνοή.

Πέραν της συμφόρησης, που είναι η πιο συχνή αιτία νοσηλείας και επανεισαγωγών για ΚΑ (18), η χαμηλή καρδιακή παροχή, ως κύρια αιτία της οξείας ΚΑ αποτελεί, παρότι σπανιότερα, αιτία νοσηλείας του ασθενούς (19).

Η ταξινόμηση των ασθενών με εικόνα οξείας ΚΑ με βάση την παρουσία ή όχι συμφόρησης και επαρκούς ή μη καρδιακής παροχής (20) αποτελεί χρήσιμο εργαλείο για την κατηγοριοποίηση του κινδύνου των ασθενών αυτών (risk stratification), την επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής στρατηγικής και τον καθορισμό της πρόγνωσης τους (**Εικόνα 1**).

**Εικόνα 1:** Πρότυπα των ασθενών με ΚΑ με βάση την καρδιακή παροχή και τη συμφόρηση

A Θερμό και Στεγνό	B Θερμό και Υγρό
Low Profile L Ψυχρό και Στεγνό	Complex C Ψυχρό και Υγρό

### Ευαισθησία και ειδικότητα των συμπτωμάτων/σημείων ΚΑ:

Η απουσία συμπτώματος ή σημείου που να έχει ικανοποιητική ευαισθησία και ειδικότητα για τη διάγνωση της ΚΑ καθιστά την αμιγώς κλινική διάγνωση συχνά προβληματική (**Πίνακας 7**). Για το λόγο αυτό η αρχική εκτίμηση του ασθενούς (ιατρικό ιστορικό και φυσική εξέταση) συνοδεύεται από τον εργαστηριακό έλεγχο.

**Πίνακας 7.** Ευαισθησία, ειδικότητα και διαγνωστική ακρίβεια των συμπτωμάτων και σημείων για τη διάγνωση της ΚΑ

Συμπτώματα/Σημεία	Ευαισθησία (%)	Ειδικότητα (%)	Διαγνωστική ακρίβεια (%)
Δύσπνοια στην κόπωση	66	52	23
Ορθόπνοια	21	81	2
Παροξυσμική δύσπνοια	33	76	26
Ιστορικό οιδηματος	23	80	22
Καρδιακή συχνότητα στην ηρεμία	7	99	6
Υγροί ρόγχοι	13	91	21
S3	31	95	61
Διάταση σφαγίτιδων	10	97	2

Συμπτώματα/Σημεία	Ευαισθησία (%)	Ειδικότητα (%)	Διαγνωστική ακρίβεια (%)
Οίδημα στην κλινική εξέταση	10	93	3

Τροποποιημένο από τους Harlan WR, Oberman A, Grimm R, et al: Chronic congestive heart failure in coronary artery disease: clinical criteria. Ann Intern Med 1977; 86:133 - 138,

#### **A.1.2.3 Ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ)**

Το ΗΚΓ αποτελεί πολύτιμο διαγνωστικό εργαλείο στη εκτίμηση των ασθενών με πιθανή ΚΑ καθώς η παρουσία φυσιολογικού ΗΚΓ σε ασθενή που παρουσιάζεται επειγόντως πρακτικά αποκλείει τη διάγνωση της ΚΑ (πιθανότητα ΚΑ <2%), ενώ σε μη επείγουσα βάση η προγνωστική αξία του ΗΚΓ είναι σαφώς χαμηλότερη (πιθανότητα ΚΑ <10-14%) (6). Το ΗΚΓ 12-απαγωγών συστήνεται σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας για τον καθορισμό του καρδιακού ρυθμού, της καρδιακής συχνότητας, της μορφολογίας και του εύρους του QRS επάρματος καθώς και των σχετικών παθολογικών ευρημάτων. Πέραν αυτών, συνεισφέρει στο σχεδιασμό της θεραπείας και έχει προγνωστική σημασία.

#### **A.1.2.4 Υπέρηχος καρδιάς**

Ο υπέρηχος καρδιάς αποτελεί πολύτιμη πηγή πληροφοριών που αφορούν την καρδιακή δομή και λειτουργία. Περιλαμβάνει μια σειρά από

απεικονιστικές τεχνικές όπως η δισδιάστατη/τρισδιάστατη υπερηχογραφία, το παλμικό, συνεχές, έγχρωμο και ιστικό Doppler. Ο διαχωρισμός των ασθενών με ΚΑ σε μειωμένο (ΚΑμΚΕ) και διατηρημένο (ΚΑδΚΕ) ΚΕ, στη καθημερινή κλινική πράξη, βασίζεται στην υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση αυτών. Η εκτίμηση της συστολικής λειτουργίας των ασθενών με ΚΑ συστήνεται να γίνεται κατά προτίμηση, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, με την μέθοδο των δίσκων (τροποποιημένος κανόνας του Simpson). Άλλες μέθοδοι είναι η οπτική εκτίμηση (eye-balling), η μέθοδος Teichholz and Quinones και η κλασματική βράχυνση (fractional shortening). Η εκτίμηση της διαστολικής δυσλειτουργίας των ασθενών με ΚΑ βασίζεται κατά κύριο λόγο στους υπερηχοκαρδιογραφικούς δείκτες του Doppler. Παρ' αυτά πρέπει να τονιστεί ότι καμία υπερηχογραφική παράμετρος μεμονωμένα δεν είναι ακριβής ή απόλυτα επαναλήψιμη προκειμένου να στηριχθεί αποκλειστικά σε αυτήν η διάγνωση της ΚΑδΚΕ.

#### **A.1.2.5 Εργαστηριακές Εξετάσεις**

Οι εργαστηριακές εξετάσεις ρουτίνας του ασθενούς με ΚΑ περιλαμβάνουν την γενική εξέταση αίματος, το βιοχημικό έλεγχο (όπως ουρία, κρεατινίνη, e-GFR, ηλεκτρολύτες, ηπατικά ένζυμα, αλβουμίνη ορού, φερριτίνη, TIBC), τις θυρεοειδικές ορμόνες, τους βιοδείκτες και τη γενική ούρων. Στόχος του αιματολογικού ελέγχου του ασθενούς είναι αφενός να αποκλειστεί η αναιμία, που είναι παράγοντας αποσταθεροποίησης της ΚΑ, όπως και άλλα αναστρέψιμα αίτια ΚΑ (πχ. υποασβεσταιμία, θυρεοειδική δυσλειτουργία, σιδηροπενία) και αφετέρου να διευκρινιστεί εάν ο φαρμακευτικός αποκλεισμός του συστήματος Ρενίνης - Αγγιοτενσίνης - Αλδοστερόνης, στα



πλαίσια της θεραπείας, μπορεί να γίνει με ασφάλεια (πχ. τιμές νεφρικής λειτουργίας και καλίου). Η χρήση των βιοδεικτών στα πλαίσια του αιματολογικού ελέγχου παρέχει πολύτιμες διαγνωστικές αλλά και προγνωστικές πληροφορίες για την πορεία του ασθενούς.

### **A.1.3 Πρόγνωση**

#### **A.1.3.1 Βιοδείκτες**

Οι Van Kimmenade και συν. (21) υποστηρίζουν ότι ένας καινούργιος βιοδείκτης είναι χρήσιμος όταν η μέθοδος από την οποία καθορίζεται και κρίνεται είναι ενδεδειγμένη, η μέτρησή του επιτυγχάνεται γρήγορα και εύκολα, προσφέρει ανεξάρτητες πληροφορίες σε σχέση με την διάγνωση, πρόγνωση, εξέλιξη ή θεραπεία του συνδρόμου της ΚΑ και επιπρόσθετες πληροφορίες σε σχέση με αυτές που παρέχονται από άλλους βιοδείκτες.

Σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση του Braunwald (22) οι βιοδείκτες μπορούν να ταξινομηθούν σε 7 κατηγορίες: α) μυοκαρδιακής βλάβης, β) μυοκαρδιακής τάσης, γ) νεφρικής δυσλειτουργίας, δ) οξειδωτικού stress, ε) φλεγμονής, στ) νευροορμονικής ενεργοποίησης και ζ) αναδιαμόρφωσης της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας (**Πίνακας 8**).

#### **Πίνακας 8. Βιοδείκτες ΚΑ**

##### **Μυοκαρδιακή προσβολή**

- Μυοκαρδιακή τάση:

BNP, NT-proBNP, MR-proANP

- Μυοκαρδιακή νέκρωση:

Τροπονίνη I, Τροπονίνη T, CKMB

- Οξειδωτικό stress:

Μυελουπεροξειδάση, Ουρικό οξύ, οξειδωμένη LDL

### **Νευροορμονική ενεργοποίηση**

- Συμπαθητικό νευρικό σύστημα:

Νορεπινεφρίνη, MR-proADM

- Σύστημα Ρενίνης-Αγγειοτενσίνης:

Ρενίνη, Αγγειοτενσίνη II, Αλδοστερόνη

- Σύστημα Αργινίνης-Βαζοπρεσίνης:

Κοπεπτίνη, Αργινίνη Βαζοπρεσίνη

- Ενδοθηλίνη

### **Αναδιαμόρφωση**

- Φλεγμονή:

CRP, TNF-α, IL I, 6 και 18

- Υπερτροφία-Ίνωση:

διαλυτό ST2, GAL-3

- Αναδιαμόρφωση της θεμέλιας ουσίας:

Μεταλλοπρωτεϊνάσες

Απόπτωση:

GDF-15

- Διάφορα:

micro-RNA, VEGFR-1

### **Δείκτες συννοσηρότητας**

- Νεφρικοί βιοδείκτες:

Νεφρική λειτουργία: κρεατινίνη, ουρία,

Συστατίνη C

<p>Δείκτες νεφρικής βλάβης: NGAL, NAG, IL-18</p> <p>- Αιματολογικοί βιοδείκτες: Αιμοσφαιρίνη, RDW</p> <p>- Δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας : Αλβουμίνη, Αδιπονεκτίνη</p>
<p>BNP: B-type natriuretic peptide, CKMB: creatine kinase, RDW: red blood cell distribution width, TNF: tumor necrosis factor, NGAL: neutrophil-gelatinase-associated lipocalin</p>

Πιθανώς οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι βιοδείκτες στην ΚΑ είναι τα νατριουρητικά πεπτίδια (BNP, NT-proBNP, MR-proANP). Το BNP (Brain Natriuretic Peptide) και η προδρομική του μορφή (NT-proBNP) είναι ορμόνες, που αυξάνονται σαν αποτέλεσμα της υπερφόρτισης πίεσης ή όγκου των κόλπων και/ή των κοιλιών της καρδιάς. Οι παράγοντες που επηρεάζουν τα κυκλοφορούντα επίπεδα του BNP και NT-proBNP παρουσιάζονται στον **Πίνακα 9**. Παρότι οι βιοδείκτες αυτοί έχουν σχετικά υψηλή ευαισθησία, η ειδικότητά τους είναι σχετικά χαμηλή (23, 24). Για το λόγο αυτό χρησιμοποιούνται κυρίως για τον αποκλεισμό της ΚΑ. Στην έκτακτη προσέλευση του ασθενούς με δύσπνοια τιμές BNP <100pg/ml και NT-proBNP <300 pg/ml καθιστούν την ΚΑ απίθανη. Ομοίως, τιμές BNP <125pg/ml και NT-proBNP<35pg/ml σε μη επείγουσα βάση, αποκλείουν πρακτικά την ύπαρξη ΚΑ (6).

Δύο σχετικά νέοι βιοδείκτες στην ΚΑ είναι το ST2 και η γκαλεκτίνη-3 (GAL-3). (25) Η GAL-3, που αποτελεί μέλος της οικογένειας των λεκτινών, είναι μια πρωτεΐνη που συνδέεται με τη β-γαλακτοσιδάση και έχει στενή συγγένεια με συστατικά της θεμέλιας ουσίας όπως η λαμίνη, η ινωδονεκτίνη και η τεναςκίνη. Έχει τη δυνατότητα να αλληλεπιδρά με υποδοχείς της

επιφάνειας των μακροφάγων και υποδοχείς του κολλαγόνου και είναι ενδεικτική εξελισσόμενης ίνωσης. Το ST2 είναι μέλος της οικογένειας των υποδοχέων της ιντερλευκίνης Ι (IL-I) και εκφράζεται τόσο διαμεμβρανικά όσο και σε διαλυτή μορφή από τα αιμοποιητικά όργανα, τα μαστοκύτταρα και τα βοηθητικά Τ λεμφοκύτταρα. Οι μεταβολές του αντιπροσωπεύουν την αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας. Ο ρόλος της GAL-3 και του ST2 είναι πολυδιάστατος στην ΚΑ αφού παρέχουν διαγνωστικές και προγνωστικές πληροφορίες ενώ μπορεί να αποτελέσουν και θεραπευτικό στόχο. Ο συνδυασμός αυτών των βιοδεικτών με τα νατριοουρητικά πεπτίδια έχει επιπρόσθετη διαγνωστική και προγνωστική σημασία.

**Πίνακας 9.** Παράγοντες που επηρεάζουν τα κυκλοφορούντα επίπεδα BNP/NT-proBNP

Παράγοντες που σχετίζονται με χαμηλότερες τιμές BNP/NT-proBNP από τις αναμενόμενες παρουσία ΚΑ	Παράγοντες που σχετίζονται με υψηλότερες τιμές BNP/NT-proBNP από τις αναμενόμενες παρουσία ΚΑ
Παχυσαρκία	Προχωρημένη ηλικία
Κεραυνοβόλο πνευμονικό οίδημα (Flash pulmonary edema)	Νεφρική δυσλειτουργία
Σταθεροί ΝΥΗΑ Ι ασθενείς	Έμφραγμα μυοκαρδίου
Περικαρδιακή συμπίεση	Πνευμονοπάθεια με ταυτόχρονη παρουσία δεξιάς ΚΑ
Οξεία ανεπάρκεια μιτροειδούς	ΚΑ υψηλής παροχής
Μύξωμα κόλπου	Καρδιοτοξικά φάρμακα

	(ανθρακυκλίνες)
Στένωση μιτροειδούς	Αρρυθμίες
Καρδιακός επιπωματισμός	Δυσλειτουργία ΑΡ κοιλίας (πχ. Takotsubo, αμυλοείδωση, μυοκαρδίτιδα, βαλβιδική νόσος)

Ανάμεσα στους αιματολογικούς βιοδείκτες ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει πρόσφατα το Εύρος Κατανομής των Ερυθρών Αιμοσφαιρίων (Red Blood Cell Distribution Width) που αποτελεί αντικείμενο της διατριβής αυτής.

#### **A.1.3.2 Προγνωστικά Scores**

Η πρόγνωση καθορίζει συχνά τους θεραπευτικούς χειρισμούς του ασθενούς με τελικού σταδίου ΚΑ αφού αυτοί που έχουν σχετικά καλή πρόγνωση αποτελούν τους υποψήφιους για συσκευές μηχανικής υποβοήθησης (VAD's) ή ακόμη και μεταμόσχευση καρδιάς σε αντίθεση με εκείνους που έχουν πτωχή πρόγνωση και επιδέχονται αποκλειστικά παρηγορητικής θεραπείας. Μια σειρά από μεταβλητές παρέχουν προγνωστικές πληροφορίες στους ασθενείς με ΚΑ (**Πίνακας 10**). Οι μεταβλητές αυτές μπορεί να παρουσιάσουν διακύμανση κατά τη διάρκεια του χρόνου, με αποτέλεσμα αλλαγές και στην πρόγνωση.

#### **Πίνακας 10. Προγνωστικές μεταβλητές στην ΚΑ**

Δημογραφικοί παράγοντες, ιστορικό και φυσική εξέταση

- Ηλικία, φύλο, εθνικότητα, λειτουργική ταξινόμηση NYHA, δείκτης μάζας-σώματος (BMI)
- Σημεία συμφόρησης, τρίτος καρδιακός τόνος (S3), αυξημένη πίεση σφαγίτιδων, χαμηλή συστολική αρτηριακή πίεση, υψηλή καρδιακή συχνότητα
- Σακχαρώδης διαβήτης, νεφρική δυσλειτουργία, κατάθλιψη, ΧΑΠ
- Ισχαιμική αιτιολογία, ιστορικό ΕΜ

Εργαστηριακές εξετάσεις ρουτίνας

Αιμοσφαιρίνη, RDW, ουρία, κρεατινίνη, τρανσαμινάσες, χολερυθρίνη, ουρικό οξύ, νάτριο ορού, τροπονίνη I/T

Νευροορμόνες, κυτοκίνες και σχετικοί παράγοντες

Αγγειοτενσίνη II, αλδοστερόνη, κατεχολαμίνες, νατριοουρητικά πεπτιδία, κυτοκίνες, sST-2, Galectin-3, ενδοθηλίνη-I, δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος

Ηλεκτρικές μεταβλητές

Εύρος QRS, υπερτροφία αριστερής κοιλίας, κολπική μαρμαρυγή, σύμπλοκες κοιλιακές αρρυθμίες, μεταβλητότητα καρδιακής συχνότητας

Απεικονιστικές μεταβλητές

Εσωτερικές διαστάσεις αριστερής κοιλίας και κλασματική βράχυνση, καρδιοθωρακικός δείκτης στην α/α θώρακος, κλάσμα εξώθησης, διαστάσεις αριστερού κόλπου, λειτουργικότητα δεξιάς κοιλίας, απεικόνιση ισχαιμίας και βιωσιμότητας, φλεγμονή (μαγνητική καρδιάς), παρουσία σιδήρου (μαγνητική καρδιάς), αμυλοείδωση (μαγνητική καρδιάς),

Δοκιμασία κόπωσης/ αιμοδυναμικές παράμετροι

VO<sub>2</sub>, καμπύλη VE/VCO<sub>2</sub>, εξάλεπτη δοκιμασία βάρδισης, καρδιακός δείκτης, τελοδιαστολική πίεση αριστερής κοιλίας/ πνευμονικές αρτηριακές πιέσεις ενσφήνωσης

ΧΑΠ: Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια, ΕΜ: Έμφραγμα Μυοκαρδίου,  
RDW: Red Blood Cell Distribution Width (εύρος κατανομής ερυθρών  
αιμοσφαιρίων)

Διάφορα scores κινδύνου έχουν δημιουργηθεί τα τελευταία χρόνια προκειμένου να κατηγοριοποιηθούν οι ασθενείς με ΚΑ με βάση την πρόγνυσή τους. Το μοντέλο του Seattle στην ΚΑ (Seattle Heart Failure Model) (26) αποτελεί ένα πολυπαραγοντικό μοντέλο κινδύνου το οποίο προβλέπει την επιβίωση στο 1, 2 και 3 έτη σε ασθενείς με ΚΑ με τη χρήση άμεσα διαθέσιμων μεταβλητών που σχετίζονται με την κλινική κατάσταση του ασθενούς, τη θεραπεία (φαρμακευτική ή συσκευές) και τις εργαστηριακές του παραμέτρους. Ένα νεότερο score κινδύνου, το «MAGGIC Risk Score», βασίστηκε σε μια μεταανάλυση 39.372 ασθενών με ΚΑ από 30 μελέτες (27). Το τελικό μοντέλο περιελάμβανε 13 ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες και διαπιστώθηκε ότι σε ασθενείς με ΚΑ και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (ΚΑδΚΕ) η ηλικία είχε καλύτερη προγνωστική αξία έναντι αυτών με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (ΚΑμΚΕ). Το αντίστροφο αφορούσε τη συστολική αρτηριακή πίεση. Σημαντικό πλεονέκτημα του MAGGIC Risk Score ήταν η εύκολη χρήση του. Το score των επανεισαγωγών (Readmission score) βοηθά στον προσδιορισμό του κινδύνου επανεισαγωγής για απορρύθμιση ΚΑ σε διάστημα 30 ημερών από την έξοδο από τη νοσηλεία του ασθενούς (28). Τέλος, το «ADHERE CART Risk Score» απευθύνεται σε ασθενείς με οξεία απορρύθμιση ΚΑ και προβλέπει σε αυτούς τους ασθενείς την ενδονοσοκομειακή θνητότητα, βασισμένο στα επίπεδα ουρίας, κρεατινίνης και αρτηριακής πίεσης κατά την εισαγωγή τους (29). Παρότι έχουν γίνει μεγάλες

προσπάθειες προς την κατεύθυνση αυτή δεν υπάρχει μέχρι στιγμής ένα κοινά αποδεκτό μοντέλο πρόγνωσης σε ασθενείς με ΚΑ.

#### **A.1.4 Θεραπεία**

Οι στόχοι της θεραπείας σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη ΚΑ είναι η ανακούφιση από τα συμπτώματα και σημεία (πχ. οίδημα κάτω άκρων), η πρόληψη των νοσηλειών και η βελτίωση της επιβίωσης. Οι φαρμακολογικές θεραπευτικές παρεμβάσεις που περιγράφονται παρακάτω αφορούν κατά κύριο λόγο τους ασθενείς με ΚΑ και μειωμένο ΚΕ (ΚΑμΚΕ). Όσον αφορά τους ασθενείς με ΚΑ και διατηρημένο ΚΕ (ΚΑδΚΕ) καμία θεραπευτική παρέμβαση δεν έχει αποδείξει ότι μειώνει την θνησιμότητα και τη θνητότητα του πληθυσμού αυτού. Τα διουρητικά χορηγούνται για έλεγχο της κατακράτησης νερού και νατρίου καθώς και την ανακούφιση από τη δύσπνοια στην ΚΑδΚΕ. Επιπρόσθετα, φάρμακα με βραδυκαρδιακή δράση όπως οι β-αποκλειστές και οι ανταγωνιστές ασβεστίου (μη διυδροπυριδίνες) μπορεί να χρησιμοποιηθούν για τον έλεγχο της καρδιακής συχνότητας όταν συνυπάρχει κολπική μαρμαρυγή. Φάρμακα που πρέπει να αποφευχθούν στην ΚΑμΚΕ πρέπει να αποφευχθούν ομοίως και στην ΚΑδΚΕ, με εξαίρεση τους ανταγωνιστές ασβεστίου. Η μη φαρμακευτική θεραπεία της ΚΑ περιλαμβάνει τις υγιεινοδιαιτητικές αλλαγές στον τρόπο ζωής του ασθενούς, την εμφύτευση καρδιομετατροπέα-απινιδωτή, τη θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού, την επαναγγείωση, την επεμβατική αντιμετώπιση των βαλβιδοπαθειών, την τοποθέτηση συσκευών μηχανικής υποβοήθησης (VADs) και τη μεταμόσχευση καρδιάς. Σε ασθενείς με τελικού σταδίου ΚΑ που δεν επιδέχονται άλλης αντιμετώπισης, η παρηγορητική θεραπεία είναι η μόνη επιλογή.



#### 1.4.1 Φαρμακευτική θεραπεία ΚΑ

##### **Β-αποκλειστές και αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (α-MEA):**

Φαρμακευτική θεραπεία πρώτης γραμμής δυνητικά σε όλους τους ασθενείς με ΚΑμΚΕ αποτελεί ο συνδυασμός β-αποκλειστών και α-MEA. Αυτό συμβαίνει αφενός διότι οι κλινικές μελέτες με β-αποκλειστές έγιναν σε ασθενείς με επιμονή συμπτωμάτων και σταθερά χαμηλό ΚΕ παρά τη θεραπεία με α-MEA και στις περισσότερες περιπτώσεις διουρητικό και αφετέρου διότι υπάρχει συμφωνία μεταξύ των ειδικών ότι οι δύο αυτές κατηγορίες φαρμάκων έχουν συμπληρωματική δράση. Οι α-MEA έχουν μέτρια επίδραση στην αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας ενώ οι β- αποκλειστές συχνά οδηγούν σε σημαντική βελτίωση του ΚΕ της αριστερής κοιλίας. Οι β-αποκλειστές έχουν επιπρόσθετα αντισχαιμική δράση και είναι πιθανώς πιο αποτελεσματικοί στη μείωση του κινδύνου αιφνίδιου καρδιακού θανάτου και στη βελτίωση της επιβίωσης. Συνεπώς, αμέσως μετά τη διάγνωση της ΚΑμΚΕ πρέπει να ξεκινήσει η χορήγηση α-MEA και β-αποκλειστών το ταχύτερο δυνατό.

Η χρήση των α-MEA στην ΚΑμΚΕ βασίζεται κυρίως σε δύο τυχαιοποιημένες μελέτες. Πρόκειται για τις μελέτες CONSENSUS (30) και SOLVD (31). Η πρώτη μελέτη συνέκρινε τη χρήση της εναλαπρίλης (2.5 έως 40 mg ημερησίως) έναντι του εικονικού φαρμάκου σε 253 ασθενείς με σοβαρή ΚΑ (NYHA IV) και διαπιστώθηκε ότι η προσθήκη εναλαπρίλης στην κλασσική φαρμακευτική αγωγή της εποχής (διουρητικά, δακτυλίτιδα, σπειρονολακτόνη) οδήγούσε σε μείωση του σχετικού κινδύνου θνητότητας κατά 27% και βελτίωση της κλινικής συμπτωματολογίας των ασθενών. Η μελέτη SOLVD συνέκρινε την χρήση της εναλαπρίλης (2.5 έως 20mg ημερησίως) σε 1285 ασθενείς, στην πλειοψηφία τους με ήπια ή μέτρια ΚΑ (NYHA II ή III

αντίστοιχα), έναντι 1284 ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και έδειξε μείωση του σχετικού κινδύνου θνητότητας κατά 16% και των νοσηλειών για ΚΑ κατά 26%.

Η χρήση των β-αποκλειστών στην ΚΑμΚΕ στηρίχθηκε κυρίως στα αποτελέσματα 3 τυχαιοποιημένων μελετών; της CIBIS II (32), της COPERNICUS (33) και της MERIT-HF (34). Στις μελέτες αυτές τυχαιοποιήθηκαν συνολικά περίπου 9000 ασθενείς που είχαν από ήπια έως σοβαρού βαθμού ΚΑ. Η καθεμία από αυτές έδειξε μείωση του σχετικού κινδύνου θανάτου περίπου κατά 34% και των νοσηλειών για ΚΑ περίπου κατά 28-36%. Επιπλέον, οι μελέτες COPERNICUS και MERIT-HF έδειξαν βελτίωση στην αυτοναφερόμενη ποιότητα ζωής του ασθενούς. Οι β-αποκλειστές αποτελούν φάρμακα πρώτης γραμμής σε ασθενείς με σταθερή στηθάγχη και συμπτωματική ΚΑ (NYHA II-IV). Πρόσφατη μεταανάλυση των Kotecha και συν.(35) που περιέλαβε συνολικά 18254 ασθενείς με ΚΑ, έδειξε ότι οι β-αποκλειστές παρότι έχουν ευεργετική δράση στην ΚΑ σε ασθενείς με φλεβοκομβικό ρυθμό, αυξάνοντας την συνολική επιβίωση δεν έχουν την ίδια ευεργετική δράση σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι οι β-αποκλειστές δεν πρέπει να προτιμούνται έναντι άλλων βραδυκαρδιακών φαρμάκων για τον έλεγχο της καρδιακής συχνότητας και να μη θεωρούνται ιδανική θεραπεία για τη βελτίωση της πρόγνωσης σε ασθενείς με ΚΑ και κολπική μαρμαρυγή.

### **Ανταγωνιστές των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών/αλδοστερόνης (MRAs):**

Η σπειρονολακτόνη και η επλερενόνη αποκλείουν τους υποδοχείς με τους οποίους συνδέεται η αλδοστερόνη και άλλα κορτικοστεροειδή. Στη μελέτη

RALES (36) 1663 ασθενείς με  $KE \leq 35\%$  και λειτουργική τάξη III κατά NYHA (ευρισκόμενοι σε τάξη IV εντός των τελευταίων 6 μηνών) τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο ή σπειρονολακτόνη (25-50 mg ημερησίως) επιπρόσθετα της συμβατικής αγωγής. Η θεραπεία με σπειρονολακτόνη οδήγησε σε μείωση του σχετικού κινδύνου θανάτου κατά 30% και νοσηλείας για ΚΑ κατά 35%. Η χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών σε ασθενείς με ήπια συμπτωματολογία ΚΑ βασίστηκε στη μελέτη EMPASIS-HF (37), όπου έλαβαν μέρος περίπου 2700 ασθενείς με ΚΑ λειτουργικής τάξης NYHA II και  $KE \leq 30\%$  ( $\leq 35\%$  εάν το QRS είχε διάρκεια  $>130$  msec). Η θεραπεία με επλερενόνη (έως 50 mg την ημέρα) οδήγησε σε μείωση του σχετικού κινδύνου καρδιαγγειακού θανάτου ή νοσηλειών για ΚΑ κατά 37%. Τέλος, στη μελέτη EPHESUS (38) εξετάστηκε η χορήγηση της επλερενόνης σε ασθενείς 3-14 ημέρες μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου,  $KE \leq 40\%$  και ΚΑ ή σακχαρώδη διαβήτη. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε επλερενόνη (25-50 mg την ημέρα) ή εικονικό φάρμακο και στην ομάδα της επλερενόνης διαπιστώθηκε σημαντική μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας. Ο κίνδυνος υπερκαλιαιμίας ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στην ομάδα της επλερενόνης έναντι του εικονικού φαρμάκου.

Παρά τα ευεργετικά αποτελέσματα των MRAs στην ΚΑμΚΕ, η επίδρασή τους στην ΚΑδΚΕ δεν έχει αποδειχθεί. Στη μελέτη TOPCAT (39) η θεραπεία με σπειρονολακτόνη απέτυχε να μειώσει σημαντικά το πρωτογενές καταληκτικό σημείο (καρδιαγγειακός θάνατος, καρδιακή ανακοπή με επιτυχή ανάνηψη ή νοσηλεία για ΚΑ) σε ασθενείς με ΚΑ και  $KE \geq 45\%$  ή περισσότερο.

### **Ανταγωνιστές των υποδοχέων I της αγγειοτενσίνης II (ARBs):**

Οι ARBs συστήνονται ως εναλλακτική θεραπεία σε ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχτούν τους α-MEA. Όμως, δεν αποτελούν πλέον θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με ΚΑ και ΚΕ  $\leq 40\%$ , οι οποίοι παραμένουν συμπτωματικοί παρά τη βέλτιστη θεραπεία με α-MEA και β-αποκλειστή. Τούτο βασίστηκε στο γεγονός ότι στη μελέτη EMPHASIS-HF η επλερενόνη οδήγησε σε μεγαλύτερη μείωση στη νοσηρότητα και τη θνητότητα από τις μελέτες στις οποίες προστέθηκαν οι ARBs. Επιπρόσθετα, στις μελέτες EMPHASIS-HF και RALES η θεραπεία με MRA μείωσε την θνητότητα από όλες τις αιτίες, γεγονός που δεν παρατηρήθηκε στις μελέτες που προστέθηκε ARB. Η χορήγηση των ARBs στην ΚΑμΚΕ βασίστηκε στις τυχαιοποιημένες μελέτες Val-HeFT (40) και CHARM-Added (41). Στις μελέτες αυτές τυχαιοποιήθηκαν συνολικά περίπου 7600 ασθενείς με ήπια έως σοβαρή ΚΑ σε εικονικό φάρμακο ή ARB (βαλσαρτάνη και καντεσαρτάνη), που προστέθηκε στη θεραπεία με α-MEA και έδειξαν ότι η αγωγή με ARB μείωσε τον σχετικό κίνδυνο νοσηλείας για ΚΑ κατά 24% στη Val-HeFT και 17% στη CHARM-Added, αλλά όχι την νοσηλεία από οποιαδήποτε αιτία.

### **Ιβαμπραδίνη:**

Η Ιβαμπραδίνη αναστέλλει τα κανάλια  $I_f$  στο φλεβόκομβο με αποτέλεσμα τη μείωση της καρδιακής συχνότητας σε ασθενείς με φλεβοκομβικό ρυθμό (δεν επιβραδύνει τη συχνότητα σε κολπική μαρμαρυγή). Πρέπει να ληφθεί υπόψιν, για τη μείωση του κινδύνου νοσηλείας για ΚΑ σε ασθενείς με φλεβοκομβικό ρυθμό, ΚΕ  $\leq 35\%$ , καρδιακή συχνότητα  $\geq 70$  σφύξεις το λεπτό και επιμονή των συμπτωμάτων (NYHA II-IV) παρά τη θεραπεία με τη βασισμένη σε αποδείξεις

δόση β-αποκλειστή (ή τη μέγιστη ανεχόμενη δόση κάτω από αυτήν), α-MEA (ή ARB) και MRA (ή ARB). Επίσης, θα μπορούσε να ληφθεί υπόψιν για τη μείωση του κινδύνου νοσηλείας για ΚΑ σε ασθενείς με φλεβοκομβικό ρυθμό, ΚΕ≤35%, καρδιακή συχνότητα ≥70 σφύξεις το λεπτό, που δεν μπορούν να ανεχθούν το β-αποκλειστή. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν α-MEA (ή ARB) και MRA (ή ARB). Οι συστάσεις αυτές για την ιβαμπραδίνη στη ΚΑ βασίστηκαν στη μελέτη SHIFT (42), όπου τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 6588 ασθενείς με ΝΥΗΑ ΙΙ-ΙV, σε φλεβοκομβικό ρυθμό, συχνότητα ≥70 σφύξεις το λεπτό και ΚΕ ≤35%, σε ιβαμπραδίνη (μέγιστη δόση τιτλοποίησης 7.5 mg δις την ημέρα) και εικονικό φάρμακο επιπρόσθετα της αγωγής με διουρητικό, δακτυλίτιδα και α-MEA. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι μόλις το 26% των ασθενών ελάμβανε πλήρη δόση β-αποκλειστή. Η ομάδα της ιβαμπραδίνης παρουσίασε μείωση του σχετικού κινδύνου για το σύνθετο καταληκτικό σημείο του καρδιαγγειακού θανάτου ή νοσηλειών για ΚΑ κατά 18% έναντι του εικονικού φαρμάκου, όχι όμως του καρδιαγγειακού ή οποιασδήποτε αιτίας θανάτου ως μεμονωμένου καταληκτικού σημείου. Στη μελέτη BEAUTIFUL (43) τυχαιοποιήθηκαν περίπου 10900 ασθενείς με στεφανιαία νόσο και ΚΕ <40% σε θεραπεία με ιβαμπραδίνη (7.5 mg δις την ημέρα) ή εικονικό φάρμακο και παρότι δεν διαπιστώθηκε μείωση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου (καρδιαγγειακός θάνατος, έμφραγμα του μυοκαρδίου ή νοσηλεία για ΚΑ) στην ομάδα της ιβαμπραδίνης, ήταν ασφαλής και καλά ανεκτή.

### **Διγοξίνη και άλλες καρδιακές γλυκοσίδες:**

Η διγοξίνη παρότι μπορεί να ληφθεί υπόψιν σε ασθενείς με ΚΑ, φλεβοκομβικό ρυθμό και ΚΕ  $\leq 45\%$ , οι οποίοι δεν μπορούν να ανεχτούν τον β-αποκλειστή, καθώς και σε ασθενείς με ΚΕ  $\leq 45\%$  και εμμένουσα συμπτωματολογία παρά τη θεραπεία με β-αποκλειστή, α-MEA (ή ARB) και MRA (ή ARB), για τη μείωση του κινδύνου νοσηλείας για ΚΑ, έχει ως κύρια ένδειξη τον έλεγχο της καρδιακής συχνότητας σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, αφενός όταν χορηγείται επιπρόσθετα του β-αποκλειστή (εφόσον ο ασθενής δεν έχει ικανοποιητικό έλεγχο συχνότητας αποκλειστικά από τον β-αποκλειστή) ή εναλλακτικά του β-αποκλειστή, όταν ο τελευταίος δεν γίνεται ανεκτός από τον ασθενή. Η τυχαιοποιημένη μελέτη DIG (44) έδειξε ότι η χρήση της δακτυλίτιδας σε ασθενείς με ΚΕ  $\leq 45\%$  και λειτουργική τάξη NYHA II-IV, επιπρόσθετα του διουρητικού και του α-MEA (όχι όμως και του β-αποκλειστή) μείωσε τις νοσηλείες για ΚΑ κατά 28%, χωρίς όμως να έχει θετικά αποτελέσματα στην επιβίωση των ασθενών.

### **Υδραλαζίνη και δινιτρικός ισοσορβίτης:**

Σε μια σχετικά μικρή τυχαιοποιημένη μελέτη (45, 46), η οποία έλαβε χώρα αποκλειστικά στους άνδρες και προ της χρήσης των α-MEA και β-αποκλειστών, ο συνδυασμός υδραλαζίνης και δινιτρικού ισοσορβίτη οδήγησε σε οριακή μείωση της θνητότητας σε ασθενείς με ΚΑμΚΕ έναντι του εικονικού φαρμάκου. Σε μια ανάλογη τυχαιοποιημένη μελέτη που έγινε σε Αφροαμερικανούς (47) με ΚΑ η υδραλαζίνη και ο δινιτρικός ισοσορβίτης μείωσαν την θνησιμότητα και τη θνητότητα. Παρόλαυτα, λόγω του μικρού μεγέθους των τυχαιοποιημένων αυτών κλινικών μελετών, των συγκεκριμένων

πληθυσμών που έλαβαν μέρος και του σχετικά πρώιμου χρονικού διαστήματος διακοπής ως προς τα καταληκτικά σημεία, υπάρχει αμφιβολία για τη χρήση του συνδυασμού αυτού των αγγειοδιασταλτικών σε ασθενείς με ΚΑ και ιδίως αυτούς που δεν ανήκουν στη μαύρη φυλή. Έτσι, ο συνδυασμός υδραλαζίνης και δινιτρικού ισοσορβίτη θα μπορούσε να ληφθεί υπόψη εναλλακτικά του α-MEA ή ARB, εφόσον κανένα από αυτά δεν γίνεται ανεκτό, για τη μείωση του κινδύνου νοσηλείας για ΚΑ και του κινδύνου πρόωρου θανάτου σε ασθενείς με  $KE \leq 45\%$  και διάταση αριστερής κοιλίας (ή  $KE \leq 35\%$ ). Οι ασθενείς πρέπει επίσης να λαμβάνουν β-αποκλειστή και MRA. Τέλος, θα μπορούσε να ληφθεί υπόψη για τη μείωση του κινδύνου νοσηλείας για ΚΑ και του κινδύνου πρόωρου θανάτου σε ασθενείς με  $KE \leq 45\%$  και διάταση αριστερής κοιλίας (ή  $KE \leq 35\%$ ) και επιμονή συμπτωμάτων (NYHA II-IV) παρά τη θεραπεία με β-αποκλειστή, α-MEA (ή ARB) και MRA (ή ARB).

### **Ωμέγα-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα:**

Η χορήγηση των Ωμέγα-3 λιπαρών οξέων στην ΚΑ εξετάστηκε στη μελέτη GISSI-HF PUFA (48), στην οποία συμμετείχαν περίπου 7000 ασθενείς με ΚΑ λειτουργικής κλάσης κατά NYHA II-IV και  $KE \leq 40\%$  (ή  $>40\%$  εφόσον είχε προηγηθεί νοσηλεία για ΚΑ μέσα στον προηγούμενο χρόνο), οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα που ελάμβανε εικονικό φάρμακο και σε αυτήν που ελάμβανε 1gr Ωμέγα-3 λιπαρών οξέων την ημέρα, επιπρόσθετα της συμβατικής θεραπείας για ΚΑ. Διαπιστώθηκε μείωση του σχετικού κινδύνου για θάνατο ή επανανοσηλεία στην ομάδα των Ω-3 λιπαρών οξέων, του κινδύνου καρδιαγγειακού θανάτου, όπως και του κινδύνου καρδιαγγειακής νοσηλείας έναντι του εικονικού φαρμάκου αλλά δεν παρατηρήθηκε διαφορά

στην νοσηλεία για ΚΑ. Η επίδραση των Ω-3 λιπαρών οξέων μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι αμφιλεγόμενη. Συνεπώς, η χορήγηση των Ω3-πολυακόρεστων λιπαρών οξέων μπορεί να ληφθεί υπόψιν για τη μείωση του κινδύνου θανάτου και του κινδύνου καρδιαγγεακής νοσηλείας σε ασθενείς που λαμβάνουν α-MEA (ή ARB), β-αποκλειστή και MRA (ή ARB).

### **Διουρητικά:**

Τα διουρητικά που χρησιμοποιούνται στην ΚΑ διακρίνονται σε διουρητικά της αγκύλης, θειαζιδικά διουρητικά και καλιοσυντηρητικά διουρητικά. Βοηθούν στην ανακούφιση από τη δύσπνοια και το οίδημα και γιαυτό το λόγο συστήνονται σε ασθενείς με σημεία και συμπτώματα συμφόρησης, ανεξαρτήτως εάν το ΚΕ είναι διατηρημένο ή χαμηλό. Ο στόχος της χρήσης των διουρητικών είναι η επίτευξη και διατήρηση του «ξηρού βάρους» του ασθενούς με την χαμηλότερη δυνατή δόση. Η επίδρασή τους στη νοσηρότητα και θνητότητα δεν έχει μελετηθεί ποτέ στην ΚΑ, σε αντίθεση με τις υπόλοιπες κατηγορίες φαρμάκων. Τα διουρητικά της αγκύλης προτιμούνται έναντι των θειαζιδικών διουρητικών σε ΚΑμΚΕ, παρότι χρησιμοποιείται συχνά ο συνδυασμός τους σε περιπτώσεις που υπάρχει αντίσταση στα διουρητικά. Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με α-MEA (ή ARB) και MRA, λόγω του κινδύνου υπερκαλιαιμίας.

### **Συνδυασμός βαλσαρτάνης και sacubitril (LCZ696):**

Το LCZ696 ανήκει σε μία νέα κατηγορία φαρμάκων, τους αναστολείς υποδοχέων της αγγειοτενσίνης και νεπριλυσίνης (ARNIs), οι οποίοι από κοινού αποκλείουν το σύστημα Ρενίνης Αγγειοτενσίνης Αλδοστερόνης (RAAS)



και αυξάνουν τα νατριοουρητικά πεπτιδία. Η τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη PARADIGM-HF (49) συνέκρινε τη χορήγηση LCZ696 (400mg την ημέρα) έναντι της εναλαπρίλης (20mg την ημέρα) σε ένα πληθυσμό 8442 ασθενών με χρόνια ΚΑ, λειτουργικής τάξης NYHA II-IV και ΚΕ  $\leq$ 40% (ΚΑμΚΕ). Η μελέτη διακόπηκε πρόωρα διότι διαπιστώθηκε 20% μείωση ως προς το πρωτογενές σύνθετο καταληκτικό σημείο (θάνατος από καρδιαγγειακές αιτίες ή νοσηλείες για ΚΑ) στην ομάδα των ασθενών που ελάμβανε το LCZ696 καθώς και 16% μείωση στη θνητότητα από οποιαδήποτε αιτία σε σχέση με την εναλαπρίλη στα 3.5 έτη του επανελέγχου. Περαιτέρω αναλύσεις έδειξαν ότι ο ταυτόχρονος αποκλεισμός των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης και της νεπριλυσίνης μείωσε τον κίνδυνο επιδείνωσης της ΚΑ περισσότερο από την ομάδα της εναλαπρίλης (50). Σε μια έμμεση στατιστική ανάλυση (51) που έγινε από τους ερευνητές της PARADIGM-HF για να συγκριθεί η δράση του LCZ696 με υποθετικό εικονικό φάρμακο (βασιζόμενοι στα δεδομένα της SOLVD-T), το συμπέρασμα ήταν ότι ο σχετικός κίνδυνος για καρδιαγγειακό θάνατο ή νοσηλεία για ΚΑ μειώθηκε κατά 43%, ο κίνδυνος για καρδιαγγειακό θάνατο κατά 34% και ο κίνδυνος για νοσηλεία για ΚΑ κατά 49%. Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του LCZ696 είναι η ορθοστατική υπόταση και το αγγειοοίδημα.

Στη τυχαιοποιημένη μελέτη PARAGON-HFPEF (52), που βρίσκεται σε εξέλιξη, συμμετέχουν περίπου 4300 ασθενείς με ΚΑδΚΕ και συγκρίνεται η χορήγηση του LCZ696 (400 mg την ημέρα) έναντι της βαλσαρτάνης (320 mg την ημέρα) με πρωτογενές καταληκτικό σημείο τον καρδιαγγειακό θάνατο ή τη νοσηλεία για ΚΑ (πρώτη νοσηλεία ή επανανοσηλείες).

#### **1.4.2 Μη φαρμακευτική θεραπεία ΚΑ**

##### **Άσκηση και υγιεινοδιαιτητική αγωγή**

Πέραν της φαρμακευτικής αγωγής, οι ασθενείς με ΚΑ θα πρέπει να προβούν σε αλλαγές στις υγιεινοδιαιτητικές τους συνήθειες. Στη μελέτη SODIUM-HF (53) ασθενείς με ΚΑ και NYHA II-III τυχαιοποιήθηκαν σε δίαιτα χαμηλής (1500mg/ημέρα) και μέτριας (2300 mg/ημέρα) συγκέντρωσης σε νάτριο. Η χαμηλή πρόσληψη νατρίου αποδείχτηκε ρεαλιστικός στόχος και συσχετίστηκε με χαμηλότερες τιμές BNP και βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών με ΚΑ στους πρώτους 6 μήνες παρακολούθησης. Τις διαιτητικές αλλαγές συμπληρώνει η άσκηση στα πλαίσια των στρατηγικών αντιμετώπισης της ΚΑ. Έτσι λοιπόν συστήνεται η ενθάρρυνση της συστηματικής αερόβιας άσκησης σε ασθενείς με ΚΑ για τη βελτίωση της λειτουργικής τους ικανότητας και των συμπτωμάτων τους, με βάση τα αποτελέσματα της τυχαιοποιημένης μελέτης HF-ACTION (54), στην οποία διερευνήθηκαν τα αποτελέσματα της άσκησης σε 2331 σχετικά νέους ασθενείς με ήπια έως μέτρια συμπτώματα (NYHA τάξη II 63% και τάξη III 35%) και ΚΕ  $\leq 35\%$ . Η στατιστική ανάλυση έδειξε ότι η άσκηση οδήγησε σε 11% μείωση του πρωτογενούς (θάνατος ή νοσηλεία για οποιαδήποτε αιτία) και 15% μείωση του δευτερογενούς (καρδιαγγειακός θάνατος ή νοσηλεία για ΚΑ) καταληκτικού σημείου της μελέτης. Τέλος, οι ασθενείς με ΚΑ θα πρέπει να συμμετέχουν σε διεπιστημονικά προγράμματα παρακολούθησης και φροντίδας για τη μείωση του κινδύνου νοσηλείας για ΚΑ. Τα δεδομένα που αφορούν τον τρόπο παρακολούθησης (πχ τηλεφωνική παρακολούθηση ή παραπομπή στην κλινική ΚΑ) ή τη συχνότητα παρακολούθησης των ασθενών με ΚΑ που συμμετέχουν στα προγράμματα αυτά είναι πενιχρά.

### **Εμφύτευση καρδιομετατροπέα - απινιδωτή:**

Περίπου το 50% των θανάτων στην ΚΑ παρουσιάζεται ξαφνικά και απρόσμενα, ακόμη και εάν είχαν προηγουμένως ήπια συμπτωματολογία οι ασθενείς. Η μεγάλη πλειοψηφία των θανάτων αυτών οφείλονται σε κοιλιακές αρρυθμίες. Συνεπώς, η πρόληψη του αιφνιδίου καρδιακού θανάτου αποτελεί πρωταρχικό στόχο σε ασθενείς με ΚΑ. Στη δευτερογενή πρόληψη οι μελέτες AVID, CIDS και CASH (55, 56) έδειξαν την ανωτερότητα του απινιδωτή σε σύγκριση με την αντιαρρυθμική αγωγή όσον αφορά την επιβίωση των ασθενών με ΚΑ. Ομοίως, οι μελέτες SCD-HeFT (57), MADIT-II (58) και DEFINITE (59) έδειξαν όφελος από τη χρήση του απινιδωτή στην πρωτογενή πρόληψη του αιφνιδίου καρδιακού θανάτου σε ασθενείς με ΚΑ ισχαιμικής (SCD-HeFT, MADIT-II) ή μη (SCD-HeFT, DEFINITE) αιτιολογίας. Η τοποθέτηση απινιδωτή, στην πρωτογενή πρόληψη, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μόνο μετά από ικανοποιητικό χρόνο βέλτιστης φαρμακευτικής αγωγής (τουλάχιστον 3 μηνών) και εφόσον το ΚΕ εξακολουθεί να παραμένει χαμηλό.

### **Θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού (CRT):**

Ο καρδιακός δυσσυγχρονισμός σε ασθενείς με ΚΑ είναι σύνθετος και πολυπαραγοντικός. Η παράταση του διαστήματος αγωγής από τους κόλπους στις κοιλίες προκαλεί επιβράδυνση της συστολικής σύσπασης και επιβάρυνση των πρώιμων διαστολικών πιέσεων πλήρωσης. Η πίεση των κόλπων μειώνεται όταν αυτοί βρίσκονται σε χάλαση. Εάν η κοιλιακή σύσπαση είναι παρατεταμένη, οι διαστολικές πιέσεις της αριστερής κοιλίας ξεπερνούν τις κοιλιακές πιέσεις προκαλώντας με το μηχανισμό αυτό διαστολική ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας. Η μείωση του κοιλιακού προφορτίου μέσω του

μηχανισμού Frank-Starling προκαλεί μείωση της συσπαστικότητας της αριστερής κοιλίας. Επίσης, η ένδο- και διακοιλιακές καθυστερήσεις στην αγωγή οδηγούν σε ασύγχρονη σύσπαση των διαφόρων τμημάτων της αριστερής κοιλίας, μείωση του όγκου παλμού και της συστολικής πίεσης αίματος. Η πτωχή συνεργασία των θηλοειδών μυών μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει την λειτουργική ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας. Η μειωμένη απόδοση της κοιλίας προδιαθέτει σε μη επιθυμητή αναδιαμόρφωση αυτής (adverse remodeling).

Η θεραπεία του καρδιακού επανασυγχρονισμού βοηθά στην αποκατάσταση του κολποκοιλιακού διαστήματος αγωγής, στη βελτίωση του ενδο- και διακοιλιακού συγχρονισμού και στη μείωση της λειτουργικής ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδας. Επίσης, αναστέλλει τη μη επιθυμητή αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας και μειώνει τους τελοσυστολικούς και τελοδιαστολικούς όγκους αυτής. Σε ασθενείς με ΚΑ λειτουργικής τάξης NYHA III οι τυχαιοποιημένες μελέτες CARE-HF (60) και COMPANION (61) έδειξαν ότι η θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού μειώνει τον κίνδυνο θανάτου από οποιαδήποτε αιτία καθώς και τις νοσηλείες για επιδείνωση ΚΑ. Για τους ασθενείς σε λειτουργική κατηγορία NYHA IV τα δεδομένα είναι περιορισμένα. Υποανάλυση της COMPANION έδειξε ότι περιπατητικοί ασθενείς σε NYHA IV που ελάμβαναν θεραπεία επανασυγχρονισμού παρουσίασαν σαφώς χαμηλότερα ποσοστά ως προς το σύμπλοκο πρωτογενές καταληκτικό σημείο θανάτου από οποιαδήποτε αιτία και νοσηλείων για ΚΑ. Σε ασθενείς με ΚΑ και ήπια συμπτωματολογία (NYHA II) έχουν γίνει 4 τυχαιοποιημένες μελέτες: η MADIT-CRT (62), η MIRACLE-ICD II (63), η REVERSE (64) και η RAFT (65) που έδειξαν ότι η θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού βελτιώνει τη

λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, μειώνει τη θνητότητα και τις νοσηλείες για ΚΑ σε ασθενείς με διάρκεια QRS  $\geq 120$ -130 ms, φλεβοκομβικό ρυθμό και ΚΕ  $\leq 30$ -40%. Σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή η μόνη προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη (MUSTIC AF trial) (66, 67) έδειξε σημαντική βελτίωση στη λειτουργική κατάσταση στους 6 μήνες και στο 1 έτος του επανελέγχου. Σε γενικές γραμμές αυτοί που ωφελούνται περισσότερο από την αμφικοιλιακή βηματοδότηση (responders) είναι οι ασθενείς με ευρύτερα επάρματα QRS, αποκλεισμό αριστερού σκέλους (LBBB), μη ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια και γυναικείο φύλο.

## **A.2.1 ΤΟ ΕΥΡΟΣ ΚΑΤΑΝΟΜΗΣ ΤΩΝ ΕΡΥΘΡΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ**

### **A.2.1 Εισαγωγή - Ορισμοί**

Το Εύρος Κατανομής των Ερυθρών Αιμοσφαιρίων (Red Blood Cell Distribution Width - RDW) αποτελεί μια απλή παράμετρο της γενικής εξέτασης αίματος και δείκτη ετερογένειας του μεγέθους των κυκλοφορούντων ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η εισαγωγή του στην κλινική πράξη έγινε το 1983 από τους Bessman JD και συν. (68) και προέκυψε από την ανάγκη για ακριβέστερη ταξινόμηση των αναιμιών σε σχέση με αυτή που βασίστηκε στη χρήση του MCV (Μέσος Όγκος Ερυθρών Αιμοσφαιρίων), MCH (Μέση Περιεκτικότητα Αιμοσφαιρίνης) και MCHC (Μέση Πυκνότητα Αιμοσφαιρίνης). Οι κλασσικοί ερυθροκυτταρικοί δείκτες είναι μέσες τιμές και συνεπώς εκφράζουν την κεντρική τάση των μετρήσεων. Πολλές φορές, όμως, είναι επιθυμητό να γίνει εμφανής η ετερογένεια των ερυθροκυττάρων ως προς μια φυσική τους ιδιότητα (διάμετρο, όγκο, συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης). Έτσι, οι κατασκευαστές παρουσίασαν την πρώτη παράμετρο ετερογένειας ως προς

τον όγκο, το RDW. Το RDW εκφράζει αριθμητικά την διασπορά των τιμών του όγκου των ερυθροκυττάρων, δηλαδή εκφράζει την ομοιογένεια ή ετερογένεια του όγκου των ερυθροκυττάρων. Οι τιμές του RDW δεν είναι απόλυτα συγκρίσιμες, διότι η αρχική στατιστική επεξεργασία διαφέρει μεταξύ τους. Στο σημείο αυτό θα πρέπει να τονιστεί ότι δεν πρέπει να ταυτίζεται η έννοια της ετερογένειας ως προς τον όγκο των ερυθρών αιμοσφαιρίων, όπως αυτή εκφράζεται με το RDW, με την έννοια της ανισοκυττάρωσης, όπως αυτή γίνεται αντιληπτή στο μικροσκόπιο και αφορά μόνο στη διάμετρο και όχι στον όγκο των ερυθροκυττάρων. Παρόλ' αυτά, στην καθημερινή κλινική πράξη, το RDW χρησιμοποιείται για να δείξει εάν υπάρχει ανισοκυττάρωση ή όχι.

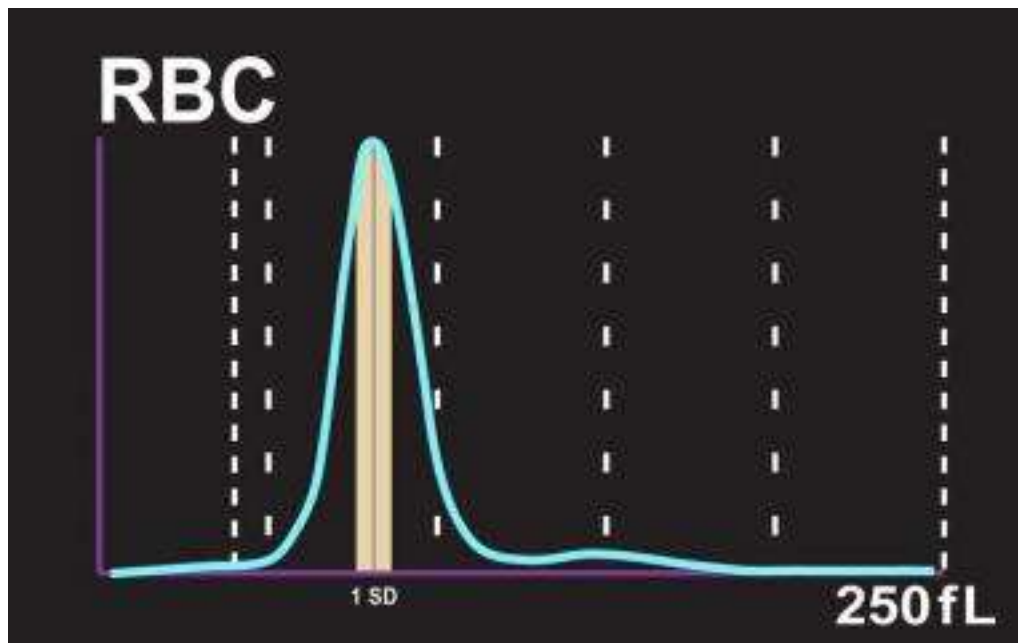
Οι μετρήσεις του RDW προκύπτουν από αναλύσεις των αυτόματων αιματολογικών αναλυτών (automated hematology analyzers). Οι τελευταίοι χρησιμοποιούν δύο μεθόδους για να υπολογίσουν το RDW, είτε με βάση το συντελεστή μεταβλητότητας (coefficient of variation) είτε με βάση τη σταθερή απόκλιση (standard deviation). Αμφότερες οι μέθοδοι αποτελούν ευαίσθητες μαθηματικές εκφράσεις της ανισοκυττάρωσης. Αύξηση του RDW δηλώνει την παρουσία διπλού ερυθροκυτταρικού πληθυσμού, δηλαδή αφενός φυσιολογικών ερυθρών αιμοσφαιρίων και αφετέρου μικροκυττάρων ή μακροκυττάρων και πρακτικά δηλώνει ανισοκυττάρωση.

### **A.2.2 Μέθοδοι υπολογισμού του RDW**

Βασιζόμενο στον τύπο του αιματολογικού αναλυτή, όπως προαναφέρθηκε, το RDW μπορεί να αποδοθεί στατιστικά ως συντελεστής μεταβλητότητας RDW-CV (%) (**Εικόνα 2**). Το RDW-CV υπολογίζεται από τη μέση απόκλιση (SD) και το μέσο όγκο των ερυθρών αιμοσφαιρίων (MCV) με βάση τον ακόλουθο τύπο:

RDW-CV (%) = 1 standard deviation of RBC volume/MCV x 100%. Ο δείκτης αυτός συνεπώς επηρεάζεται από το MCV αλλά εκφράζει καλύτερα τη συνολική εικόνα της κατανομής του όγκου των ερυθρών αιμοσφαιρίων από το RDW-SD. Οι φυσιολογικές τιμές του RDW-CV κυμαίνονται από 11.5-14.5% (69).

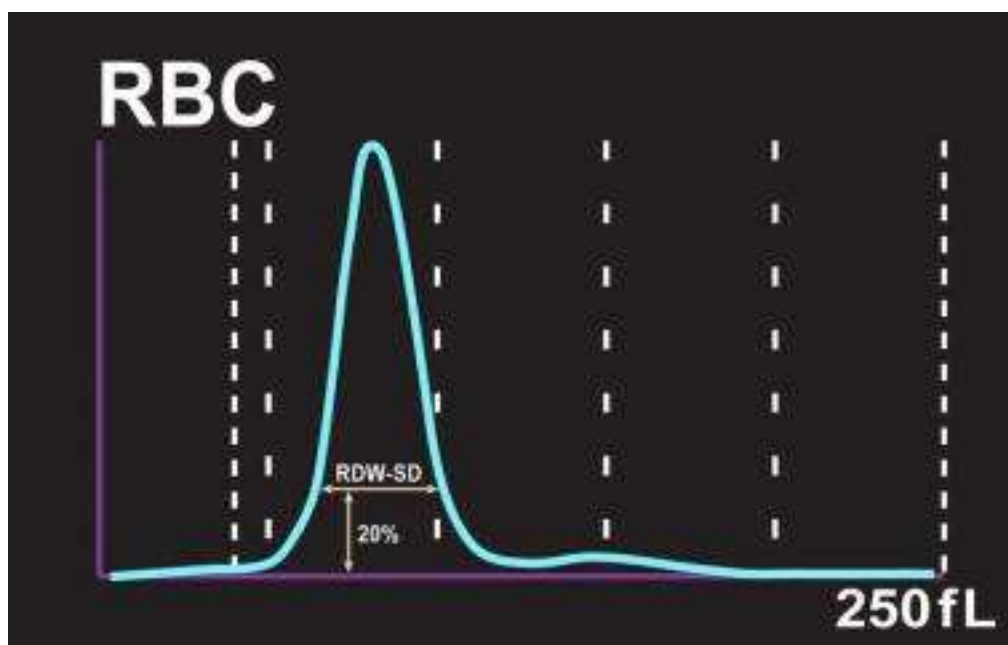
**Εικόνα 2.** Ιστόγραμμα του RDW-CV



$$\text{RDW-CV (\%)} = 1 \text{ standard deviation of RBC volume/MCV} \times 100\%$$

Το RDW-SD (**Εικόνα 3**) μετρείται σε (fL) (1 femtoliter =  $10^{-15}$  liter) και υπολογίζεται από την μέτρηση του εύρους στο επίπεδο του 20% του ύψους στην κατανομή του ιστογράμματος του μεγέθους των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Συνεπώς, δεν επηρεάζεται από το MCV αλλά είναι περισσότερο ευαίσθητο στην παρουσία μικρών πληθυσμών μικροκυττάρων ή μακροκυττάρων από το RDW-CV. Οι φυσιολογικές τιμές του RDW-SD κυμαίνονται από 39-46 fL (69).

**Εικόνα 3.** Ιστόγραμμα του RDW-SD



### **A.2.3 Συνηθέστερα αίτια μεταβολής του RDW**

Το RDW βρίσκεται αυξημένο σε καταστάσεις όπως η σιδηροπενία, η ομόζυγη β-θαλασαιμία, η δρεπανοκυτταρική αναιμία, η μειωμένη βιταμίνη B12 και το φυλλικό οξύ, η χημειοθεραπεία, τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (MDS) και οι ηπατοπάθειες. Από την άλλη μεριά, το RDW είναι μειωμένο σε διάφορες μακροκυτταρικές ή μικροκυτταρικές αναιμίες αλλά συνήθως στερείται ιδιαίτερης κλινικής σημασίας. Τέλος, φυσιολογικές τιμές RDW απαντώνται συχνότερα στην ετερόζυγη β-θαλασαιμία και στην αναιμία της χρόνιας νόσου. Ο συνδυασμός του RDW με το MCV δίνει πολύτιμες διαγνωστικές πληροφορίες όσον αφορά την κατηγοριοποίηση των διαφόρων αναιμιών (**Πίνακας 11**). Τα πρότυπα των ιστογραμμάτων του RDW σε διάφορες αιματολογικές καταστάσεις παρουσιάζονται στην **Εικόνα 4**.



**Πίνακας 11.** Κατηγοριοποίηση αναιμιών με βάση το MCV και το RDW

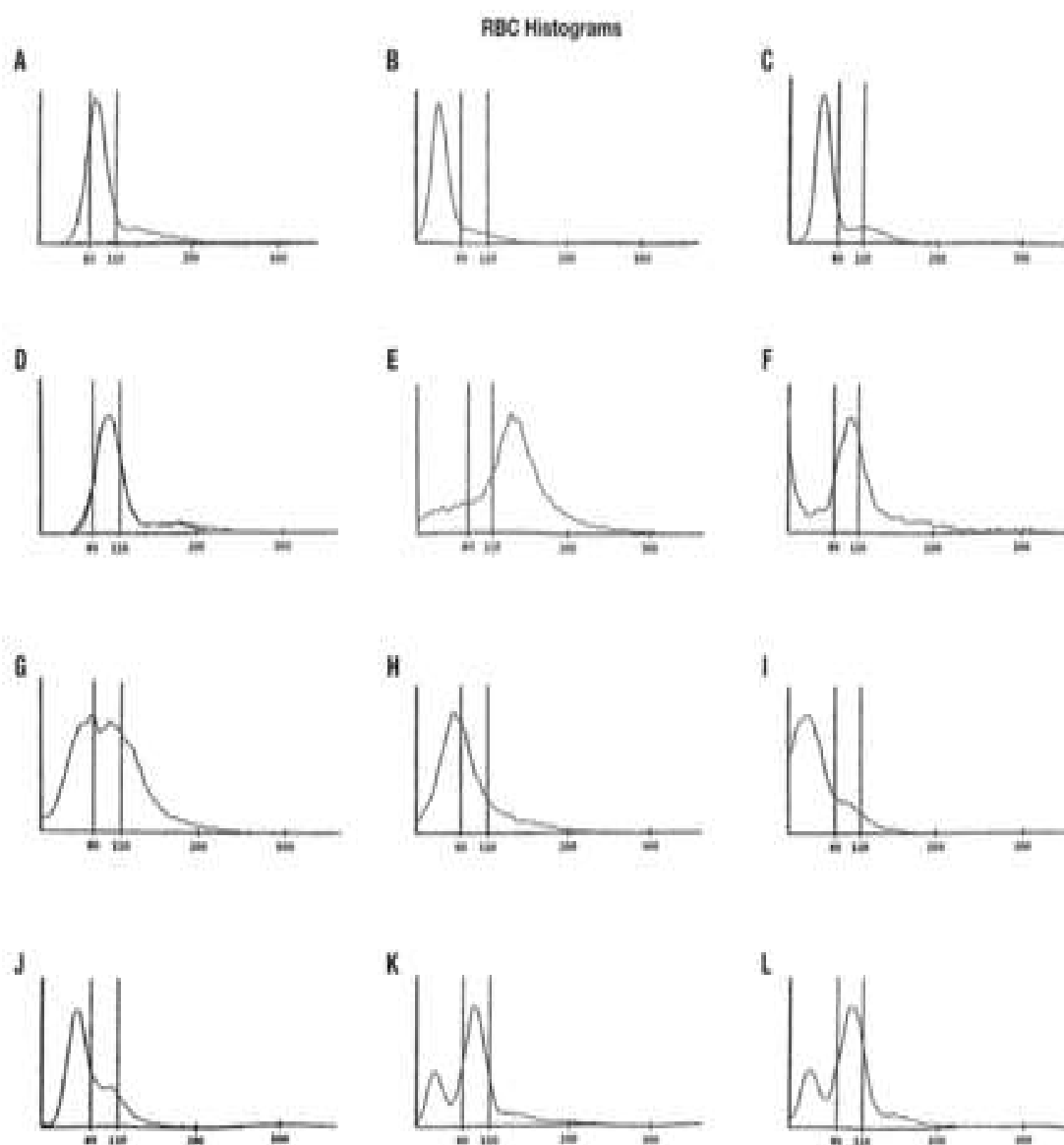
<b>RDW</b>	<b>Low MCV</b>	<b>Normal MCV</b>	<b>High MCV</b>
Φυσιολογικό	Ετερόζυγη β-θαλασσαιμία	Μειωμένη χρησιμοποίηση σιδήρου	Ηπατοπάθεια
		Οξεία απώλεια αίματος	Απλαστική αναιμία
	Αναιμία χρόνιας νόσου	Ενζυμική ανεπάρκεια (έλλειψη G6PD)	Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα
		Οξεία αιμόλυση	
		Ηπατοπάθειες	
Αυξημένο	Σιδηροπενία	Πρώιμα στάδια σιδηροπενίας	Μεγαλοβλαστική αναιμία
	Κατακερματισμός ερυθρών αιμοσφαιρίων	Πρώιμα στάδια μεγαλοβλαστικής αναιμίας	Σιδηροβλαστική αναιμία
		Σιδηροβλαστική αναιμία	Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα
		Μεικτή αναιμία	Χημειοθεραπεία

Χημειοθεραπεία

Δρεπανοκυτταρική  
αναιμία

---

**Εικόνα 4.** Ιστογράμματα του RDW σε διάφορες αιματολογικές καταστάσεις



(A) Φυσιολογικό ιστόγραμμα, (B) Μικροκυττάρωση, Σιδηροπενική αναιμία, (C) Μικροκυττάρωση, Ετερόζυγη β-θαλασσαιμία, (D) Μακροκυττάρωση με φυσιολογικό RDW, (E) Μακροκυττάρωση, Μεγαλοβλαστική αναιμία, (F) Συγκόλληση ερυθροκυττάρων σε καταστάσεις ψύχους, (G) Σιδηροβλαστική αναιμία, (H) Ομόζυγη β-θαλασσαιμία, (I) Συγγενής αιμολυτική αναιμία, (J) Δικτυοερυθροκυττάρωση, (K,L) Μετά σιδηροθεραπεία  
Τροποποιημένο από Constantino B.T. Laboratory Medicine;2011;42(5):300

## **A.2.4 Το RDW στην ΚΑ**

### **A.2.4.1 Πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί**

Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι υψηλά επίπεδα του RDW έχουν προγνωστική αξία σε ασθενείς με ΚΑ και συσχετίζονται με πτωχή πρόγνωση και αυξημένη θνησιμότητα. Δεν έχει διευκρινιστεί μέχρι σήμερα, εάν το RDW έχει παθοφυσιολογικό ρόλο στην ΚΑ ή απλά βοηθά στην ανίχνευση των πληθυσμών με σοβαρή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί που θα μπορούσαν να εξηγήσουν την αύξηση του RDW και πως αυτό θα μπορούσε να λειτουργήσει σαν προγνωστικός δείκτης στην ΚΑ. Πρώτον, το αυξημένο φορτίο φλεγμονής αποτελεί κύριο χαρακτηριστικό των ασθενών με ΚΑ (70-72). Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι αυξημένα επίπεδα φλεγμονής συσχετίζονται με αυξημένα επίπεδα RDW (73-75). Άλλωστε είναι γενικά παραδεκτό ότι η αύξηση των προφλεγμονωδών κυτοκινών (ιντερλευκίνη-1β, TNFα και ιντερλευκίνη 6) αναστέλλει την ωρίμανση των ερυθρών αιμοσφαιρίων και επιταχύνει την μετανάστευση των δικτυοερυθροκυττάρων (ΔΕΚ) στην περιφερική κυκλοφορία, αυξάνοντας με τον τρόπο αυτό το RDW (76-78). Δεύτερον, παρά το γεγονός ότι ο επιπολασμός των ασθενών με φανερά σιδηροπενία είναι αντικείμενο αντικρουόμενων απόψεων στους πληθυσμούς με ΚΑ (79), αρχίζει να επικρατεί η άποψη ότι η ικανότητα για κινητοποίηση και εκμετάλλευση των υπαρχόντων αποθηκών σιδήρου μπορεί να είναι μειωμένη, ακόμη και παρουσία ικανοποιητικής συνολικής ποσότητας σιδήρου στον οργανισμό (80-82). Ο λεγόμενος αποκλεισμός δικτυοερυθροκυττάρων-ενδοθηλίου (reticuloendothelial block) καθορίζεται από την υπερέκφραση της χεψιδίνης,

μιας πεπτιδικής ορμόνης που εκκρίνεται από το ήπαρ και λειτουργεί ως ρυθμιστής του μεταβολισμού του σιδήρου στον ανθρώπινο οργανισμό (83, 84). Με τη μείωση της έκφρασης του συστήματος που μεταφέρει τον σίδηρο στον εξωκυττάριο χώρο, το οποίο εντοπίζεται στην επιφάνεια του κυττάρου και ονομάζεται σιδηροπορτίνη (ferroportin), η χειιδίνη μειώνει την απορρόφηση του σιδήρου από το έντερο και την απελευθέρωσή του από τις δικτυοερυθροκυτταρικές - ενδοθηλιακές αποθήκες. Αξιοσημείωτα, η συγκέντρωση χειιδίνης αυξάνεται κάτω από την επίδραση διαφόρων ερεθισμάτων, όπως η υποξία, η φλεγμονή και η παρουσία αναιμίας (85, 86). Τρίτον, η αύξηση του RDW πιθανόν να οφείλεται σε αυξημένο οξειδωτικό stress που συχνά χαρακτηρίζει τους ασθενείς με ΚΑ. Επειδή το οξειδωτικό stress σχετίζεται άμεσα με την επιβίωση των ερυθροκυττάρων, θα μπορούσε να αποτελέσει αιτία παθολογικών επιπέδων RDW (87, 88). Τέταρτον, τιμές RDW πάνω από τα φυσιολογικά όρια, μπορεί να συσχετίζονται με αυξημένο φορτίο πίεσης ή όγκου που συναντάται συχνά στους ασθενείς με ΚΑ (89). Μελέτες έχουν δείξει ότι υψηλά επίπεδα RDW σχετίζονται άμεσα με τον υπερηχογραφικό λόγο της πρώιμης διαστολικής ταχύτητας του χώρου εισόδου της μιτροειδούς βαλβίδας από το παλμικό Doppler προς την πρώιμη διαστολική ταχύτητα του δακτυλίου αυτής όπως καταγράφεται στο ιστικό Doppler (E/ 'E) και μάλιστα μετά από στάθμιση (adjustment) για το NT-proBNP (89). Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι το RDW σχετίζεται με την τροπονίνη T που αποτελεί δείκτη μυοκαρδιακής βλάβης (90).

Οι Patel H.H. και συν. (91) ανέφεραν ότι η μείωση του ρυθμού παραγωγής και καταστροφής των ερυθροκυττάρων και συνεπώς η αύξηση της διάρκειας ζωής τους σε ασθενείς με ΚΑ, έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση

του μεγέθους αυτών και την αύξηση του RDW. Κατέληξαν μάλιστα στο συμπέρασμα ότι η αυξημένη διάρκεια ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων μπορεί να είναι ένας προσαρμοστικός μηχανισμός ομοιόστασης στην ΚΑ λόγω μείωσης της ερυθροποίησης. Στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς μεταβολής του RDW σε ασθενείς με ΚΑ κυρίαρχη θέση έχουν ο υποσιτισμός (έλλειψη σιδήρου, B12 και φυλλικού οξέως, μειωμένη ολική χοληστερόλη) και η νεφρική δυσλειτουργία (73). Οι συγκεντρώσεις της ερυθροποιητίνης διαφέρουν σημαντικά ανάμεσα σε αναιμικούς ασθενείς με ΚΑ, ειδικά όταν συνυπάρχει και νεφρική δυσλειτουργία. Εφόσον η ερυθροποιητίνη προφυλάσσει από την απόπτωση τις πρόδρομες μορφές των ερυθροκυττάρων και διεγείρει τον πολλαπλασιασμό, την ωρίμανση και την τελική διαφοροποίησή τους, η αύξηση της ορμόνης αυτής μπορεί να αποτελέσει πιθανή εξήγηση για τα υψηλότερα επίπεδα RDW που παρατηρούνται στους ασθενείς με ΚΑ και συνεπώς τη χειρότερη πρόγνωσή τους (79, 92).

#### **A.2.4.2 Μελέτες του RDW στην ΚΑ**

##### **A.2.4.2.1 Μελέτες στη χρόνια ΚΑ**

Η μελέτη ορόσημο, όσον αφορά την προγνωστική αξία του RDW στη χρόνια ΚΑ, αποτέλεσε αυτή των Felker και συν. (93). Σε αυτήν την αναδρομική μελέτη τα δεδομένα περίπου 2700 ασθενών με χρόνια ΚΑ από το CHARM Program και 2140 συμπτωματικών ασθενών με χρόνια ΚΑ από τη Duke Databank αναλύθηκαν και διαπιστώθηκε ισχυρή και ανεξάρτητη προγνωστική συσχέτιση του RDW με τη νοσηρότητα και τη θνητότητα (adjusted HR 1.17 και

adjusted HR 1.29 για αύξηση 1 σταθεράς απόκλισης (SD),  $P < 0.001$ , αντίστοιχα).

Στη μελέτη των Al-Najjar και συν. (94) διαπιστώθηκε ανεξάρτητη προγνωστική αξία του RDW για θνητότητα στο 1 έτος σε 1087 ασθενείς, με εικόνα χρόνιας ΚΑ, ανάμεσα στο 2001 και το 2008. Επιπρόσθετα, βρέθηκε παρόμοια προγνωστική ισχύς του δείκτη αυτού με το NT-proBNP. Ομοίως, η προγνωστική αξία του RDW, όσον αφορά το θάνατο και τις επανεισαγωγές στο 1 έτος, διερευνήθηκε σε 195 ασθενείς με χρόνια ΚΑ στην εργασία των Forhecz και συν. (73) και έγιναν συσχετίσεις με δείκτες φλεγμονής, ανεπαρκούς ερυθροποίησης, νεφρικής λειτουργίας και διατροφικών διαταραχών. Η επέκταση της χρήσης του RDW ως προγνωστικής μεταβλητής στην κατηγορία των περιπατητικών ασθενών με ηπιότερη συμπτωματολογία και χρόνια ΚΑ βασίστηκε στην εργασία των Allen και συν. (79). Στη μελέτη αυτή οι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι οι πιθανότεροι μηχανισμοί αύξησης του RDW στην ΚΑ είναι η φλεγμονή και ο μειωμένος μεταβολισμός του σιδήρου. Μια ακόμη εργασία που απευθυνόταν στην κατηγορία των περιπατητικών ασθενών με χρόνια ΚΑ, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι μεταβολές του RDW σχετίζονται άμεσα με την εξέλιξη του συνδρόμου της ΚΑ (95). Η αναγκαιότητα της χρήσης του RDW ως προγνωστικού δείκτη σε μη νοσηλευόμενους ασθενείς με ΚΑ τεκμηριώθηκε με την εργασία των Bonaque και συν., όπου βρέθηκε ισχυρή και ανεξάρτητη συσχέτισή του με τα συμβάματα (θάνατο ή επανανοσηλεία) στα 2,5 έτη follow up (96).

Σε μελέτη 354 ασθενών με χρόνια ΚΑ (97) ερευνήθηκε η μακροχρόνια προγνωστική αξία (μέσο follow up των ασθενών 6,6 χρόνια), όσον αφορά τη θνητότητα, του RDW. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση που διενεργήθηκε

διασπιστώθηκε ότι αύξηση του RDW κατά 1 μονάδα συσχετίζεται με 1,5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για θάνατο (HR: 1.527 (CI: 1.274–1.831),  $p < 0.001$ , per 1.0), λαμβάνοντας υπόψη παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, η λειτουργική τάξη NYHA, η CRP και το σωματικό βάρος.

Η προβλεπτική αξία του RDW, για θάνατο στους 6 μήνες ή τοποθέτηση συσκευών μηχανικής υποβοήθησης (VADs), σε ασθενείς με τελικού σταδίου ΚΑ ανεξάρτητα των τιμών της αιμοσφαιρίνης έγινε γνωστή με τη δημοσίευση των Tseliou και συν. (98). Πέραν αυτής, η χρήση του RDW επεκτείνεται και στη κατηγορία των διαβητικών ασθενών με ΚΑ (99). Συγκεκριμένα, ο Subhashree συνεκρίνε 100 ασθενείς με ΣΔ και ΚΑ με 100 ασθενείς με ΣΔ χωρίς ΚΑ και διαπίστωσε στατιστικά σημαντική διαφορά του RDW ανάμεσα στις 2 ομάδες και συσχέτισή του με το BNP της 1<sup>ης</sup> ομάδας. Αξιοσημείωτα, το RDW έχει αποδειχθεί ισχυρός και ανεξάρτητος παράγοντας συσχέτισης με τη διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (100), δείκτης πρόγνωσης όσον αφορά τον θάνατο, σε ασθενείς >80 ετών με χρόνια ΚΑ (101) και προβλεπτική μεταβλητή για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) (102).

Στην πολυκεντρική μελέτη των Yu και συν. (103), 16681 ασθενείς που νοσηλεύονταν για ΚΑ με συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και ΚΕ  $\leq 50\%$ , χωρίστηκαν σε 4 ομάδες με βάση την τιμή του RDW (Ομάδα 1:  $\text{RDW} \leq 13.2\%$  ( $n = 3981$ ), Ομάδα 2:  $13.3\% - 14.1\%$  ( $n = 3996$ ), Ομάδα 3:  $14.2\% - 14.8\%$  ( $n = 4319$ ) και Ομάδα 4:  $\geq 14.9\%$  ( $n = 4385$ )). Η πολυπαραγοντική ανάλυση ανέδειξε συσχέτιση καμπύλης μορφής J ανάμεσα στην θνητότητα για οποιαδήποτε αιτιολογία και το RDW. Έτσι, οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η αύξηση ή μείωση του MCV σε συνδυασμό



με αυξημένες τιμές RDW σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα σε ασθενείς με χρόνια ΚΑ. Τέλος, σε μελέτη που συμπεριλήφθηκαν 26784 ασθενείς, χωρίς το κλινικό σύνδρομο της ΚΑ, βρέθηκε ότι αυξημένες τιμές RDW προβλέπουν την αρχική νοσηλεία για ΚΑ κατά τη διάρκεια του 15 ετούς επανελέγχου (104).

#### **A.2.4.2.2 Μελέτες στην οξεία ΚΑ**

Οι μελέτες του RDW στη οξεία ΚΑ περιλαμβάνουν σαφώς μικρότερο αριθμό ασθενών σε σχέση με αυτές της χρόνιας ΚΑ. Ανάμεσα σε αυτές εξέχουσα θέση κατέχει η μελέτη των Jackson και συν. (105), η οποία βασιζόμενη στις μετρήσεις των τιμών του RDW την ημέρα της εισαγωγής των ασθενών που νοσηλεύονταν για οξεία ΚΑ, απέδειξε την ισχυρή και ανεξάρτητη προγνωστική αξία του RDW, όσον αφορά την θνητότητα στις 400 ημέρες, η οποία σημειωτέον, ήταν επιπρόσθετη αυτής του BNP. Ομοίως, ισχυρή προγνωστική σημασία παρουσίασε και το RDW εξόδου σε 628 νοσηλευόμενους ασθενείς λόγω οξείας ΚΑ στη δημοσίευση των Pascual-Figal και συν. (106) σε σχέση με τη θνητότητα στα 2 έτη, ανεξαρτήτως τιμών αιμοσφαιρίνης και συνυπάρχουσας ή μη αναιμίας. Στην ίδια διαπίστωση οδηγήθηκαν και οι Dai και συν.(107), για το RDW εισόδου, όπου μελέτησαν 521 ασθενείς οι οποίοι νοσηλεύτηκαν στη Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας για οξεία ΚΑ, και συμπέραναν ότι το RDW προβλέπει καλύτερα τη θνητότητα ή τις επανανοσηλείες από την αιμοσφαιρίνη στα 2 έτη.

Ανάλογη με τις προαναφερόμενες μελέτες ήταν και αυτή των Van Kimmenade και συν. (92) στην οποία 205 ασθενείς με οξεία ΚΑ, των οποίων είχε ληφθεί η τιμή του RDW εισόδου, παρακολουθήθηκαν επί 1 έτος και διαπιστώθηκε ισχυρή προγνωστική αξία του δείκτη αυτού, σε σχέση με την

επιβίωση και ανεξάρτητη σε σχέση με τη διατροφική κατάσταση, το ιστορικό μεταγγίσεων ή τη φλεγμονή. Το RDW βρέθηκε να συσχετίζεται ανεξάρτητα με αιματολογικές μεταβλητές, όπως η αιμοσφαιρίνη ( $P < 0.001$ ) καθώς επίσης και τη χρήση διουρητικών ( $P = 0.006$ ) και β-αποκλειστών ( $P = 0.015$ ) κατά την εισαγωγή του ασθενούς. Πρόσφατη δημοσίευση με 1190 ασθενείς, οι οποίοι νοσηλεύτηκαν για οξεία ΚΑ, επιβεβαιώνει την ισχυρή προβλεπτική ικανότητα του RDW για θάνατο στους 15 μήνες (108).

Σε αναδρομική μελέτη που έγινε το 2011 σε 579 Αφροαμερικανούς που νοσηλεύτηκαν για απορρύθμιση ΚΑ (109) επιβεβαιώθηκε η προγνωστική ισχύς του RDW εξόδου, όσον αφορά τη θνητότητα στις 573 ημέρες του επανελέγχου. Υπήρχε σημαντική αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στο RDW και τη χρήση στατινών, τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης των ασθενών και το MCV. Αντίθετα, τα επίπεδα της ουρίας και της κρεατινίνης αυξάνονταν με την αύξηση του RDW. Παρομοίως, σε 614 διαδοχικούς ασθενείς με απορρύθμιση ΚΑ έγινε και η εργασία των Makhoui και συν. (110), στην οποία προέκυψε το συμπέρασμα, ότι το RDW εισαγωγής καθώς και η μεταβολή του στη νοσηλεία είναι προβλεπτικοί δείκτες θνητότητας στο 1 έτος. Στο ίδιο αποτέλεσμα κατέληξαν και οι Uemura και συν. (111) σε 229 διαδοχικούς ασθενείς που νοσηλεύτηκαν για οξεία απορρύθμιση ΚΑ. Συγκεκριμένα, βρέθηκε ότι οι μεταβολές του RDW στη νοσηλεία των ασθενών σχετίζονται ισχυρά με τη θνητότητα στα 2 έτη.

Οι μεταβολές του RDW, ασθενών που νοσηλεύτηκαν για οξεία ΚΑ, με βάση τις τιμές εισόδου, εξόδου και 1 μήνα μετά την έξοδο, αποτέλεσαν αντικείμενο έρευνας από τους Oh και συν. (112). Οι συγγραφείς κατέληξαν στη διαπίστωση ότι η αύξηση του RDW κατά τη διάρκεια της νοσηλείας

συσχετίζεται ισχυρά με θάνατο ή επανανοσηλεία στο 1 έτος. Επιπρόσθετα, τονίζουν ότι η μέτρηση του RDW 1 μήνα μετά την έξοδο συντελεί στην καλύτερη διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών με οξεία ΚΑ και καταλήγουν ότι οι επαναλαμβανόμενες μετρήσεις του RDW είναι μια απλή αλλά και οικονομική μέθοδος κατηγοριοποίησης των ασθενών αυτών, με βάση τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα.

Η βραχυχρόνια (30 ημερών θνητότητα) προβλεπτική αξία του RDW μελετήθηκε αναδρομικά από τους Hong και συν. (113), σε 907 ασθενείς που παρουσιάστηκαν στο Τμήμα Επειγόντων περιστατικών με εικόνα οξείας ΚΑ. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι τιμές  $RDW > 14.3\%$  συνοδεύονταν με αυξημένη θνητότητα στις 30 ημέρες. Κατά ανάλογο τρόπο, η μέτρηση του RDW εισόδου σε 128 ασθενείς που εισήχθησαν με εικόνα οξείας ΚΑ, έδειξε ότι αποτελεί αξιόπιστο δείκτη πρόγνωσης, για θάνατο ή επανανοσηλεία για ΚΑ, στους 3 μήνες μετά την έξοδο από την αρχική νοσηλεία, και συσχετίζεται ισχυρά με το NT-proBNP (114).

Το RDW έχει συσχετιστεί με υπερηχογραφικούς δείκτες αυξημένων πιέσεων πλήρωσης της ΑΡ κοιλίας. Συγκεκριμένα, σε 100 ασθενείς με οξεία ΚΑ διαπιστώθηκε συσχέτιση του RDW με το λόγο της πρώιμης διαστολικής ταχύτητας ροής στο χώρο εισόδου της μιτροειδούς προς την πρώιμη διαστολική ταχύτητα του δακτυλίου της μιτροειδούς (Ε/Ή) (89). Επιπρόσθετα, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η μελέτη συσχέτισης του αυξημένου RDW στην εισαγωγή με τη μειωμένη ανταπόκριση στα διουρητικά (115) (οριζόταν ως 3 ημέρες σε ενδοφλέβια (iv) αγωγή σε σταθερή ή αυξημένη δόση) σε 100 ασθενείς που νοσηλεύονταν για οξεία ΚΑ.

Τέλος, σε 1700 ασθενείς που παρουσιάστηκαν αρχικά με οξεία ΚΑ, διερευνήθηκαν αναδρομικά οι μεταβολές του RDW σε σχέση με το χρόνο (longitudinal) σε μη προκαθορισμένους επανελέγχους και σε μέση διάρκεια παρακολούθησης τα 1.5 έτη και διαπιστώθηκε συσχέτιση του RDW με τη θνητότητα καθώς και την ανάπτυξη αναιμίας. Χαρακτηριστικά, οι συγγραφείς υποστήριξαν ότι η προβλεπτική ισχύς του RDW είναι πιο ισχυρή σε απουσία αναιμίας (116).

---

## Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## **B.1 ΣΚΟΠΟΣ**

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση των κλινικών συσχετίσεων του RDW σε ασθενείς που εισάγονται αρχικά με εικόνα οξείας ΚΑ με δείκτες όπως είναι το BNP και η λειτουργική ταξινόμηση κατά NYHA, η εκτίμηση της προγνωστικής του αξίας για θάνατο από οποιαδήποτε αιτίας ή νοσηλείας για ΚΑ και η καταγραφή των μεταβολών του δείκτη αυτού με το χρόνο (longitudinal changes) κατά τη διάρκεια του 1 έτους της παρακολούθησης. Επιπρόσθετα, η μελέτη αυτή αποσκοπεί στην αναζήτηση των παραγόντων που καθορίζουν τις τιμές του RDW κατά την εισαγωγή και στη σύγκριση των διαχρονικών μεταβολών του δείκτη αυτού ανάμεσα στις υποομάδες των ασθενών που παρουσίασαν συμβάματα (θάνατο ή επανανοσηλεία) έναντι αυτών που δεν παρουσίασαν, σε ασθενείς με ΚΑδΚΕ έναντι ΚΑμΚΕ, σε ασθενείς με ΣΔ έναντι αυτών που δεν ήταν σακχαροδιαβητικοί και σε άτομα που ελάμβαναν ή όχι α-MEA .

## **B.2 ΜΕΘΟΔΟΙ**

### **B.2.1 Δείγμα**

Στη προοπτική αυτή μελέτη συμμετείχαν συνολικά 104 διαδοχικοί (consecutive) ασθενείς, (55.8% άνδρες και 44.2% γυναίκες) ηλικίας από 42 έως 97 ετών (μέση ηλικία:  $73.5 \pm 12$  έτη), οι οποίοι αρχικά παρουσιάστηκαν στο τμήμα επειγόντων περιστατικών (ΤΕΠ) με εικόνα οξείας ΚΑ (de novo ΚΑ ή απορρύθμιση χρόνιας ΚΑ). Η συλλογή των ασθενών ξεκίνησε τον Ιούλιο του 2012 και ολοκληρώθηκε τον Απρίλιο του 2015. Η περίοδος παρακολούθησης (follow-up) αφορούσε σταθερά χρονικά σημεία (4, 8 και 12 μήνες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο) και είχε συνολική διάρκεια 1 έτους.

### **B.2.2 Κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού**

Κριτήριο εισαγωγής στη μελέτη ήταν η παρουσία σημείων ή συμπτωμάτων ΚΑ σε διαδοχικούς ασθενείς ηλικίας  $>18$  ετών που προσέρχονταν στο ΤΕΠ των νοσοκομείων που συμμετείχαν στη μελέτη και που τελικά εισάγονταν στο Καρδιολογικό Τμήμα (κλινική ή εντατική) με τη διάγνωση «οξεία ΚΑ». Αντίθετα, από τη μελέτη αποκλείονταν ασθενείς με τιμές  $Hb < 10$  g/dl, με ενεργό καρκίνο, σήψη ή αυτοί που είχαν λάβει για οποιαδήποτε λόγο μεταγγίσεις αίματος.

### **B.2.3 Παράμετροι μέτρησης και διαδικασία λήψης των μετρήσεων**

Η αρχική εκτίμηση των ασθενών περιελάμβανε λήψη ιστορικού και κλινική εξέταση, αιματολογικές εξετάσεις και υπερηχογραφική εκτίμηση. Τα επίπεδα του αιματοκρίτη, της αιμοσφαιρίνης του μέσου όγκου ερυθρών αιμοσφαιρίων (MCV), της μέσης περιεκτικότητας αιμοσφαιρίνης (MCH), της μέσης

πυκνότητας της αιμοσφαιρίνης (MCHC), του RDW, των αιμοπεταλίων (PLT) και των λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) μετρήθηκαν με τη χρήση του Siemens Advia 2120 (Siemens Healthcare Diagnostics, INC, Deerfield, IL, USA) από δείγματα που ελήφθησαν με την απαιτούμενη ποιοτική διαδικασία. Το φυσιολογικό εύρος τιμών του RDW στα εργαστήρια που συμμετείχαν στη μελέτη κυμαινόταν μεταξύ 11.5 έως 14.5% με intra-assay variation της τάξης του 2.38% and inter-assay variation ίση με 1%. Το BNP μετρήθηκε με τη χρήση του Siemens Advia Centaur (Siemens Healthcare Diagnostics, INC, Deerfield, IL, USA), ενώ η γλυκόζη, η ουρία, η κρεατινίνη, η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (SGOT), η αλανική αμινοτρανσφεράση (SGPT), οι ηλεκτρολύτες, η υψηλής ευαισθησίας τροπονίνη (hs - troponine I), το ουρικό οξύ και τα επίπεδα σιδήρου με το Siemens Dimension (Siemens Healthcare Diagnostics, INC, Deerfield, IL, USA). Τέλος, η φερριτίνη, το φυλλικό οξύ, η βιταμίνη B12 και τα επίπεδα ερυθροποιητίνης (EPO) μετρήθηκαν με τη χρήση του Access 2 Leriva (Leriva Diagnostics, SA, Beckman Coulter Immunoassay Systems, USA), ενώ η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) με τη χρήση του Roche Compass Integra 800 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Η υπερηχοκαρδιογραφική εξέταση εκτελούνταν με τη χρήση του μηχανήματος General Electric Vivid 7 (GE Healthcare, Horten, Norway) και ο υπολογισμός του KE με την εφαρμογή της μεθόδου των δίσκων (disks summation technique (117)). Έχοντας υπόψη ότι η μέση διάρκεια ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι 120 ημέρες, η κλινική, αιματολογική και υπερηχοκαρδιογραφική εκτίμηση είχαν προγραμματιστεί να γίνουν κατά την αρχική νοσηλεία του ασθενούς (είσοδος-έξοδος); κατά τη διάρκεια του



προκαθορισμένου επανελέγχου (4,8 και 12 μήνες) και επιπρόσθετα, κατά τη διάρκεια κάθε επανανοσηλείας.

Όλοι οι ασθενείς κατά τη διάρκεια της νοσηλείας και του επανελέγχου ελάμβαναν πλήρη φαρμακευτική αγωγή, με βάση τις Κατευθυντήριες Οδηγίες, εκτός και εάν υπήρχε ενεπιθύμητη ενέργεια ή αντένδειξη σε συγκεκριμένη φαρμακευτική κατηγορία. Το σύνθετο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν θάνατος από οποιαδήποτε αιτιολογία ή επανανοσηλεία λόγω ΚΑ, κατά τη διάρκεια του 1 έτους παρακολούθησης.

#### **B.2.4 Ορισμοί**

Η οξεία ΚΑ ορίζεται ως η αιφνίδια ή προοδευτική έναρξη συμπτωμάτων και σημείων επιδεινούμενης ΚΑ, η οποία οδηγεί σε μη προγραμματισμένη νοσηλεία (6, 8). Η παρουσία διαβήτη καθορίζεται από την ύπαρξη αντιδιαβητικής αγωγής στο ιατρικό ιστορικό του ασθενούς. Παρομοίως, ως υπέρτασικοί και δυσλιπιδαιμικοί χαρακτηρίζονται αυτοί που λαμβάνουν αντιυπερτασική ή υπολιπιδαιμική αγωγή, αντίστοιχα, σύμφωνα με το ιατρικό τους ιστορικό, ενώ ασθενείς με ιστορικό στεφανιαίας νόσου (ΣΝ) αυτοί που βίωσαν ΕΜ (118). Ασθενείς με ΚΑ και ΚΕ  $\geq 50\%$  χαρακτηρίζονται ως ασθενείς με ΚΑ και διατηρημένο ΚΕ (ΚΑδΚΕ), ενώ εκείνοι που έχουν ΚΑ και ΚΕ  $< 50\%$  ανήκουν στη ομάδα της ΚΑ με μειωμένο ΚΕ (ΚΑμΚΕ) (6). Νοσηλεία για ΚΑ οριζόταν ως η νοσηλεία που απαιτούσε τουλάχιστον μια ολονύκτια παραμονή στο νοσοκομείο προκαλούμενη από σημαντική επιδείνωση των συμπτωμάτων και/ή σημείων της ΚΑ που απαιτούσε την ενίσχυση (αύξηση της δόσης ή συχνότητας της χορήγησης των από του στόματος φαρμάκων) ή την έναρξη ενδοφλέβιας θεραπείας για ΚΑ, συμπεριλαμβανομένων των

ινότροπων, διουρητικών ή αγγειοδιασταλτικών, ιδεατά προκαθορισμένων από το εγχειρίδιο των επειγόντων περιστατικών (10).

Το RDW είναι μια απλή παράμετρος της γενικής εξέτασης αίματος και δείκτης της ετερογένειας του μεγέθους των κυκλοφορούντων ερυθρών αιμοσφαιρίων. Προκύπτει από τους αυτόματους αιματολογικούς αναλυτές και εκφράζει το εύρος του μεγέθους των ερυθρών αιμοσφαιρίων (119). Μπορεί να υπολογισθεί διαιρώντας τη σταθερή απόκλιση του όγκου των ερυθροκυττάρων με το MCV και να πολλαπλασιαστεί με το 100 (120).

#### **B.2.5 Κλινικές και εργαστήρια**

Πρόκειται για πολυκεντρική μελέτη, η οποία έλαβε χώρα στις Καρδιολογικές κλινικές του Π.Γ.Ν.Λάρισας και του Γ.Ν.Κωνσταντοπούλειο Αθηνών, ενώ οι αιματολογικές εξετάσεις έγιναν στα αντίστοιχα εργαστήρια των νοσοκομείων αυτών (Αιματολογικό, Βιοχημικό και Μικροβιολογικό Εργαστήριο).

#### **B.2.6 Εγκρίσεις-άδειες**

Η μελέτη αυτή συμμορφώνεται με τις αρχές που έχουν διατυπωθεί στη Διακήρυξη του Ελσίνκι και έχει γίνει αποδεκτή από την επιτροπή δεοντολογίας του πανεπιστημίου. Όλοι οι ασθενείς έχουν υπογράψει γραπτή συναίνεση για την έρευνα.

### B.3 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσες τιμές  $\pm$  σταθερή απόκλιση, (SD), ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως συχνότητες και ποσοστά. Η φυσιολογική κατανομή των συνεχόμενων μεταβλητών εξετάστηκε με τη χρήση γραφικών παραστάσεων και του test των Kolmogorov - Smirnov. Οι διαφορές ανάμεσα στους ασθενείς που εμφάνισαν συμβάματα και μη στην εισαγωγή διερευνήθηκαν με τη χρήση του Students t - test για τις συνεχείς και του Fishers exact test για τις κατηγορικές μεταβλητές.

Η αναζήτηση των σημαντικών προγνωστικών παραγόντων για θάνατο ή επανανοσηλεία στους 12 μήνες μετά την εισαγωγή διενεργήθηκε με τη χρήση της λογαριθμικής παλινδρόμησης (logistic regression). Αρχικά διενεργήθηκε η μονοπαραγοντική ανάλυση, προκειμένου να διερευνηθεί η ανεξάρτητη συσχέτιση της καθεμίας μεταβλητής με τη θνητότητα ή τις επανεισαγωγές. Οι μεταβλητές που εμφάνισαν ισχυρή συσχέτιση με τα δυσμενή συμβάματα προστέθηκαν κατόπιν στην πολυπαραγοντική ανάλυση. Η τελευταία ανέδειξε τους ισχυρούς και ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες του καταληκτικού σημείου της μελέτης. Τα αποτελέσματα της logistic regression ανάλυσης παρουσιάζονται ως λόγοι πιθανοτήτων (odds ratios) και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (confidence Intervals).

Για τη διερεύνηση των μεταβολών του RDW με το χρόνο (longitudinal changes) ένα γραμμικό μεικτό μοντέλο χρησιμοποιήθηκε (Linear Mixed Model). Έγινε προσθήκη στο μοντέλο παραγόντων αλληλεπίδρασης (interaction terms) προκειμένου να ανιχνευθούν οι διαφοροποιήσεις του RDW με το χρόνο τόσο στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης όσο και ανάμεσα στις υποομάδες των ασθενών που μελετήθηκαν.

Προκειμένου να εκτιμηθεί η συσχέτιση ανάμεσα στο RDW και τα ποιοτικά χαρακτηριστικά των ασθενών, χρησιμοποιήθηκε το t-test, ενώ η συσχέτιση ανάμεσα στα ποσοτικά χαρακτηριστικά των ασθενών και το RDW έγινε με την εφαρμογή του συντελεστή (coefficient) του pearson ή spearman. Για την εκτίμηση των παραγόντων που συσχετίζονται ανεξάρτητα με το RDW, διενεργήθηκε πολλαπλή παλινδρόμηση (multiple regression). Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται με συντελεστές (coefficient) και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (confidence intervals). Για παράγοντες με μη κανονική κατανομή, διενεργήθηκε λογαριθμική μετατροπή. Οι τιμές των πιθανοτήτων (p values) ήταν αμφίπλευρες (two-sided), με τιμές μικρότερες του 0.05 να θεωρούνται στατιστικά σημαντικές. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο STATA v.12.

## **B.4 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

### **B.4.1 Βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης**

Ο πληθυσμός αποτελούνταν από 104 διαδοχικούς ασθενείς ηλικίας 42 έως 97 ετών (μέση ηλικία  $73.5 \pm 12$  έτη) με μέση τιμή ΚΕ της αριστερής κοιλίας  $38.9 \pm 14.7\%$ , οι οποίοι εισήχθησαν με τη διάγνωση της οξείας ΚΑ. Σχεδόν οι μισοί από αυτούς ήταν γυναικείου φύλου (46.2%), ενώ η πλειοψηφία είχε χαμηλό ΚΕ (62.5%). Η υπέρταση ήταν η πιο συχνή συννοσηρότητα, ακολουθούμενη από την κολπική μαρμαρυγή, το έμφραγμα μυοκαρδίου και το σακχαρώδη διαβήτη. Οι ασθενείς που προσήλθαν στο ΤΕΠ ελάμβαναν πιο συχνά διουρητική αγωγή και β-αποκλειστές, ενώ σχεδόν οι μισοί από αυτούς

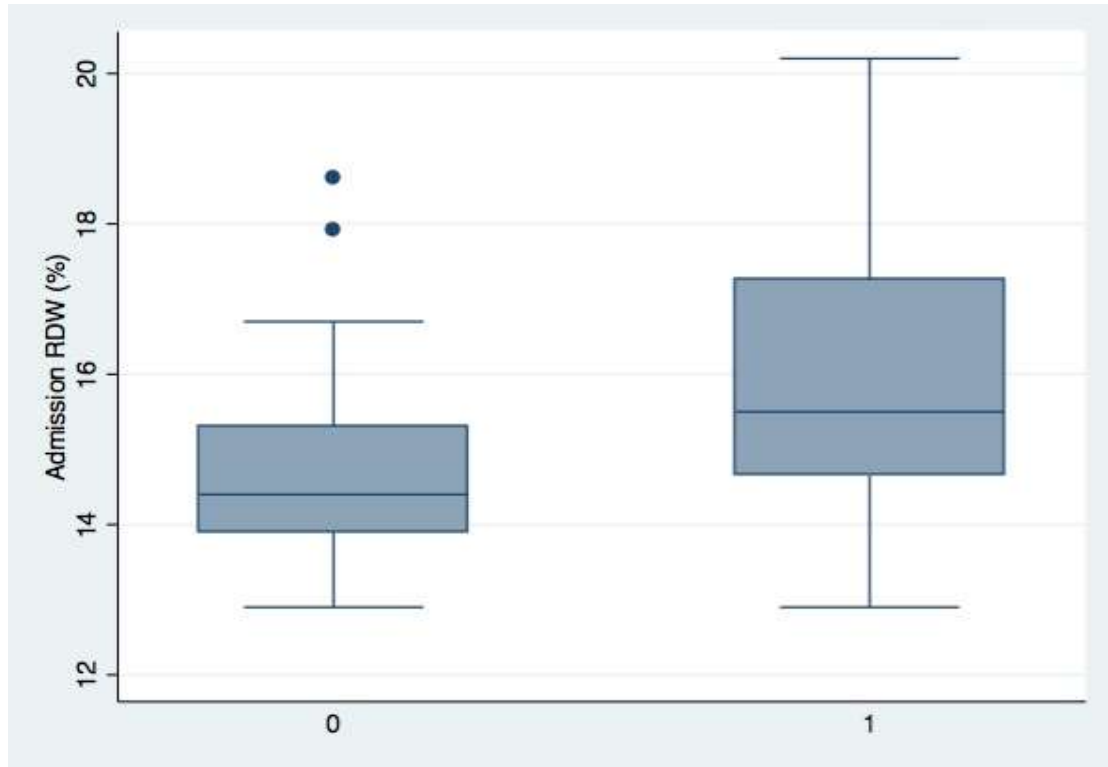
ελάμβαναν α-MEA και ακόμη λιγότεροι ανταγωνιστές των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών.

Τα βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης ανάλογα με την παρουσία ή όχι συμβαμάτων στο 1 έτος της παρακολούθησης παρουσιάζονται στον **Πίνακα 12**. Το σύνθετο καταληκτικό σημείο (θανάτου οποιασδήποτε αιτιολογίας ή επανανοσηλείας για ΚΑ) παρουσιάστηκε στο 44.2% των ασθενών. Πιο συγκεκριμένα, το 23.1% των ασθενών απεβίωσε ενώ το 29.8% επανανοσηλεύτηκε για ΚΑ. Οι ασθενείς που παρουσίασαν συμβάματα έπασχαν πιο συχνά από στεφανιαία νόσο ( $p=0.012$ ), είχαν χειρότερη νεφρική λειτουργία ( $p=0.008$  για την ουρία και  $p=0.013$  για τις τιμές της κρεατινίνης) και παρουσίαζαν υψηλότερα επίπεδα ερυθροποιητίνης (EPO) ( $p=0.001$ ) έναντι των ασθενών που ήταν ελεύθεροι συμβαμάτων. Από την άλλη μεριά, ασθενείς που δεν εμφάνισαν δυσμενή συμβάματα κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης ήταν περισσότερο υπέρτασικοί ( $p<0.0001$ ), είχαν υψηλότερες τιμές αιμοσφαιρίνης ( $p=0.02$ ) και νατρίου ( $p=0.036$ ) και χαμηλότερες τιμές γλυκόζης και RDW ( $p=0.041$  και  $p=0.002$  αντίστοιχα) (**Εικόνα 5**).

Αξιοσημείωτα, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ανάμεσα στις 2 ομάδες των ασθενών όσον αφορά το ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, δυσλιπιδαιμίας και κολπικής μαρμαρυγής. Ομοίως δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σχετικά με τη χρήση β-αποκλειστών, διουρητικών της αγκύλης και ανταγωνιστών των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών καθώς και αιματολογικές παραμέτρους, όπως ο αιματοκρίτης, τα λευκά αιμοσφαίρια, τα αιμοπετάλια, το MCV, το MCH, το MCHC, το κάλιο, το ουρικό οξύ, ο σίδηρος,

η φερριτίνη, η βιταμίνη B12, το φυλλικό οξύ, οι τρανσαμινάσες, η CRP και το BNP.

**Εικόνα 5.** Σύγκριση του RDW εισαγωγής σε ασθενείς που παρουσίασαν έναντι αυτών που δεν εμφάνισαν το σύνθετο καταληκτικό σημείο



p-value=0.002

**Πίνακας 12.** Τα χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την είσοδο, ανάλογα με την εμφάνιση ή όχι του σύνθετου καταληκτικού σημείου

	Ασθενείς με συμβάματα (N = 46)	Ασθενείς χωρίς συμβάματα (N = 58)	Στατιστική σημαντικότητα (p-value)
Μεταβλητές	N (%)	N (%)	
Τύπος ΚΑ ΚΑμΚΕ ΚΑδΚΕ	33 (71.7) 13 (28.3)	32 (55.2) 26 (44.8)	0.195
Φύλο Άρρεν Θήλυ	30 (65.2) 16 (34.8)	28 (48.3) 30 (51.7)	0.084
Ιστορικό υπέρτασης	18 (39.1)	47 (81)	<b>&lt;0.0001</b>
Ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη	21 (45.7)	21 (36.2)	0.330
Ιστορικό δυσλιπιδαιμίας	19 (41.3)	23 (39.7)	0.865
Ιστορικό Κολπικής Μαρμαρυγής	23 (50)	29 (50)	1.000
Ιστορικό Στεφανιαίας Νόσου	28 (60.9)	21 (36.2)	<b>0.012</b>
<u><b>ΝΥΗΑ λειτουργική τάξη (εισαγωγή)</b></u>			
II	-	3 (5.2)	0.218
III	15 (32.6)	22 (37.9)	
IV	31 (67.4)	33 (56.9)	
B-blockers	37 (80.4)	42 (72.4)	0.342
α-MEA	14 (30.4)	40 (69)	<b>&lt;0.0001</b>
Διουρητικά της αγκύλης	43 (93.5)	48 (82.8)	0.101
Ανταγωνιστές των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών	20 (43.5)	22 (37.9)	0.567
Κλάσμα εξώθησης < 50%	33 (71.7)	32 (55.17)	0.083



Τροπονίνη υψηλής ευαισθησίας (>0.04 mg/mL)	13 (28.3)	14 (24.1)	0.634
	<b>Μέση τιμή ±Σταθερή απόκλιση</b>	<b>Μέση τιμή ±Σταθερή απόκλιση</b>	
Αιματοκρίτης (%)	39.6±3.9	40.8±4.9	0.181
Αιμοσφαιρίνη (mg/dL)	12.3±1.4	13.1±1.6	<b>0.02</b>
MCV (fl)	87.691±9.489	87.326±6.527	0.821
MCH (pg)	27.657±3.736	27.994±2.722	0.603
MCHC (g/dL)	31.457±1.457	32.015±1.464	0.06
RDW (%)	15.8±1.8	14.7±1.1	<b>&lt;0.0001</b>
K <sup>+</sup> (mmol/L)	4.3±0.6	4.4±0.5	0.368
Ουρικό οξύ (mg/dL)	7.3±2.2	7.2±2.2	0.892
	<b>Διάμεση τιμή (εκατοστημόρια 25<sup>0</sup>-75<sup>0</sup>)</b>	<b>Διάμεση τιμή (εκατοστημόρια 25<sup>0</sup>-75<sup>0</sup>)</b>	
Σίδηρος (mg/dL)	42.5 (31.7-57.2)	47 (33-67)	0.227
Φερριτίνη (ng/mL)	53 (32.1-88)	60 (23.1-103)	1.000
B12 (pg/mL)	288 (196-500)	250 (178.5-322.5)	0.067
Φυλλικό οξύ (ng/mL)	7.2 (5.6-9.5)	6.5 (5.1-9.7)	0.406
Σάκχαρο (mg/dL)	147.5 (115.7-199.5)	121 (108.2-174)	<b>0.041</b>
Ερυθροποιητίνη (mIU/mL)	17.7 (11.6-42.6)	12 (6.3-18.4)	<b>0.001</b>
Ουρία (mg/dL)	61.5 (43.5-83.7)	47 (35.7-65.7)	<b>0.008</b>
Κρεατινίνη (mg/dL)	1.25 (1-1.6)	1.1 (0.8-1.5)	<b>0.013</b>
SGOT (IU/L)	30 (20-46.2)	27 (21.7-39)	0.682
SGPT (IU/L)	36 (28-49.5)	35 (26.5-49)	0.628
Na <sup>+</sup> (mmol/L)	137.5 (132-141)	139.5 (135.7-141)	<b>0.036</b>

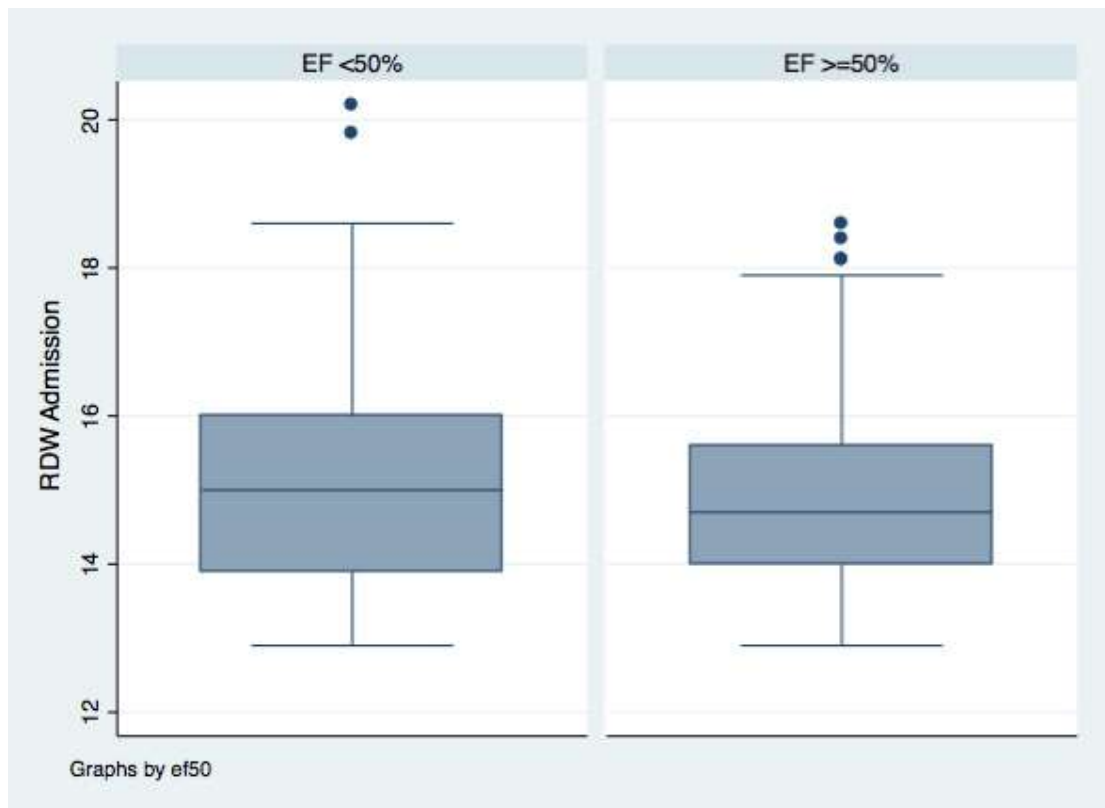
<b>CRP (mg/L)</b>	10.4 (3.5-22.8)	7.5 (3.3-15.9)	0.252
<b>Αιμοπετάλια (<math>10^3/\text{mm}^3</math>)</b>	235 (198.5-306.25)	246.5 (191-306.75)	0.766
<b>Λευκά αιμοσφαίρια (<math>10^3/\text{mm}^3</math>)</b>	8.6 (6.97-11.225)	9 (7.3-11.775)	0.301
<b>BNP (pg/mL)</b>	411.8 (293.6-867.4)	367.8 (188.5-823.6)	0.377
<b>Σωματικό Βάρος (kg)</b>	75.5 (67.7-85.5)	79.5 (69.5-95)	0.257
RDW: Εύρος Κατανομής Ερυθρών Αιμοσφαιρίων, Na <sup>+</sup> : Νάτριο, K <sup>+</sup> : Κάλιο, CRP: C-Αντιδρώσα Πρωτεΐνη, BNP: Εγκεφαλικό Νατριουρητικό Πεπτίδιο, MCV: Μέσος Όγκος Ερυθρών, MCH: Μέση Πυκνότητα Αιμοσφαιρίνης, MCHC: Μέση Περιεκτικότητα Αιμοσφαιρίνης, SGOT: Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, SGPT: Αλανινική αμινοτρανσφεράση			

#### B.4.2 Συσχετίσεις RDW με δείκτες κλινικής βαρύτητας

Το Spearman rho test ανέδειξε ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στις τιμές εισόδου του RDW και του BNP στους ασθενείς της μελέτης (Spearman rho: 0.351,  $p < 0.001$ ). Πιο συγκεκριμένα, υψηλές τιμές BNP σχετίζονται με υψηλές τιμές του RDW. Αντιθέτως, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στο ΚΕ της αριστερής κοιλίας ως ποιοτικής μεταβλητής ( $\geq 50\%$  έναντι  $< 50\%$ ) και το RDW στην εισαγωγή των ασθενών ( $p = 0.452$ ) (**Εικόνα 6**). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η συσχέτιση μεταξύ της λειτουργικής ταξινόμησης NYHA και του RDW, καθώς υψηλότερες τιμές RDW αντιστοιχούν σε υψηλότερη κλάση κατά NYHA. Πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς με οξεία ΚΑ και λειτουργική ταξινόμηση NYHA IV στην είσοδο παρουσιάζουν σημαντικά υψηλότερες τιμές RDW σε σύγκριση με αυτούς που ανήκουν στη λειτουργική τάξη NYHA III (**Εικόνα 7**).

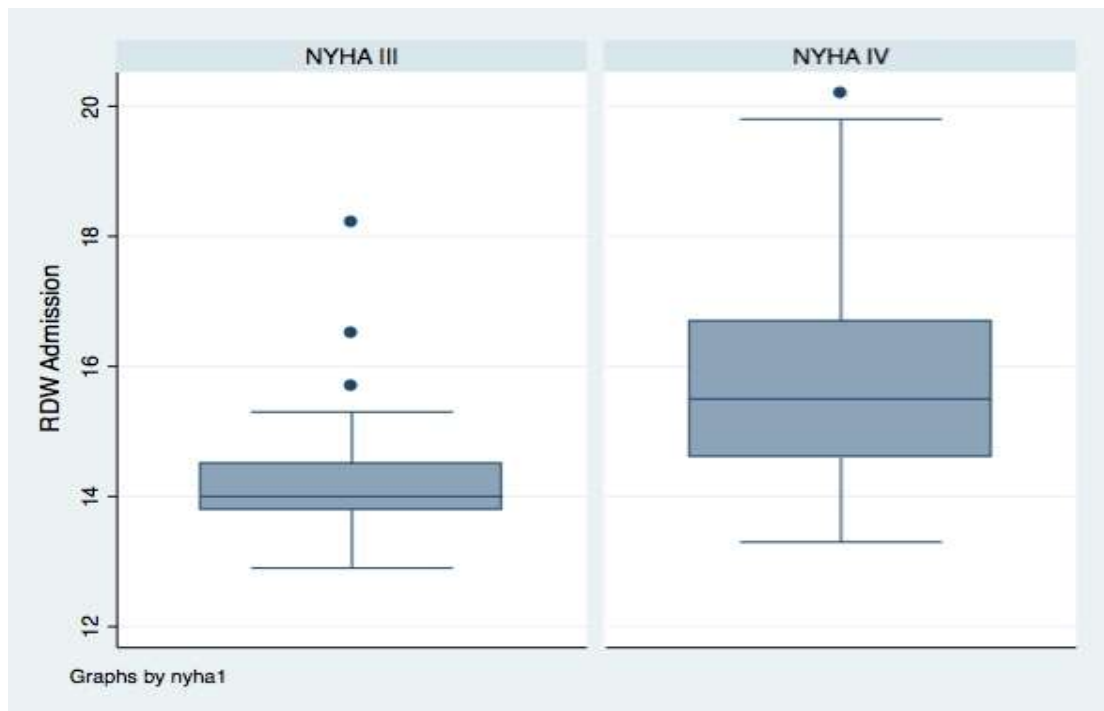
Η παλινδρομική ανάλυση (Regression analysis) αναδεικνύει μη ουσιώδη μεταβολή του RDW κατά την είσοδο και την έξοδο των ασθενών που νοσηλεύτηκαν για οξεία ΚΑ (Παλινδρομική εξίσωση:  $RDW_{\text{εξόδου}} = -0,4522 + 1,005 RDW_{\text{εισόδου}}$ ,  $R\text{-Sq (σταθμισμένο)} = 91,9\%$ ). Το αποτέλεσμα αυτό αναπαριστάται γραφικά στην **Εικόνα 8**, όπου διαπιστώνεται πρακτικά η ταύτιση των τιμών του RDW εισόδου και εξόδου.

**Εικόνα 6.** Συσχέτιση του RDW εισόδου με το ΚΕ της αριστερής κοιλίας



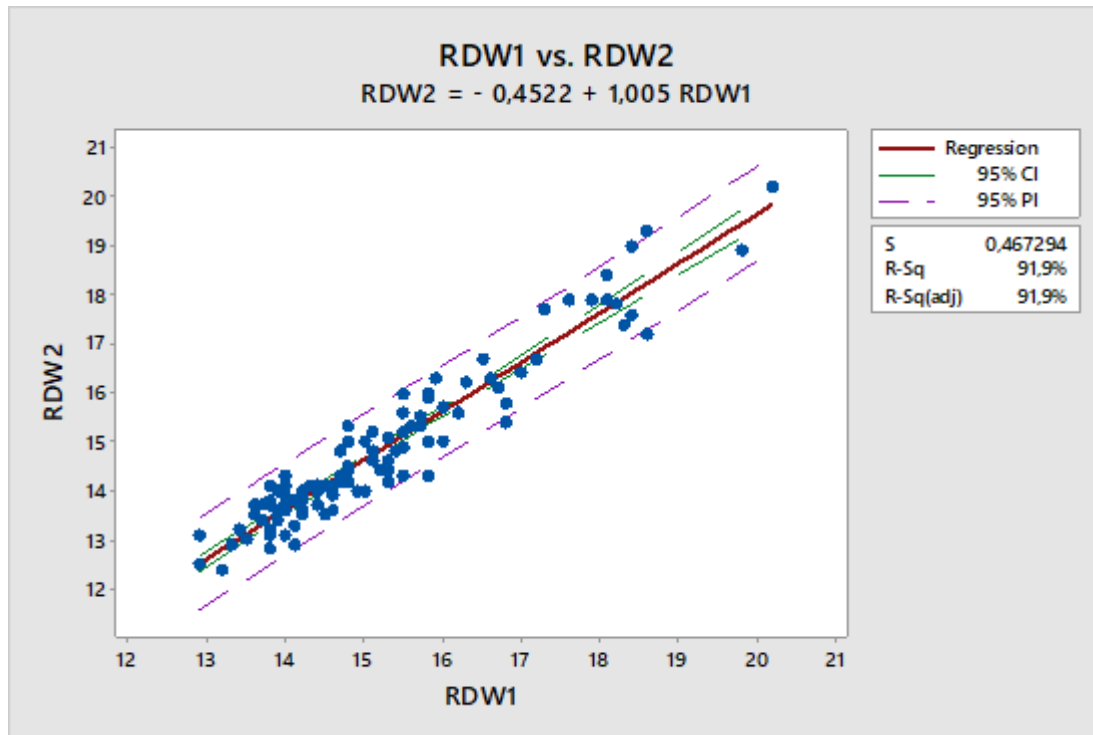
p-value=0.452

**Εικόνα 7.** RDW εισόδου σε ασθενείς με NYHA III και IV οξεία ΚΑ



p-value<0.01

**Εικόνα 8.** Γραφική απεικόνιση της κατανομής των τιμών του RDW εισόδου και εξόδου



RDW εισόδου-εξόδου: Rsq (adj) = 91.9%

#### **B.4.3 Παράγοντες από τους οποίους επηρεάζεται το RDW**

Ο Πίνακας 13 παρουσιάζει τη συσχέτιση ανάμεσα στις τιμές του RDW κατά την είσοδο και των χαρακτηριστικών των ασθενών. Στατιστικά σημαντική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ του RDW και του ιστορικού υπέρτασης ( $p=0.004$ ), των  $\alpha$ -MEA ( $p=0.001$ ) και των Ανταγωνιστών των Υποδοχέων των Αλατοκορτικοειδών ( $p=0.022$ ). Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με ιστορικό υπέρτασης και αυτοί που λαμβάνουν  $\alpha$ -MEA έχουν χαμηλότερες τιμές RDW (μέσες τιμές 14.84 και 14.74 αντίστοιχα) έναντι αυτών που δεν υποφέρουν από υπέρταση και δεν λαμβάνουν  $\alpha$ -MEA (μέσες τιμές 15.83 και 15.72 αντίστοιχα). Επιπρόσθετα, οι ασθενείς που λαμβάνουν Ανταγωνιστές των Υποδοχέων των Αλατοκορτικοειδών έχουν υψηλότερες τιμές RDW έναντι αυτών που δεν λαμβάνουν αυτή την κατηγορία φαρμάκων (μέσες τιμές 15.63 έναντι 14.92 αντίστοιχα).

**Πίνακας 13.** Συσχετίσεις μεταξύ του RDW και των χαρακτηριστικών των ασθενών

	<b>RDW</b> Μέση τιμή (Σταθερή απόκλιση)	<b>Στατιστική σημαντικότητα (p-value)</b>
<b>Ιστορικό υπέρτασης</b>		<b>0,004</b>
Όχι	15.83 (1.81)	
Ναι	14.84 (1.27)	
<b>Ιστορικό Σακχ. Διαβήτη</b>		0,754
Όχι	15.25 (1.64)	
Ναι	15.15 (1.46)	
<b>Ιστορικό δυσλιπιδαιμίας</b>		0,078
Όχι	15.43 (1.61)	
Ναι	14.88 (1.45)	
<b>Ιστορικό κολπ. Μαρμαρυγής</b>		0,238
Όχι	15.03 (1.42)	
Ναι	15.39 (1.68)	
<b>Ιστορικό Στεφανιαίας Νόσου</b>		0,589
Όχι	15.29 (1.62)	
Ναι	15.12 (1.51)	
<b>Β-αποκλειστές</b>		0,124
Όχι	15.63 (1.64)	
Ναι	15.08 (1.52)	
<b>α-MEA</b>		<b>0,001</b>
Όχι	15.72 (1.68)	
Ναι	14.74 (1.29)	
<b>Διουρητικά αγκύλης</b>		0,071
Όχι	14.48 (1.24)	
Ναι	15.31 (1.58)	
<b>Ανταγωνιστές των Υποδοχέων των Αλατοκορτικοειδών</b>		<b>0,022</b>
Όχι	14.92 (1.42)	
Ναι	15.63 (1.68)	



## **Συσχέτιση ανάμεσα στις συνεχείς μεταβλητές και το RDW (μονοπαράγοντική ανάλυση)**

Ο Πίνακας 14 παρουσιάζει τις συσχετίσεις μεταξύ των αιματολογικών εργαστηριακών μεταβλητών και του RDW. Στατιστικά σημαντική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ του RDW και της αιμοσφαιρίνης ( $p < 0.001$ ), του MCV ( $p = 0.016$ ), του MCH ( $p < 0.001$ ), του MCHC ( $p < 0.001$ ), της συστολικής αρτηριακής πίεσης ( $p = 0.020$ ), της βιταμίνης B12 ( $p = 0.007$ ), του BNP ( $p < 0.001$ ), της CRP ( $p = 0.004$ ), της ουρίας ( $p < 0.001$ ), της ερυθροποιητίνης ( $p < 0.001$ ), της κρεατινίνης ( $p = 0.011$ ) και του σιδήρου ( $p < 0.001$ ). Πιο συγκεκριμένα, η αύξηση της αιμοσφαιρίνης, του MCV, του MCH, της MCHC, της συστολικής αρτηριακής πίεσης και του σιδήρου συνοδεύεται από μείωση του RDW (αρνητικοί συντελεστές). Αντιθέτως, η αύξηση της βιταμίνης B12, του BNP, της CRP, της ουρίας, της κρεατινίνης και της ερυθροποιητίνης συνοδεύεται από αύξηση του RDW (θετικοί συντελεστές).

**Πίνακας 14.** Συσχετίσεις μεταξύ των αιματολογικών εργαστηριακών παραμέτρων και του RDW

Παράμετροι	Συντελεστής συσχέτισης με το RDW	Στατιστική σημαντικότητα (p-value)
Καρδιακή συχνότητα (σφ/min)	0.115	0.254
Αιματοκρίτης (%)	-0.187	0.110
Αιμοσφαιρίνη (mg/dL)	-0.360	<b>&lt;0.001</b>
Ουρικό οξύ (mg/dL)	0.141	0.157
MCV (fl)	-0.240	<b>0.016</b>
MCH (pg)	-0.360	<b>&lt;0.001</b>
MCHC (g/dL)	-0.584	<b>&lt;0.001</b>
Συστολική αρτηριακή πίεση (mm Hg)	-0.233	<b>0.020</b>
Φερριτίνη (ng/mL)	-0.141	0.165
B12 (pg/mL)	0.276	<b>0.007</b>
BNP (pg/mL)	0.351	<b>&lt;0.001</b>
CRP (mg/L)	0.290	<b>0.004</b>
Ουρία (mg/dl)	0.363	<b>&lt;0.001</b>
Ερυθροποιητίνη (mIU/mL)	0.508	<b>&lt;0.001</b>
Κρεατινίνη (mg/dL)	0.249	<b>0.011</b>
SGOT (IU/L)	0.061	0.535
SGPT (IU/L)	0.046	0.648
Σίδηρος (mg/dL)	-0.376	<b>&lt;0.001</b>
WBC( $10^3/\text{mm}^3$ )	-0.033	0.736
Φυλλικό οξύ (ng/mL)	-0.031	0.764
Σωματικό βάρος (kg)	-0.092	0.354

### Πολλαπλή Παλινδρόμηση (Πολυπαραγοντική ανάλυση)

Διενεργήθηκε πολλαπλή παλινδρόμηση (Multiple regression) προκειμένου να διερευνηθούν οι παράγοντες που ανεξάρτητα συσχετίζονται με το RDW. Οι στατιστικά σημαντικοί παράγοντες, όπως προέκυψαν από τη μονοπαραγοντική ανάλυση, προστέθηκαν στο τελικό μοντέλο. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον **Πίνακα 15**. Συμπεραίνουμε ότι το MCHC και η βιταμίνη B12 είναι οι μόνοι παράγοντες που σχετίζονται ανεξάρτητα με το RDW ( $p < 0.001$  and  $p = 0.023$  αντίστοιχα). Πιο συγκεκριμένα, 1 % αύξηση του MCHC σχετίζεται με σημαντική μείωση του RDW κατά 0.347 μονάδες. Επιπρόσθετα, 1 % αύξηση της βιταμίνης B12 σχετίζεται με σημαντική αύξηση του RDW κατά 0.011 μονάδες.

**Πίνακας 15.** Πολλαπλή παλινδρόμηση

	<b>β coef (95% CI)</b>	<b>p-value</b>
<b>Ιστορικό υπέρτασης</b>		
Όχι	Ref. Cat.	
Ναι	-0.371 (-1.118-0.377)	0.327
<b>α-MEA</b>		
Όχι	Ref. Cat.	
Ναι	0.065 (-0.671-0.801)	0.862
<b>Διουρητικά της αγκύλης</b>		
Όχι	Ref. Cat.	
Ναι	0.155 (-0.586-0.897)	0.678
<b>Ανταγωνιστές των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών</b>		
Όχι	Ref. Cat.	
Ναι	0.262 (-0.244-0.768)	0.306
<b>Αιμοσφαιρίνη (mg/dL)</b>	0.008 (-0.178-0.194)	0.932
<b>MCV (fl)</b>	-0.057 (-0.127-0.014)	0.115
<b>MCH (pg)</b>	-0.005 (-0.119 - 0.017)	0.142
<b>MCHC (g/dL)</b>	-0.347 (-0.487--0.207)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Συστολική αρτηριακή πίεση (mm Hg)</b>	-0.023 (-0.058-0.013)	0.203
<b>B12 (pg/mL)</b>	0.011 (0.002-0.021)	<b>0.023</b>
<b>BNP (pg/mL)</b>	0.002 (-0.004-0.008)	0.523
<b>CRP (mg/L)</b>	0.003 (-0.002-0.008)	0.272
<b>Ουρία (mg/dl)</b>	0.003 (-0.012-0.019)	0.685
<b>Ερυθροποιητίνη (mIU/mL)</b>	0.005 (-0.002-0.012)	0.163
<b>Κρεατινίνη (mg/dL)</b>	0.012 (-0.007-0.031)	0.195
<b>Σίδηρος (mg/dL)</b>	0.006 (-0.009-0.02)	0.438

#### **B.4.4 Το RDW ως προγνωστικός δείκτης στην ΚΑ**

Το RDW εισόδου, σαν ποσοτική μεταβλητή, αποτέλεσε στη μελέτη μας ισχυρό και ανεξάρτητο παράγοντα πρόγνωσης για θάνατο ή επανανοσηλεία, στη διάρκεια του 1 έτους παρακολούθησης. Για την ακρίβεια, η μονοπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι 1% αύξηση του RDW κατά την εισαγωγή των ασθενών αντιστοιχούσε σε 1.8 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για δυσμενή συμβάματα (OR: 1.88, 95%CI (1.39-2.61),  $p < 0.001$ ). Η πολυπαραγοντική ανάλυση ανέδειξε την υψηλή προγνωστική αξία του RDW εισόδου, μετά από στάθμιση (adjustment) για τις άλλες σημαντικές παραμέτρους όπως είναι το ΚΕ της αριστερής κοιλίας και η θεραπεία με α-MEA (Adjusted OR: 1.67, 95%CI (1.18-2.38),  $p = 0.016$ ). Το BNP στην είσοδο παρουσίασε πτωχή προγνωστική αξία, όσον αφορά το καταληκτικό σημείο της μελέτης, σε αντίθεση με το BNP εξόδου ( $p = 0.5$  και  $0.001$  αντίστοιχα).

Παρόμοια αποτελέσματα αποκάλυψε και η μονοπαραγοντική ανάλυση, λαμβάνοντας υπόψη το RDW ως ποιοτική μεταβλητή με όριο το 14.5%. Πιο συγκεκριμένα, ασθενείς με οξεία ΚΑ και τιμή RDW  $>14.5\%$  στη είσοδο είχαν περίπου 4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να παρουσιάσουν το σύνθετο καταληκτικό σημείο της μελέτης έναντι αυτών που είχαν RDW  $\leq 14.5\%$  (OR: 4.16, 95%CI (1.74-9.91),  $p = 0.001$ ). Επιπρόσθετα, η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι ασθενείς με αυξημένες τιμές RDW στην είσοδο είχαν περίπου 3.5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για θάνατο ή επανανοσηλεία, μετά από στάθμιση για τους άλλους στατιστικά σημαντικούς παράγοντες και συγκεκριμένα το ΚΕ της αριστερής κοιλίας και τη θεραπεία με α-MEA. (Adjusted OR: 3.53, 95%CI (1.27-9.81),  $p = 0.016$ ).

#### **B.4.5 Οι μεταβολές του RDW σε σχέση με το χρόνο (longitudinal changes)**

Η ανάλυση των μεταβολών του RDW σε σχέση με το χρόνο (longitudinal analysis), όσον αφορά τον συνολικό πληθυσμό των ασθενών της μελέτης, μετά την έξοδο από την αρχική νοσηλεία (δηλ. στην έξοδο και στους 4, 8 και 12 μήνες της παρακολούθησης) ανέδειξε μη στατιστικά σημαντική σημαντικότητα αυτών, μετά από στάθμιση για την τιμή εισόδου του RDW **(Εικόνα 9)**.

Η σύγκριση των μεταβολών του RDW σε σχέση με το χρόνο ανάμεσα στις ομάδες των ασθενών που παρουσίασαν δυσμενή συμβάματα και αυτών που δεν παρουσίασαν έδειξε να είναι στατιστικά σημαντική όταν δεν υπήρχε στάθμιση για το RDW εισαγωγής (Σύμβαμα (θάνατος/επανανοσηλεία):  $r = 0.46$ ,  $p = 0.069$  (μη σταθμισμένο  $p < 0.001$ ). Όμως, η διαφορά αυτή έπαψε να είναι σημαντική όταν γινόταν στάθμιση για την τιμή του RDW εισόδου (Αλληλεπίδραση (χρόνος#σύμβαμα)  $p \text{ value} = 0.349$  (σταθμισμένο για το RDW εισαγωγής)) **(Εικόνα 10)**.

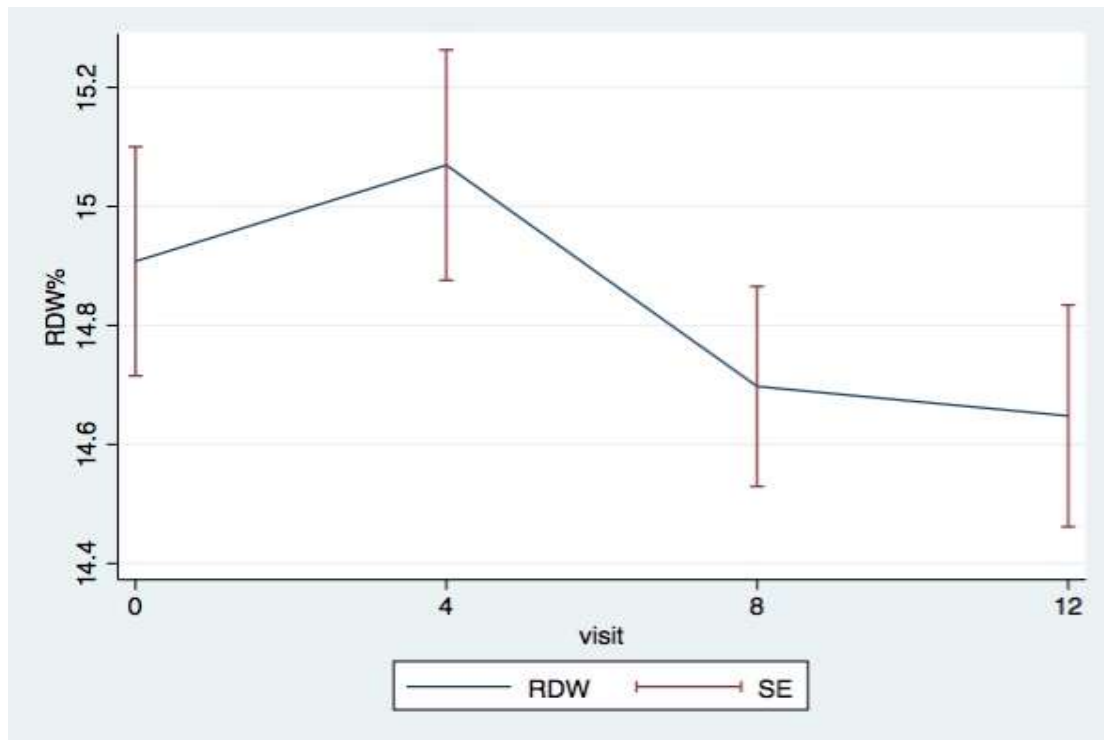
Παρότι το ΚΕ της αριστερής κοιλίας αποτελεί ισχυρό προγνωστικό δείκτη ανεπιθύμητων συμβαμάτων στη μελέτη μας, δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά, μετά την έξοδο, στις χρονικές μεταβολές του RDW ανάμεσα στους ασθενείς με ΚΑμΚΕ και ΚΑδΚΕ κατά το χρονικό διάστημα του ετήσιου επανελέγχου (Αλληλεπίδραση (χρόνος#κλάσμα εξώθησης)  $p \text{ value} = 0.978$  (σταθμισμένο για το RDW εισαγωγής)) **(Εικόνα 11)**.

Η ανάλυση των μεταβολών του RDW διαχρονικά ανέδειξε στατιστική σημαντικότητα στην αλληλεπίδραση μεταξύ του RDW και του σακχαρώδους διαβήτη ( $p$ -αλληλεπίδρασης  $= 0.038$ ), από την έξοδο των ασθενών μέχρι και το

1 έτος μετά από αυτήν. Συνεπώς, οι μεταβολές του RDW διέφεραν ανάμεσα στους ασθενείς με και χωρίς σακχαρώδη διαβήτη. Οι διαβητικοί ασθενείς είχαν χαμηλότερες τιμές RDW στην έξοδο, αλλά κατέληξαν να έχουν υψηλότερες τιμές 1 έτος μετά (**Εικόνα 12**).

Η παρουσία των α-MEA στην φαρμακευτική αγωγή των ασθενών της μελέτης φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά τις μεταβολές του RDW σε σχέση με το χρόνο. Για την ακρίβεια, οι ασθενείς υπό α-MEA είχαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές RDW έναντι αυτών που δεν ελάμβαναν αυτή την κατηγορία φαρμάκων ( $p\text{ value}=0.045$ , σταθμισμένο για το RDW εισαγωγής) (**Εικόνα 13**).

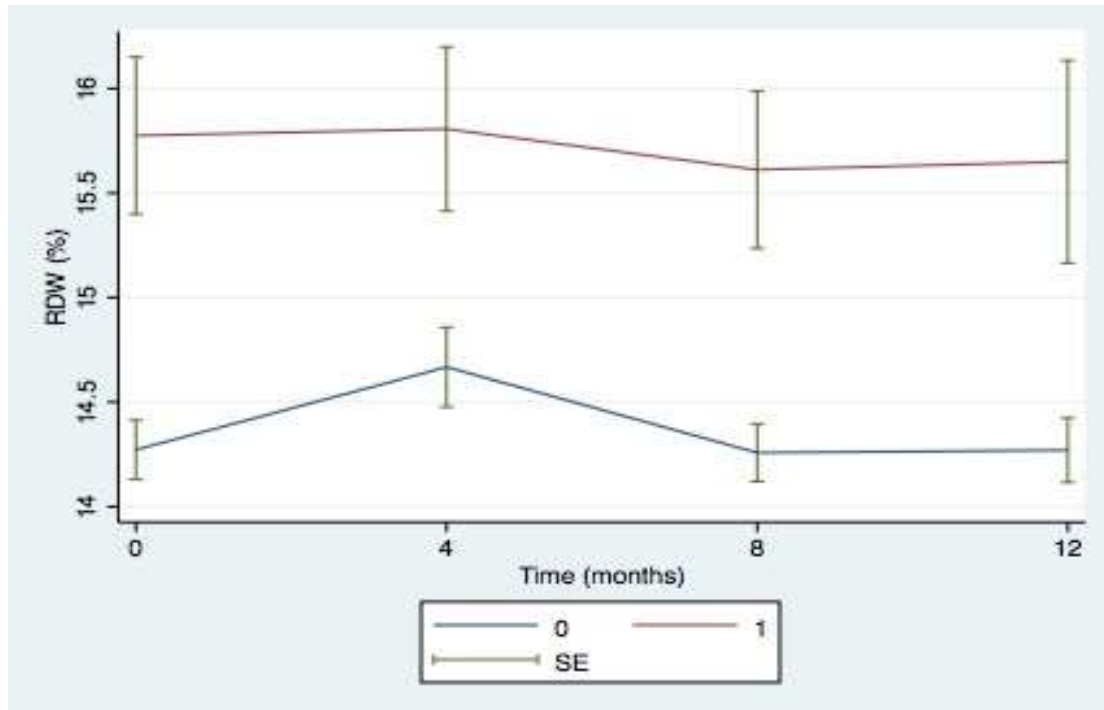
**Εικόνα 9.** Μεταβολές του RDW σε σχέση με το χρόνο, μετά την έξοδο, στον συνολικό πληθυσμό



p value=0.794 σταθμισμένο για το RDW εισαγωγής

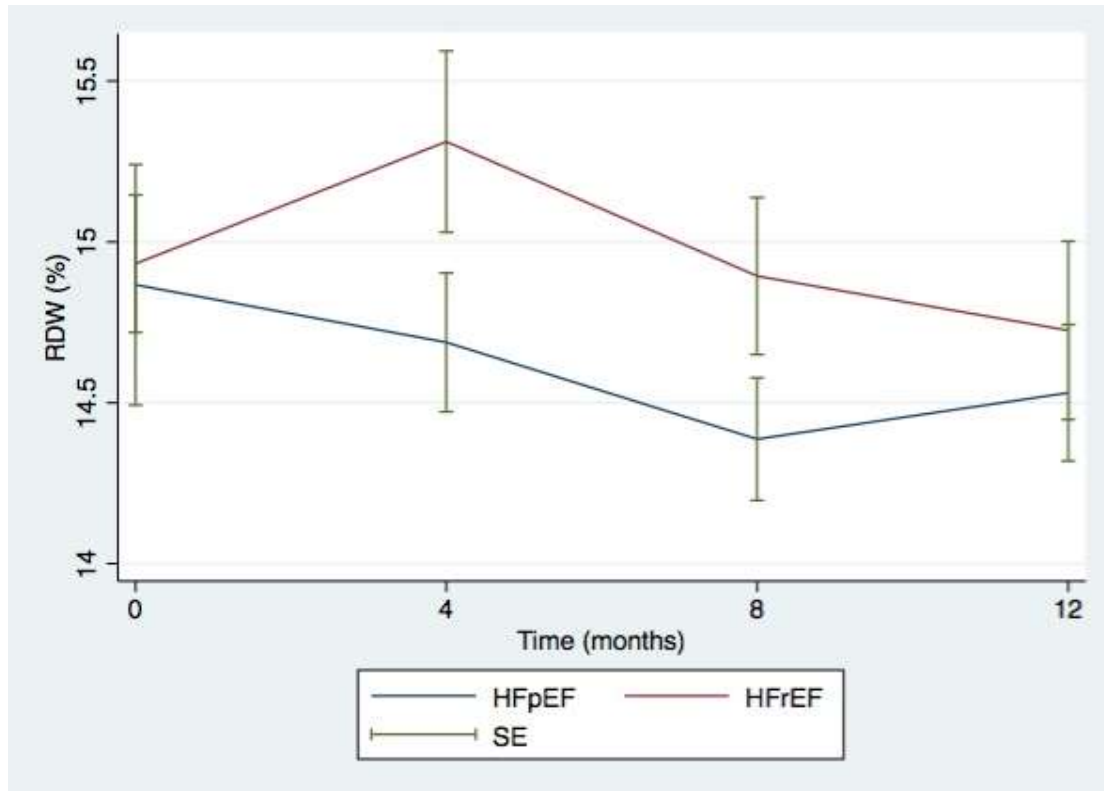


**Εικόνα 10.** Διαχρονικές μεταβολές του RDW σε ασθενείς με δυσμενή συμβάματα και μη



Σύμβαμα (θάνατος/επανενοσηλεία):  $r=0.46$ ,  $p=0.069$  (μη σταθμισμένο  $p<0.001$ )  
Αλληλεπίδραση (χρόνου#συμβάματος)  $p\text{ value}=0.349$  (σταθμισμένο για το RDW εισαγωγής)

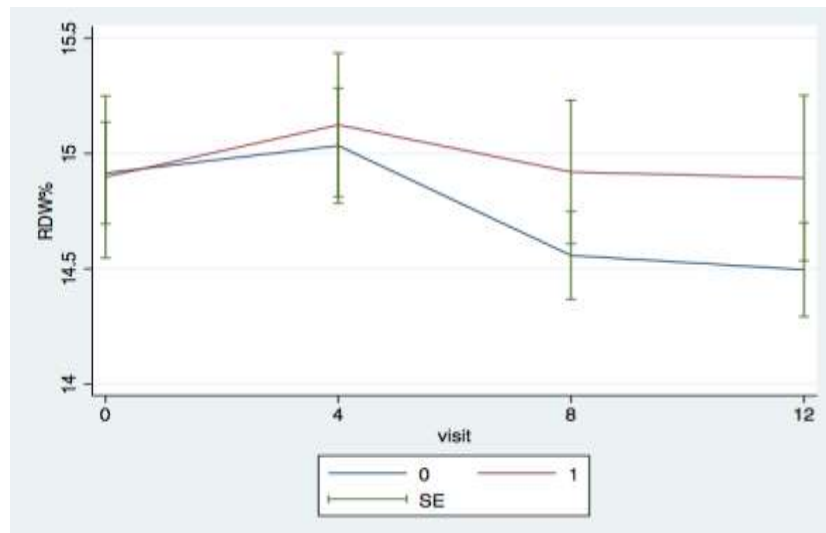
**Εικόνα 11.** Μεταβολές του RDW σε σχέση με το χρόνο σε ασθενείς με ΚΑμΚΕ έναντι αυτών με ΚΑδΚΕ



Αλληλεπίδραση (χρόνος#κλάσμα εξώθησης)  $p$  value=0.978 (σταθμισμένο για το RDW εισαγωγής)

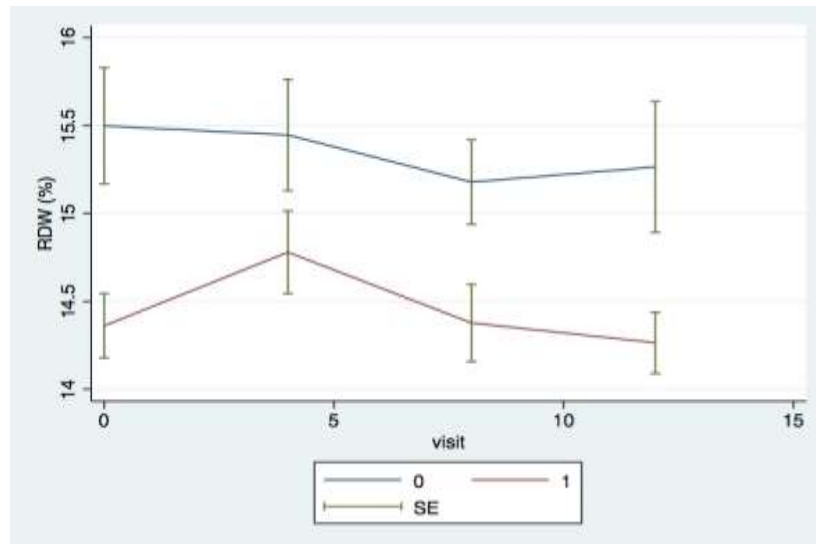
**Εικόνα 12.** Μεταβολές του RDW με το χρόνο σε διαβητικούς και μη ασθενείς

## Longitudinal RDW change post-discharge in pts with and without diabetes



Interaction (time#diabetes) p value: 0.038 (adjusted for admission RDW)

**Εικόνα 13.** Μεταβολές του RDW σε ασθενείς που λαμβάνουν α-MEA έναντι αυτών που δεν λαμβάνουν



$p$ -value=0.045, σταθμισμένο για το RDW εισόδου

## B.5 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη κατέδειξε την ισχυρή προγνωστική αξία του RDW εισαγωγής σε ασθενείς που εισάγονται με τη διάγνωση της οξείας ΚΑ και την συσχέτιση αυτού με δείκτες κλινικής βαρύτητας όπως το BNP και η λειτουργική ταξινόμηση NYHA. Κατόπιν, διερευνήθηκαν οι ανεξάρτητοι παράγοντες των τιμών του RDW στην είσοδο, όπου βρέθηκε ότι είναι το MCHC και η βιταμίνη B12 και εξετάστηκαν οι μεταβολές του δείκτη αυτού με το χρόνο μετά την έξοδο από την αρχική νοσηλεία, στο συνολικό πληθυσμό των ασθενών, όπου δεν αναδείχθηκαν σημαντικές αλλαγές και έγινε σύγκριση ανάμεσα στις διάφορες υποομάδες των ασθενών. Συγκεκριμένα, εξετάστηκαν οι διαφορές στις μεταβολές του RDW μεταξύ ασθενών που παρουσίασαν δυσμενή συμβάματα (θάνατο από οποιαδήποτε αιτία ή νοσηλεία για ΚΑ) και αυτών που δεν παρουσίασαν, ανάμεσα σε σακχαροδιαβητικούς και μη, σε ΚΑμΚΕ έναντι ΚΑδΚΕ και τέλος, μεταξύ ασθενών που έλαβαν και μη α-MEA. Έτσι, δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ ασθενών που εμφάνισαν ή όχι δυσμενή συμβάματα καθώς και ΚΑμΚΕ έναντι ΚΑδΚΕ. Αντιθέτως, υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη και μη καθώς και αυτών που είχαν στην αγωγή τους α-MEA έναντι αυτών που δεν είχαν.

Ο πληθυσμός της μελέτης είχε μέση τιμή RDW  $15.2 \pm 1.6$  %, η μέση ηλικία ήταν τα  $73.5 \pm 12$  έτη και το ποσοστό των ασθενών ανδρικού φύλου ήταν 55.8%. Τα προαναφερθέντα βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού που μελετήθηκε ήταν παρόμοια με αυτά των κυριότερων μελετών του RDW στην οξεία ΚΑ (92, 105, 110). Το καταληκτικό σημείο της μελέτης (θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας ή επανανοσηλεία για ΚΑ) θεωρείται ισχυρό και

αξιόπιστο καθώς το πιο σχετικό και αδιαμφισβήτητο κριτήριο στην οξεία ΚΑ είναι η θνητότητα, ενώ ένα ακόμη κριτήριο που είναι εξίσου σχετικό όσον αφορά τη βαρύτητα της ΚΑ και το κόστος υγείας είναι η επανανοσηλεία για ΚΑ (121).

Οι Pascual-Figal και συν. (106) δημοσίευσαν την ισχυρή προγνωστική αξία του RDW στην έξοδο, σε ότι αφορά την μακροχρόνια έκβαση ασθενών με οξεία ΚΑ, ανεξάρτητα των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης και της παρουσίας ή όχι αναιμίας. Οι Jackson και συν. (105) υποστήριξαν ότι το RDW παρέχει επιπρόσθετη προγνωστική αξία στο BNP σε πληθυσμό ασθενών με οξεία ΚΑ και το σημαντικότερο, αυτή ήταν ανεξάρτητη των τιμών της αιμοσφαιρίνης. Σε συμφωνία με τις προαναφερθείσες δημοσιεύσεις, η μελέτη μας επιβεβαίωσε την ισχυρή και ανεξάρτητη προγνωστική σημασία του RDW στην οξεία ΚΑ, έναντι των τιμών της αιμοσφαιρίνης ή του αιματοκρίτη.

Οι van Kimmenade και συν.(92) έδειξαν ότι το RDW αποτελεί ισχυρό δείκτη πρόγνωσης, όσον αφορά την θνητότητα των ασθενών, σε μια αναδρομική ανάλυση της μελέτης PRIDE. Συγκεκριμένα, οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το RDW παρέχει επιπρόσθετη προγνωστική αξία στο NT-proBNP, σε ότι αφορά την θνητότητα. Στην παρούσα εργασία, διαπιστώθηκε ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στο RDW και το BNP στη εισαγωγή, παρότι το τελευταίο έδειξε πτωχή προγνωστική αξία σε σχέση με το σύνθετο καταληκτικό σημείο.

Πράγματι, ενώ η βράχυ- και μέσο- πρόθεσμη προγνωστική αξία του BNP εισόδου, σε ασθενείς με οξεία ΚΑ, είναι καλά τεκμηριωμένη (122, 123), ο προγνωστικός του ρόλος όσον αφορά την μακροχρόνια έκβαση παραμένει σχετικά περιορισμένος. Πιο ειδικά, οι Minami και συν.(124) εξέτασαν την

μακροχρόνια προγνωστική αξία του BNP εισόδου σε 4501 ασθενείς με οξεία ΚΑ και διαπίστωσαν ότι ο δείκτης αυτός παρουσίασε ετερογένεια ως προγνωστικός παράγοντας ανεπιθύμητων συμβαμάτων. Συγκεκριμένα, το BNP έδειξε πτωχή προγνωστική αξία στις υποκατηγορίες των ασθενών με υπονατριαιμία, νεφρική δυσλειτουργία και ΚΑ οφειλόμενη σε υπέρταση. Επιπρόσθετα, οι Kosciol και συν. (125) διερεύνησαν σε 7039 ασθενείς με οξεία ΚΑ την προγνωστική σημασία του BNP εισόδου, εξόδου ή των μεταβολών αυτού για το σύνθετο καταληκτικό σημείο του θανάτου ή των επανανοσηλειών στο 1 έτος και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το BNP εξόδου προσφέρει την βέλτιστη προγνωστική διακριτική αξία για την θνητότητα στο 1 έτος ή το σύμπλοκο καταληκτικό σημείο της θνητότητας ή των επανανοσηλειών, όταν συγκρίνεται με κλινικούς δείκτες μεμονωμένα, με το BNP εισόδου, ή το λόγο του BNP εξόδου/εισόδου. Έτσι, κατά αναλογία με τις προαναφερθείσες δημοσιεύσεις, η μελέτη μας έδειξε ότι το BNP στην είσοδο παρουσίαζε σχετικά χαμηλή προγνωστική ικανότητα σε σχέση με την έξοδο.

Παρότι πολλαπλοί προγνωστικοί δείκτες έχουν δοκιμαστεί στην οξεία ΚΑ τα δεδομένα αυτών σχετικά με την μακροχρόνια έκβαση των ασθενών παραμένουν αντικείμενο προβληματισμού (121). Με μια πρώτη ματιά τα συμβάματα κατά τη διάρκεια της νοσηλείας ή 1 μήνα μετά την έξοδο μοιάζουν περισσότερο σχετικά με οξείες παθολογικές καταστάσεις, όπως είναι η οξεία ΚΑ; εντούτοις δεν μπορούμε να αγνοήσουμε την μακροχρόνια έκβαση των ασθενών (121). Για παράδειγμα, τα ινότροπα μπορεί να έχουν ευεργετικά βραχυπρόθεσμα αλλά ουδέτερα ή ακόμη και δηλητηριώδη μακροπρόθεσμα αποτελέσματα (126, 127).

Οι van Kimmenade και Januzzi (128) υποστηρίζουν ότι παρότι το “RDW μοιάζει να έχει βάσιμη προγνωστική σημασία, το εύρημα αυτό στερείται αξίας (empty finding) εάν ο συγκεκριμένος κίνδυνος δεν μπορεί να αλλάξει”. Καθόσον γνωρίζουμε, η παρούσα αποτελεί την πρώτη μελέτη που εξετάζει τις μεταβολές του RDW μετά την έξοδο, σε σχέση με το χρόνο, σε προκαθορισμένα χρονικά διαστήματα (έξοδος, 4,8 και 12 μήνες μετά από αυτήν) τόσο στο συνολικό πληθυσμό των ασθενών με ΚΑ όσο και μεταξύ των διαφόρων υποομάδων αυτών. Συνεπώς, 1 μέτρηση του RDW, που είναι απλός, φθηνός και ευρέως διαθέσιμος δείκτης, κατά την είσοδο ή την έξοδο των ασθενών με οξεία ΚΑ μπορεί να προσδώσει πολύτιμες προγνωστικές πληροφορίες, χωρίς να είναι απαραίτητες οι διαδοχικές μετρήσεις αυτού. Από την άλλη μεριά, το παραπάνω εύρημα καθιστά πιθανόν αδύνατη την εφαρμογή του δείκτη αυτού για θεραπεία βασισμένη σε βιοδείκτες (biomarker-guided therapy). Αξιοσημείωτα, οι Núñez και συν. (116) έδειξαν ότι το RDW συσχετιζόταν διαχρονικά με τη θνητότητα και την αναιμία σε ασθενείς με οξεία ΚΑ. Παρόλ’ αυτά, οι επανέλεγχοι ήταν τυχαίοι και όχι προκαθορισμένοι και η μελέτη είχε αναδρομικό χαρακτήρα.

Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της αύξησης του RDW στην ΚΑ αποτελεί αντικείμενο υπό διερεύνηση. Το RDW είναι αυξημένο σε καταστάσεις που υπάρχει αυξημένη καταστροφή ή μη αποτελεσματική παραγωγή των ερυθρών αιμοσφαιρίων (93) ή ακόμη μειωμένος ρυθμός ανανέωσης αυτών (91). Ένας προτεινόμενος μηχανισμός αύξησης του RDW στην ΚΑ είναι η διαταραχή της ερυθροποίησης, δηλ. τα υψηλά επίπεδα κυκλοφορούσας ερυθροποιητίνης (92). Η ερυθροποιητίνη εμποδίζει την απόπτωση των προδρομικών μορφών των ερυθροκυττάρων, ενώ ταυτόχρονα διεγείρει την



ωρίμανση και διαφοροποίησή τους (129). Έτσι, τα υψηλότερα επίπεδα ερυθροποιητίνης μπορεί να είναι η πιθανή αιτία αύξησης του RDW σε ασθενείς με ΚΑ. Στη μελέτη μας, οι ασθενείς που παρουσίασαν δυσμενή συμβάματα είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ερυθροποιητίνης έναντι αυτών που δεν παρουσίασαν. Παρόλ' αυτά το RDW έδειξε στην είσοδο των ασθενών πτωχή ανεξάρτητη συσχέτιση με την ερυθροποιητίνη, αποκλείοντας πρακτικά την ορμόνη αυτή από τους πιθανούς μηχανισμούς αύξησης του RDW στον πληθυσμό που μελετήθηκε.

Το RDW μπορεί να αυξηθεί στην ΚΑ σε διατροφικές διαταραχές, όπως η έλλειψη σιδήρου, βιταμίνης B12 ή φυλλικού οξέως καθώς και σε καταστάσεις χρόνιας φλεγμονής (106). Στην παρούσα μελέτη, οι μετρήσεις του σιδήρου και του φυλλικού οξέως ήταν διαθέσιμες σε όλους τους ασθενείς και δεν βρέθηκε να έχουν σημαντική συσχέτιση με τις τιμές του RDW. Αντιθέτως, οι τιμές της βιταμίνης B12 παρουσίαζαν ισχυρή και ανεξάρτητη συσχέτιση με το RDW εισαγωγής. Ανάμεσα στην πλειάδα των αιματολογικών παραμέτρων που εξετάστηκαν (πχ. MCV, MCH, αιματοκρίτης, αιμοσφαιρίνη) το MCHC βρέθηκε να είναι ο μοναδικός ανεξάρτητος και ισχυρός παράγοντας πρόγνωσης των τιμών του RDW. Αξιοσημείωτα, οι δείκτες φλεγμονής όπως η CRP και τα λευκά αιμοσφαίρια στερούνταν σημαντικής συσχέτισης με το RDW. Το ίδιο συμπέρασμα αφορούσε τους δείκτες οξειδωτικού στρες –ένα ακόμη προτεινόμενο μηχανισμό αύξησης του RDW στην ΚΑ (86-88, 130)- καθώς το ουρικό οξύ δεν έδειξε ουσιώδη συσχέτιση με το RDW στον υπό εξέταση πληθυσμό.

Η υπέρταση, η κολπική μαρμαρυγή, η στεφανιαία νόσος και ο σακχαρώδης διαβήτης αποτέλεσαν τις πιο κοινές συννοσηρότητες των

ασθενών της μελέτης. Καμία από αυτές δεν παρουσίασε σημαντική συσχέτιση με το RDW κατά την είσοδο των ασθενών. Εντούτοις, η ανάλυση των μεταβολών του RDW σε σχέση με το χρόνο αποκάλυψε ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα σε αυτές και την παρουσία του σακχαρώδη διαβήτη. Οι διαβητικοί ασθενείς επέδειξαν ανοδική πορεία στις τιμές του RDW σε σύγκριση με αυτούς που ήταν μη διαβητικοί.

Όσον αφορά την φαρμακευτική θεραπεία, διαπιστώνουμε ότι τα διουρητικά της αγκύλης και οι β-αποκλειστές, κατά την εισαγωγή των ασθενών, δεν ήταν σημαντικοί παράγοντες πρόγνωσης των τιμών του RDW, σε αντίθεση με τα ευρήματα των van Kimmenade και συν. (92). Επιπρόσθετα, οι α-MEA δεν φαίνεται να συσχετίζονται ανεξάρτητα με τις τιμές του RDW, σε συμφωνία με την προαναφερθείσα εργασία (92). Παρόλ' αυτά, παρατηρήσαμε ότι ασθενείς που λαμβάνουν α-MEA είχαν ουσιώδεις διαφορές στις μεταβολές του δείκτη αυτού έναντι των ατόμων που δεν ελάμβαναν α-MEA. Το εύρημα αυτό θα μπορούσε να αποτελέσει αφορμή για τη διερεύνηση του ρόλου της θεραπείας με α-MEA στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό των μεταβολών του RDW σε ασθενείς με ΚΑ.

## **B.6 ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Η παρούσα μελέτη φέρει αρκετούς περιορισμούς, τους οποίους θα πρέπει να λάβουμε υπόψη. Κατ' αρχάς, ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείται αποκλειστικά από ασθενείς της Καυκάσιας φυλής. Για το λόγο αυτό τα όποια συμπεράσματα θα πρέπει να αφορούν τους πληθυσμούς που έχουν χαρακτηριστικά ανάλογα με αυτά που μελετήθηκαν.

Δεύτερον, η οξεία ΚΑ μπορεί να πάρει διάφορες μορφές. Η de novo οξεία ΚΑ, δηλ. η πρώτη εκδήλωση της πάθησης και η απορρύθμιση της γνωστής χρόνιας ΚΑ αποτελούν πολύ διαφορετικές καταστάσεις, όσον αφορά την αιτιολογία και τις υποκείμενες, σχετιζόμενες συννοσηρότητες. Η μελέτη μας συμπεριέλαβε ασθενείς με de novo και οξεία απορρύθμιση χρόνιας ΚΑ. Συνεπώς, τα αποτελέσματα της μελέτης πρέπει να εξεταστούν γνωρίζοντας ότι ο πληθυσμός αποτελείται από 2 διαφορετικές μορφές κλινικών συνδρόμων που συνιστούν την οξεία ΚΑ.

Τρίτον, είναι δύσκολο να προβλεφθεί η έκβαση των ασθενών στο 1 έτος βασισμένη στις τιμές ενός βιοδείκτη (RDW) ως τελική καθώς αναρίθμητοι παράγοντες (πχ. φαρμακευτική αγωγή, επαναγγείωση, θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού, χρήση απινιδωτών) είναι δυνατό να επηρεάσουν την έκβαση των ασθενών. Όλοι αυτοί οι παράγοντες μπορεί να επηρεάσουν την πρόγνωση στο 1 έτος, μειώνοντας την προγνωστική σημασία των βιοδεικτών που λαμβάνονται στην είσοδο ή την έξοδο.

Τέλος, το δείγμα των ασθενών που έλαβε μέρος στη μελέτη δεν ήταν μεγάλο (104 ασθενείς), παρότι κάθε ασθενής υποβαλλόταν σε τουλάχιστον 5 μετρήσεις (είσοδο, έξοδο, 4, 8, 12 μήνες καθώς και σε κάθε επαναλαμβανόμενη νοσηλεία). Έτσι, τα αποτελέσματα πρέπει να

ερμηνευτούν με προσοχή και να αποτελέσουν τη βάση για μεγαλύτερες μελέτες.

## **B.7 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Το RDW στους ασθενείς με οξεία ΚΑ είναι ισχυρός και ανεξάρτητος δείκτης πρόγνωσης για θάνατο από οποιαδήποτε αιτιολογία ή επανανοσηλεία για ΚΑ στο χρονικό διάστημα του 1 έτους της παρακολούθησης. Οι ανεξάρτητοι και σημαντικοί παράγοντες των τιμών του RDW στην εισαγωγή των ασθενών είναι η βιταμίνη B12 και το MCHC. Οι μεταβολές του RDW με το χρόνο δεν ήταν στατιστικά σημαντικές στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης. Ομοίως δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές στη σύγκριση των ασθενών με ή χωρίς συμβάματα και των ασθενών με ΚΑμΚΕ έναντι ΚΑδΚΕ. Αντίθετα, προέκυψαν σημαντικές διαφορές στις μεταβολές του RDW σε σχέση με το χρόνο, ανάμεσα στους διαβητικούς και μη διαβητικούς ασθενείς, καθώς και σε ασθενείς που ελάμβαναν α-MEA έναντι αυτών που δεν ελάμβαναν. Η αλληλεπίδραση των διαχρονικών μεταβολών του RDW με τη θεραπευτική αγωγή με α-MEA μπορεί να προσφέρει πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό αύξησης του RDW στην ΚΑ ο οποίος παραμένει άγνωστος.

## B.8 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):e29-322.
2. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Fonarow GC, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail*. 2013;6(3):606-19.
3. Ponikowski P AS, Khalid F, Cowie M, Force T, Shengshou Hu et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Failure*. 2014;1(1):4-25.
4. Tang WHW FG. Clinical Evaluation of Heart Failure. In: D. L. Mann GMF, editor. *Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. p. 421.
5. E B. Clinical manifestations of heart failure. In: E B, editor. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 1988. p. 471–84.
6. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. 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. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1787-847.
7. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med*. 1971;285(26):1441-6.
8. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, Ponikowski P, Peacock WF, Laribi S, et al. Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(6):544-58.
9. Loefer LR, Rosamond WD, Chang PP, Folsom AR, Chambless LE. Heart failure incidence and survival (from the Atherosclerosis Risk in Communities study). *Am J Cardiol*. 2008;101(7):1016-22.
10. Zannad F, Garcia AA, Anker SD, Armstrong PW, Calvo G, Cleland JG, et al. Clinical outcome endpoints in heart failure trials: a European Society of Cardiology Heart Failure Association consensus document. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(10):1082-94.
11. Harlan M. Krumholz ARM, Eric M. Schone et al. . Patterns of Hospital Performance in Acute Myocardial Infarction and Heart Failure 30-Day Mortality and Readmission. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2(5):407-13.
12. Cowie MR, Anker SD, Cleland JGF, Felker GM, Filippatos G, Jaarsma T, et al. Improving care for patients with acute heart failure: before, during and after hospitalization. *ESC Heart Failure*. 2014;1(2):110-45.
13. Calvert MJ, Freemantle N, Cleland JG. The impact of chronic heart failure on health-related quality of life data acquired in the baseline phase of the CARE-HF study. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(2):243-51.

14. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2005;112(12):e154-235.
15. Association CcotNYH. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 9th ed. Boston: Little, Brown & Co; 1994.
16. Badgett RG, Lucey CR, Mulrow CD. Can the clinical examination diagnose left-sided heart failure in adults? *JAMA*. 1997;277(21):1712-9.
17. Nadir AM, Beadle R, Lim HS. Kussmaul physiology in patients with heart failure. *Circ Heart Fail*. 2014;7(3):440-7.
18. Gheorghiade M, Filippatos G, De Luca L, Burnett J. Congestion in acute heart failure syndromes: an essential target of evaluation and treatment. *Am J Med*. 2006;119(12 Suppl 1):S3-S10.
19. Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, Gattis Stough W, Greenberg BH, O'Connor CM, et al. Relationship between admission serum sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: an analysis from the OPTIMIZE-HF registry. *Eur Heart J*. 2007;28(8):980-8.
20. Nohria A, Lewis E, Stevenson LW. Medical management of advanced heart failure. *JAMA*. 2002;287(5):628-40.
21. van Kimmenade RR, Januzzi JL, Jr. Emerging biomarkers in heart failure. *Clin Chem*. 2012;58(1):127-38.
22. Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart Fail*. 2013;1(1):1-20.
23. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347(3):161-7.
24. Januzzi JL, Jr., Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol*. 2005;95(8):948-54.
25. Karayannis G, Triposkiadis F, Skoularigis J, Georgoulas P, Butler J, Giamouzis G. The emerging role of Galectin-3 and ST2 in heart failure: practical considerations and pitfalls using novel biomarkers. *Curr Heart Fail Rep*. 2013;10(4):441-9.
26. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*. 2006;113(11):1424-33.
27. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, Maggioni A, Kober L, Squire IB, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J*. 2013;34(19):1404-13.
28. Keenan PS, Normand SL, Lin Z, Drye EE, Bhat KR, Ross JS, et al. An administrative claims measure suitable for profiling hospital performance on the basis of 30-day all-cause readmission rates among patients with heart failure. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2008;1(1):29-37.
29. Fonarow GC, Adams KF, Jr., Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ, Adhere Scientific Advisory Committee SG, et al. Risk stratification for in-

- hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA*. 2005;293(5):572-80.
30. Group TCTS. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987;316(23):1429-35.
  31. Investigators TS. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991(325):293–302.
  32. Committees C-IIa. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999(353):9–13.
  33. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. 2002;106(17):2194-9.
  34. Investigators M-H. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353(9169):2001-7.
  35. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, et al. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet*. 2014;384(9961):2235-43.
  36. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709-17.
  37. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364(1):11-21.
  38. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348(14):1309-21.
  39. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1383-92.
  40. Cohn JN, Tognoni G, Valsartan Heart Failure Trial I. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345(23):1667-75.
  41. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*. 2003;362(9386):767-71.
  42. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376(9744):875-85.
  43. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R, Investigators B. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9641):807-16.
  44. Group TDI. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997(336):525–33.



45. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med*. 1986;314(24):1547-52.
46. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325(5):303-10.
47. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R, Jr., Ferdinand K, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med*. 2004;351(20):2049-57.
48. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9645):1223-30.
49. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004.
50. Packer M, McMurray JJ, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation*. 2015;131(1):54-61.
51. McMurray J, Packer M, Desai A, Gong J, Greenlaw N, Lefkowitz M, et al. A putative placebo analysis of the effects of LCZ696 on clinical outcomes in heart failure. *Eur Heart J*. 2015;36(7):434-9.
52. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9851):1387-95.
53. Colin-Ramirez E, McAlister FA, Zheng Y, Sharma S, Armstrong PW, Ezekowitz JA. The long-term effects of dietary sodium restriction on clinical outcomes in patients with heart failure. The SODIUM-HF (Study of Dietary Intervention Under 100 mmol in Heart Failure): a pilot study. *Am Heart J*. 2015;169(2):274-81 e1.
54. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301(14):1439-50.
55. Investigators TAVIDA. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med*. 1997(337):1576-83.
56. Oseroff O, Retyk E, Bochoeyer A. Subanalyses of secondary prevention implantable cardioverter-defibrillator trials: antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID), Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS), and Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Curr Opin Cardiol*. 2004;19(1):26-30.
57. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352(3):225-37.
58. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary

- disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1996;335(26):1933-40.
59. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2004;350(21):2151-8.
  60. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350(21):2140-50.
  61. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352(15):1539-49.
  62. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*. 2009;361(14):1329-38.
  63. Abraham WT, Young JB, Leon AR, Adler S, Bank AJ, Hall SA, et al. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation*. 2004;110(18):2864-8.
  64. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C, et al. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(23):1834-43.
  65. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med*. 2010;363(25):2385-95.
  66. Leclercq C, Walker S, Linde C, Clementy J, Marshall AJ, Ritter P, et al. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2002;23(22):1780-7.
  67. Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTISite STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(1):111-8.
  68. Bessman JD, Gilmer PR, Jr., Gardner FH. Improved classification of anemias by MCV and RDW. *Am J Clin Pathol*. 1983;80(3):322-6.
  69. Hollowell JG, van Assendelft OW, Gunter EW, Lewis BG, Najjar M, Pfeiffer C, et al. Hematological and iron-related analytes--reference data for persons aged 1 year and over: United States, 1988-94. *Vital Health Stat 11*. 2005(247):1-156.
  70. Yndestad A, Damas JK, Oie E, Ueland T, Gullestad L, Aukrust P. Role of inflammation in the progression of heart failure. *Curr Cardiol Rep*. 2007;9(3):236-41.
  71. Chen W, Frangogiannis NG. The role of inflammatory and fibrogenic pathways in heart failure associated with aging. *Heart Fail Rev*. 2010;15(5):415-22.

72. Bozkurt B, Mann DL, Deswal A. Biomarkers of inflammation in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2010;15(4):331-41.
73. Forhecz Z, Gombos T, Borgulya G, Pozsonyi Z, Prohaszka Z, Janoskuti L. Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. *Am Heart J.* 2009;158(4):659-66.
74. Lappe JM, Horne BD, Shah SH, May HT, Muhlestein JB, Lappe DL, et al. Red cell distribution width, C-reactive protein, the complete blood count, and mortality in patients with coronary disease and a normal comparison population. *Clin Chim Acta.* 2011;412(23-24):2094-9.
75. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133(4):628-32.
76. Okonko DO, Marley SB, Anker SD, Poole-Wilson PA, Gordon MY. Suppression of erythropoiesis in patients with chronic heart failure and anaemia of unknown origin: evidence of an immune basis. *Int J Cardiol.* 2013;166(3):664-71.
77. Spiropoulos A, Goussetis E, Margeli A, Premetis E, Skenderi K, Graphakos S, et al. Effect of inflammation induced by prolonged exercise on circulating erythroid progenitors and markers of erythropoiesis. *Clin Chem Lab Med.* 2010;48(2):199-203.
78. Pierce CN, Larson DF. Inflammatory cytokine inhibition of erythropoiesis in patients implanted with a mechanical circulatory assist device. *Perfusion.* 2005;20(2):83-90.
79. Allen LA, Felker GM, Mehra MR, Chiong JR, Dunlap SH, Ghali JK, et al. Validation and potential mechanisms of red cell distribution width as a prognostic marker in heart failure. *J Card Fail.* 2010;16(3):230-8.
80. Opasich C, Cazzola M, Scelsi L, De Feo S, Bosimini E, Lagioia R, et al. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2005;26(21):2232-7.
81. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, Leonti A, Tsolakis E, Drakos SG, et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(12):2485-9.
82. Westenbrink BD, Voors AA, van Veldhuisen DJ. Is anemia in chronic heart failure caused by iron deficiency? *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(23):2301-2; author reply 2.
83. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood.* 2003;102(3):783-8.
84. De Domenico I, Ward DM, Kaplan J. Hepcidin regulation: ironing out the details. *J Clin Invest.* 2007;117(7):1755-8.
85. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, Danan JL, Bigard X, Devaux I, et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest.* 2002;110(7):1037-44.
86. Cotter G, Felker GM, Adams KF, Milo-Cotter O, O'Connor CM. The pathophysiology of acute heart failure--is it all about fluid accumulation? *Am Heart J.* 2008;155(1):9-18.

87. Semba RD, Patel KV, Ferrucci L, Sun K, Roy CN, Guralnik JM, et al. Serum antioxidants and inflammation predict red cell distribution width in older women: the Women's Health and Aging Study I. *Clin Nutr*. 2010;29(5):600-4.
88. Friedman JS, Lopez MF, Fleming MD, Rivera A, Martin FM, Welsh ML, et al. SOD2-deficiency anemia: protein oxidation and altered protein expression reveal targets of damage, stress response, and antioxidant responsiveness. *Blood*. 2004;104(8):2565-73.
89. Oh J, Kang SM, Hong N, Choi JW, Lee SH, Park S, et al. Relation between red cell distribution width with echocardiographic parameters in patients with acute heart failure. *J Card Fail*. 2009;15(6):517-22.
90. Adams KF, Jr., Mehra MR, Oren RM, O'Connor CM, Chiong JR, Ghali JK, et al. Prospective evaluation of the association between cardiac troponin T and markers of disturbed erythropoiesis in patients with heart failure. *Am Heart J*. 2010;160(6):1142-8.
91. Patel HH, Patel HR, Higgins JM. Modulation of red blood cell population dynamics is a fundamental homeostatic response to disease. *Am J Hematol*. 2015;90(5):422-8.
92. van Kimmenade RR, Mohammed AA, Uthamalingam S, van der Meer P, Felker GM, Januzzi JL, Jr. Red blood cell distribution width and 1-year mortality in acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(2):129-36.
93. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(1):40-7.
94. Al-Najjar Y, Goode KM, Zhang J, Cleland JG, Clark AL. Red cell distribution width: an inexpensive and powerful prognostic marker in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(12):1155-62.
95. Cauthen CA, Tong W, Jain A, Tang WH. Progressive rise in red cell distribution width is associated with disease progression in ambulatory patients with chronic heart failure. *J Card Fail*. 2012;18(2):146-52.
96. Bonaque JC, Pascual-Figal DA, Manzano-Fernandez S, Gonzalez-Canovas C, Vidal A, Munoz-Esparza C, et al. Red blood cell distribution width adds prognostic value for outpatients with chronic heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65(7):606-12.
97. Jung C, Fujita B, Lauten A, Kiehn M, Kuthe F, Ferrari M, et al. Red blood cell distribution width as useful tool to predict long-term mortality in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2011;152(3):417-8.
98. Tseliou E, Terrovitis JV, Kaldara EE, Ntalianis AS, Repasos E, Katsaros L, et al. Red blood cell distribution width is a significant prognostic marker in advanced heart failure, independent of hemoglobin levels. *Hellenic J Cardiol*. 2014;55(6):457-61.
99. A.R. S. Red Cell Distribution Width and Serum BNP Level Correlation in Diabetic Patients with Cardiac Failure: A Cross - Sectional Study. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(6):01-3.
100. Gromadzinski L, Januszko-Giergielewicz B, Pruszczyk P. Red cell distribution width is an independent factor for left ventricular diastolic dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2015;19(4):616-25.

101. Nishizaki Y, Yamagami S, Suzuki H, Joki Y, Takahashi S, Sesoko M, et al. Red blood cell distribution width as an effective tool for detecting fatal heart failure in super-elderly patients. *Intern Med.* 2012;51(17):2271-6.
102. Kaya A, Isik T, Kaya Y, Enginyurt O, Gunaydin ZY, Iscanli MD, et al. Relationship between red cell distribution width and stroke in patients with stable chronic heart failure: a propensity score matching analysis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2015;21(2):160-5.
103. Yu SB, Cui HY, Qin M, Liu T, Kong B, Zhao QY, et al. [Impact of red cell distribution width on outcome of 16 681 patients with chronic systolic heart failure]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2012;40(3):237-42.
104. Borne Y, Smith JG, Melander O, Hedblad B, Engstrom G. Red cell distribution width and risk for first hospitalization due to heart failure: a population-based cohort study. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(12):1355-61.
105. Jackson CE, Dalzell JR, Bezlyak V, Tsorlalis IK, Myles RC, Spooner R, et al. Red cell distribution width has incremental prognostic value to B-type natriuretic peptide in acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(12):1152-4.
106. Pascual-Figal DA, Bonaque JC, Redondo B, Caro C, Manzano-Fernandez S, Sanchez-Mas J, et al. Red blood cell distribution width predicts long-term outcome regardless of anaemia status in acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(9):840-6.
107. Dai Y, Konishi H, Takagi A, Miyauchi K, Daida H. Red cell distribution width predicts short- and long-term outcomes of acute congestive heart failure more effectively than hemoglobin. *Exp Ther Med.* 2014;8(2):600-6.
108. Olivares Jara M, Santas Olmeda E, Minana Escrive G, Palau Sampio P, Merlos Diaz P, Sanchis Fores J, et al. [Red cell distribution width and mortality risk in acute heart failure patients]. *Med Clin (Barc).* 2013;140(10):433-8.
109. Zalawadiya SK, Zmily H, Farah J, Daifallah S, Ali O, Ghali JK. Red cell distribution width and mortality in predominantly African-American population with decompensated heart failure. *J Card Fail.* 2011;17(4):292-8.
110. Makhoul BF, Khourieh A, Kaplan M, Bahouth F, Aronson D, Azzam ZS. Relation between changes in red cell distribution width and clinical outcomes in acute decompensated heart failure. *Int J Cardiol.* 2013;167(4):1412-6.
111. Uemura Y, Shibata R, Takemoto K, Uchikawa T, Koyasu M, Watanabe H, et al. Elevation of red blood cell distribution width during hospitalization predicts mortality in patients with acute decompensated heart failure. *J Cardiol.* 2016;67(3):268-73.
112. Oh J, Kang SM, Won H, Hong N, Kim SY, Park S, et al. Prognostic value of change in red cell distribution width 1 month after discharge in acute decompensated heart failure patients. *Circ J.* 2012;76(1):109-16.
113. Hong N, Oh J, Kang SM, Kim SY, Won H, Youn JC, et al. Red blood cell distribution width predicts early mortality in patients with acute dyspnea. *Clin Chim Acta.* 2012;413(11-12):992-7.
114. He W, Jia J, Chen J, Qin S, Tao H, Kong Q, et al. Comparison of prognostic value of red cell distribution width and NT-proBNP for short-term clinical outcomes in acute heart failure patients. *Int Heart J.* 2014;55(1):58-64.
115. Ferreira JP, Santos M, Almeida S, Marques I, Bettencourt P, Carvalho H. Tailoring diuretic therapy in acute heart failure: insight into early diuretic response predictors. *Clin Res Cardiol.* 2013;102(10):745-53.

116. Nunez J, Nunez E, Rizopoulos D, Minana G, Bodi V, Bondanza L, et al. Red blood cell distribution width is longitudinally associated with mortality and anemia in heart failure patients. *Circ J*. 2014;78(2):410-8.
117. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39 e14.
118. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2551-67.
119. Evans TC, Jehle D. The red blood cell distribution width. *J Emerg Med*. 1991;9 Suppl 1:71-4.
120. Morris M DF. Basic examination of blood. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 20th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001.
121. Cohen-Solal A, Laribi S, Ishihara S, Vergaro G, Baudet M, Logeart D, et al. Prognostic markers of acute decompensated heart failure: the emerging roles of cardiac biomarkers and prognostic scores. *Arch Cardiovasc Dis*. 2015;108(1):64-74.
122. Fonarow GC, Peacock WF, Phillips CO, Givertz MM, Lopatin M, Committee ASA, et al. Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(19):1943-50.
123. Logeart D, Thabut G, Jourdain P, Chavelas C, Beyne P, Beauvais F, et al. Predischage B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(4):635-41.
124. Minami Y, Kajimoto K, Sato N, Hagiwara N, Takano T, Mebazaa A, et al. Heterogeneity of the prognostic significance of B-type natriuretic peptide levels on admission in patients hospitalized for acute heart failure syndromes. *Eur J Intern Med*. 2016.
125. Kociol RD, Horton JR, Fonarow GC, Reyes EM, Shaw LK, O'Connor CM, et al. Admission, discharge, or change in B-type natriuretic peptide and long-term outcomes: data from Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF) linked to Medicare claims. *Circ Heart Fail*. 2011;4(5):628-36.
126. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA*. 2007;297(17):1883-91.
127. Packer M, Colucci W, Fisher L, Massie BM, Teerlink JR, Young J, et al. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *JACC Heart Fail*. 2013;1(2):103-11.
128. van Kimmenade RR, Januzzi JL. Red cell distribution width measurement: what role does it have in heart failure? *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65(7):593-4.
129. Jelkmann W. Molecular biology of erythropoietin. *Intern Med*. 2004;43(8):649-59.

130. Forhecz Z, Gombos T, Borgulya G, Pozsonyi Z, Prohaszka Z, Janoskuti L. Red cell distribution width: a powerful prognostic marker in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(4):415.